

**DIE UNTERSUCHUNG DER ATEMZUGVARIABILITÄT IM SCHLAF ALS
POTENZIELLER BIOMARKER EINES PRODROMALEN ODER
MANIFESTEN PARKINSON-SYNDROMS DURCH
GEGENÜBERSTELLUNG VON PATIENTEN MIT REM-SCHLAF-
VERHALTENSTÖRUNG, PARKINSON-SYNDROM UND
KONTROLLPROBANDEN**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Franziska Zimmer
geboren am 03.08.1994 in Friedrichroda

Gutachter

1. PD Dr. Thomas Bitter, Jena
2. apl. Prof. Dr. Matthias Schwab, Jena
3. Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Marburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 28.09.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ZUSAMMENFASSUNG	3
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 DER SCHLAF	6
1.1.1 Die Schlafarchitektur	7
1.1.2 Die Schlaf-Wach-Regulation	8
1.1.3 Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen	10
1.2 DIE ATMUNG	12
1.2.1 Die Atemphasen und -mechanik	13
1.2.2 Die Atemregulation im Schlaf	14
1.2.3 Die Variabilität der Atmung im Schlaf.....	15
1.3 DIE REM-SCHLAF-VERHALTENSSTÖRUNG.....	16
1.3.1 Definition und Epidemiologie.....	16
1.3.2 Pathophysiologie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Assoziation zu den Synukleinopathien.....	17
1.3.3 Klinik und Diagnostik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	19
1.3.4 Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	20
1.4 DAS PARKINSON-SYNDROM.....	21
1.4.1 Definition und Epidemiologie.....	21
1.4.2 Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms	22
1.4.3 Klinik und Diagnostik des Parkinson-Syndroms	23
1.4.4 Schlafstörungen bei Parkinson-Syndrom.....	25
1.4.5 Therapie des Parkinson-Syndroms	26
2 ZIELE DER ARBEIT	28
3 METHODIK.....	30
3.1 PROBANDENGRUPPEN	30
3.2 METHODEN	31
3.2.1 Die Polysomnographie.....	31
3.3 DATENANALYSE	32

3.3.1 Auswertung über die Analysesoftware DOMINO.....	32
3.3.2 Auswertung über LabVIEW „Atemstadium_64_sw“.....	35
3.4 STATISTIK.....	42
4 ERGEBNISSE.....	44
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATENANALYSE.....	44
4.2 ANALYSE DER SCHLAFPARAMETER TST, SCHLAFSTADIENANTEILE, SCHLAFFEFFIZIENZ UND SCHLAFSTADIENWECHSEL-INDEX	45
4.3 ANALYSE DER ATEMPARAMETER AF, AHI, AI UND ARI.....	45
4.4 CHARAKTERISIERUNG DER ATEMZUGVARIABILITÄT (AZV).....	47
4.4.1 Der Mittelwert der Atemzugintervalle (MW_AZI)	47
4.4.2 Die Standardabweichung der Atemzugintervalle (SD_AZI).....	50
4.4.3 Der Variationskoeffizient der Atemzugintervalle (VarK_AZI).....	54
4.5 DER EINFLUSS VON ALTER, BMI, PS-ERKRANKUNGSSTADIUM UND -DAUER AUF DIE ATEMZUGVARIABILITÄT IM SCHLAF	59
4.6 ROC-KURVENANALYSE DES VAR_K_AZI.....	60
5 DISKUSSION.....	64
5.1 METHODENDISKUSSION	64
5.1.1 Limitationen der DOMINO und LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ Analyse.....	64
5.1.2 Der Einfluss der Apnoedichte auf die Atemzugvariabilität im Schlaf.....	67
5.1.3 Der Einfluss eines „first-night“-Effekts auf die Atemzugvariabilität im Schlaf	68
5.1.4 Limitationen der statistischen Auswertung.....	69
5.2 ERGEBNISDISKUSSION: DIE ATEMZUGVARIABILITÄT IM SCHLAF	69
5.2.1 Die Atemzugvariabilität im Schlaf gesunder Kontrollprobanden	70
5.2.2 Die Atemzugvariabilität im Schlaf bei Patienten mit REM-Schlaf- Verhaltensstörung und Parkinson-Syndrom	72
5.2.3 Vergleich der Atemzugvariabilität im Schlaf zwischen den Studiengruppen	72
5.3 DIE AZV ALS POTENZIELLER BIOMARKER FÜR PARKINSON’S CHE ERKRANKUNGEN	74
5.3.1 Etablierte Biomarker der frühen α -Synuklein-assoziierten Neurodegeneration.....	74
5.3.2 Die Atemzugvariabilität im Schlaf als diagnostischer Biomarker für das Parkinson- Syndrom.....	76

5.3.3 Herzratenvariabilität und ihr Bezug zur Atemzugvariabilität im Schlaf bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Parkinson-Syndrom.....	77
5.3.4 Messparameter im Schlaf ohne diskriminativen Wert zur Identifikation von Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung oder Parkinson-Syndrom.....	79
5.4 KLINISCHE UMSETZBARKEIT UND AUSBLICK DER AZV IM SCHLAF ALS BIOMARKER FÜR PARKINSON‘SCHE ERKRANKUNGEN.....	81
6 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	85
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	87
8 ANHANG.....	105
8.1 TABELLENVERZEICHNIS	105
8.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	106
8.3 DANKSAGUNG	108
8.4 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	109

Abkürzungsverzeichnis

AA	Alle Apnoen beibehalten
AASM	American academy of sleep medicine
AF	Atemfrequenz
AFV	Atemfrequenzvariabilität
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
ArI	Arousal-Index
AUC	Area under the curve
AZI	Atemzugintervall
AZV	Atemzugvariabilität, gleichzusetzen mit breath-to-breath variability
BMI	Body-Mass-Index
EEG	Elektroenzephalographie, -gramm
EMG	Elektromyographie, -gramm
EOG	Elektrookulographie, -gramm
HRV	Herzratenvariabilität
H&Y	Hoehn und Yahr
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
iPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
iRBD	Idiopathic REM sleep behaviour disorder, idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung
K	Kontrollprobanden
K.-W.-Test	Kruskal-Wallis-Test
MW_AZI	Mittelwert der Atemzugintervalle
NREM	Non-rapid eye movement(-Schlaf)
OA	Ohne Apnoen (Deletion aller Apnoen)
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
pREM	Phasischer REM(-Schlaf)
PS	Parkinson-Syndrom
PSG	Polysomnographie
RBD	REM sleep behaviour disorder, REM-Schlaf-Verhaltensstörung
REM	Rapid eye movement(-Schlaf)
resp. ArI	Respiratorischer Arousal-Index

ROC	Receiver operating characteristics
s	Standardabweichung
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD_AZI	Standardabweichung der Atemzugintervalle
Tab.	Tabelle
tREM	Tonischer REM(-Schlaf)
TST	Total-sleep-time, Gesamtschlafzeit
U-Test	Mann-Whitney U-Test
VarK_AZI	Variationskoeffizient der Atemzugintervalle
W	Wachzustand
\bar{x}	Mittelwert
ZA	Zentrale Apnoen beibehalten (Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen)

Zusammenfassung

Während die Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen weiter voranschreitet, existieren zeitgleich nur wenig verfügbare Therapieoptionen und etablierte Methoden zur Früherkennung fehlen fast gänzlich. Die Suche nach neurodegenerativen Biomarkern ist daher Gegenstand aktueller Forschungen. In einer Studie konnte bereits eine verminderte Herzraten- und Blutdruckvariabilität bei Patienten mit α -Synukleinopathien gefunden und diese autonomen Parameter als funktionell nützliche Biomarker für die durch α -Synukleinopathien bedingte Neurodegeneration betitelt werden (Dahms et al. 2016). Weitere Untersuchungen an Parkinson-Patienten ergaben ebenfalls eine reduzierte Herzratenvariabilität im Schlaf im Vergleich zu Kontrollprobanden (Pyatigorskaya et al. 2016). Dies hebt die Parkinson'sche Neurodegeneration als Einflussfaktor auf autonome Funktionen im Schlaf hervor. An wachen Gesunden konnte eine Relation zwischen Herzratenvariabilität und breath-to-breath variability (Atemzugvariabilität) festgestellt werden (Beda et al. 2014). Daher kann auch eine veränderte respiratorische Variabilität bei neurodegenerativen Erkrankungen vermutet werden. Inwiefern sich Atemzugvariabilität (AZV) im Schlaf als potenter Biomarker eines prodromalen oder manifesten Parkinson-Syndroms eignet, wurde in der Literatur noch nicht näher betrachtet.

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die AZV im Schlaf, über die Erhebung des Variationskoeffizienten der Atemzugintervalle (VarK_AZI) ganzer Nächte, in den verschiedenen Schlafstadien an Patienten mit prodromaler Parkinsonerkrankung (RBD) und manifestem Parkinson-Syndrom (PS) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob die An- oder Abwesenheit von Apnoen einen Einfluss auf die AZV während des Schlafens ausübt. In Zusammenschau aller Ergebnisse galt es anschließend, die Eignung der AZV im Schlaf als Biomarker zur Früherkennung eines PS oder einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) zu diskutieren. Hierfür wurden retrospektiv die Atemkanalsignale von 20 RBD-, 17 PS- und 20 gesunden Kontrollprobanden aus Polysomnographien kompletter Nächte mit DOMINO und LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ bearbeitet und analysiert. Durch die Markierung von EOG-Ausschlägen während des REM-Schlafes in DOMINO konnte in der späteren Auswertung zwischen dem phasischen (pREM) und tonischen REM-Schlaf (tREM) differenziert werden. In LabVIEW wurden Artefakte und in separaten Analysen obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen entfernt. In dieser Dissertation wurde die höchste AZV neben dem Wachzustand im REM-Schlaf der K- und PS-Studiengruppen und im Stadium N1 der RBD-Gruppe beobachtet. Die niedrigste AZV wurde bei allen Studiengruppen in N3 nachgewiesen. In jeder Probandengruppe waren die AZI im tREM- signifikant länger als im pREM-Schlaf,

unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen, was eine Beteiligung unterschiedlicher Steuerungssysteme an der Atmung in den REM-Schlaf-Subtypen nahelegt. Die AZV der RBD-Probanden erwies sich in N2, die der PS-Patienten in N2 und N3 sowie die beider Gruppen im gesamten REM-Schlaf (pREM- und tREM-Schlaf) signifikant höher als die AZV der Kontrollprobanden. Die PS- und RBD-Studiengruppen unterschieden sich hinsichtlich der AZV in keinem Schlafstadium. Die erhöhte AZV im Schlaf könnte somit bereits ein frühes Merkmal einer PS-Erkrankung darstellen. Mit Apnoen konnte in der ROC-Kurvenanalyse des VarK_AZI zwischen PS- und K-Studiengruppe eine sehr gute Diskriminationsfähigkeit ($AUC \geq 0,82$; $p < 0,002$) in mehreren Schlafstadien (N2, REM-, pREM-Schlaf) herausgearbeitet werden. Dennoch sah man ohne Apnoen im pREM-Schlaf die höchste Diskriminationsfähigkeit zwischen der PS- und K-Testgruppe mit $AUC = 0,92$ (95 %-Konfidenzintervall = 0,82–1; $p < 0,001$). Es konnte folglich zwischen PS- und K-Probanden im pREM-Schlaf ohne Apnoen als Cut off des VarK_AZI = 0,208 (Spezifität = 94,7 % und Sensitivität = 82,4 %) definiert werden. Aufgrund dieser exzellenten Diskriminationsfähigkeit und ihrer hohen Spezifität stellt die AZV im Schlaf einen potenten, frühen diagnostischen Biomarker zur Erkennung eines Parkinson-Syndroms dar. Mit Erhebung der AZV im Schlaf könnte die Diagnosefindung von PS-Patienten früher Erkrankungsstadien (H&Y-Stadium < 3) erleichtert und möglicherweise sogar beschleunigt werden. Zukünftig empfiehlt es sich, weitere Untersuchungen zur AZV im Schlaf an einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen, um Störfaktoren zu identifizieren und die Korrelation zwischen PS-Erkrankungsschwere und der AZV im Schlaf zu testen. Eine prodromale Parkinsonerkrankung wie die RBD konnte durch die AZV noch nicht ausreichend gut gegenüber den gesunden Kontrollprobanden abgegrenzt werden ($AUC = 0,68$ – $0,76$). Es ist jedoch denkbar, dass durch Kombination von der AZV im Schlaf mit anderen Biomarkern (wie z. B. HRV) ein kombinierter, starker, autonomer, nicht invasiver, sicherer und günstiger Biomarker zur Früherkennung auch prodromaler Parkinsonstadien wie der RBD gefunden werden und neuroprotektive Therapieansätze für den Parkinson'schen Erkrankungskreis gezielter weiterentwickelt werden könnten.

1 Einleitung

Die wachsende Zahl neurodegenerativer Erkrankungen und deren fehlende Behandlungsoptionen stellen ein zunehmendes Problem für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem dar. Aufgrund des langsam progredienten Verlaufs sind neurodegenerative Erkrankungen bei Diagnosestellung meist schon weit fortgeschritten und die Patienten leiden bereits unter Symptomen, die sie in ihrem Alltag stark einschränken. Die Betroffenen beklagen neben kognitiven Einschränkungen und motorischen Defiziten häufig auch Schlafstörungen, die den Leidensdruck zusätzlich erhöhen (Kotterba 2015). Präsymptomatische Phasen, in denen der Patient noch keine Symptome aufweist oder sie nicht selbst bemerkt, treten in der Regel schon viele Jahre vor der Diagnosestellung auf (Klein et al. 2011). Da auch Schlafstörungen in frühen Stadien der Neurodegeneration auftreten, nehmen sie bei der Diagnostik, Früherkennung und Verlaufsbeobachtung neurodegenerativer Erkrankungen wie einem PS oder einer RBD eine zentrale Rolle ein (Canisius et al. 2011). Bei der RBD als Parasomnie kommt es durch den Untergang muskelhemmender Neurone im Hirnstamm zum Verlust der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf und damit zu heftigen Muskelkontraktionen (Stuck 2018). Bildlich wird dies mit dem Ausagieren meist schlechter Träume verglichen. Die Patienten können sich selbst oder ihren Bettnachbarn durch das oft aggressive Traumverhalten leicht verletzen. Die genaue Ursache dieser Neuronenschädigung ist noch nicht abschließend geklärt, sie ist allerdings als progressiv anzusehen, da RBD-Patienten in bis zu 80 % der Fälle 10 bis 20 Jahre später an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (iPS), einer Multisystematrophie oder einer Lewy-Body-Demenz erkrankten (Oertel et al. 2014). Die Diagnose kann erst nach dem Auftreten klinischer Symptome gestellt und die im Verlauf häufig auftretende Phänokonversion in eine andere neurodegenerative Erkrankungsform somit nicht aufgehalten werden. Um neuroprotektive Therapieansätze gezielt testen zu können, müssten die Krankheiten bereits in einem Frühstadium diagnostizierbar sein. Aufgrund dessen ist der aktuelle Forschungsdrang nach Biomarkern, für u. a. das PS als zweit häufigste neurodegenerative Erkrankung, besonders hoch (Dorsey et al. 2007). Die RBD gilt dabei als derzeit relevantester klinischer Biomarker zur Früherkennung einer Parkinsonerkrankung. Da eine reduzierte Herzratenvariabilität (HRV) sowie veränderte Blutdruckvariabilität bei prodromalen α -Synukleinopathien nachgewiesen werden konnten, scheint v. a. die Kontrolle autonomer Funktionen gestört zu sein (Dahms et al. 2016). Das neurodegenerative Prozesse Auswirkungen auf den Schlaf nehmen, zeigte eine positive Korrelation zwischen unzureichender Schlafdauer und dem frühzeitigen Auftreten kognitiver Regression sowie Alzheimer-Demenz (Spira et al. 2014). Durch die dargestellten Zusammenhänge und die Abwesenheit willkürlicher Einflüsse während des Schlafens, ergibt

sich auf der Suche nach einem Biomarker zur Früherkennung einer Parkinsonerkrankung bei Patienten mit prodromaler (RBD) und manifester Parkinsonerkrankung die hohe Relevanz, diese Patienten auf autonome Funktionsstörungen wie eine veränderte Atemzugvariabilität im Schlaf hin zu untersuchen.

1.1 Der Schlaf

Der Schlaf ist eine neuronal und humoral gesteuerte Vigilanzminderung mit erhöhter Reizschwelle, welche an eine zirkadiane Rhythmik gebunden ist. Er dient der Regeneration zahlreicher Prozesse des Körpers. Neben der Erholungsfunktion durch Reduktion der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Körpertemperatur sowie der Überführung des Kurzzeitgedächtnisses in das Langzeitgedächtnis spielt der Schlaf eine wichtige Rolle in der Unterstützung des Immunsystems (Lange et al. 2010, Bryant et al. 2004). Während des Schlafens erfolgt ein ständiger Wechsel zwischen non-rapid eye movement (NREM)-Schlaf und rapid eye movement (REM)-Schlaf. Dem NREM-Schlaf wird ein bedeutender Einfluss auf physiologische Erholungsprozesse und eine starke Beteiligung an der Gedächtnisbildung zugesagt. Der REM-Schlaf weist eine beträchtliche Bedeutung für die Reifung des zentralen Nervensystems auf, verfügt über einen bemerkenswerten Einfluss auf Lern- und Gedächtnisprozesse und trägt einen großen Anteil an der emotionalen Verfassung während des Wachseins (Weeß und Landwehr 2009).

Die Messung des Schlafes und seiner Stadien erfolgt heutzutage über nächtliche Polysomnographien und mehrkanalig Elektroenzephalographie (EEG)-Ableitungen. *Hans Berger* legte mit seiner Entdeckung des EEGs in Jena einen Grundstein der Schlafforschung. Er war seit 1897 in der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik in Jena aktiv und beschäftigte sich bis zu seiner Emeritierung 1938 intensiv mit der Registrierung von Hirnströmen. 1929 beschrieb er in seiner Arbeit „Über das Elektrencephalogramm des Menschen“ erstmalig EEG-Befunde von Patienten mit Hirnerkrankungen, während des Schlafens und unter Narkose (Jung und Berger 1979). 1937 gelang es Schlafforschern, wie *Alfred Lee Loomis*, dem Schlaf anhand der EEG-Veränderungen verschiedene Tiefen zuzuteilen, woraus die erste Einteilung der Schlafstadien resultierte. Durch die elektrophysiologische Erfassung von schnellen periodischen Augenbewegungen (rapid eye movements) durch *Aserinsky* und *Kleitman* 1953 gelang infolgedessen die Ermittlung des REM-Schlafes und seiner starken Assoziation zum Träumen (Aserinsky und Kleitman 1953). 1968 folgte die erste Publikation von *Rechtschaffen* und *Kales* zur Schlafstadieneinteilung basierend auf der Auswertung von EEG, Elektrookulographie (EOG) und Elektromyographie (EMG) (Rechtschaffen und Kales 1968).

Da sich die Kriterien jedoch nur auf Untersuchungsergebnisse an gesunden Menschen stützten, waren sie nicht universell anwendbar. Aktuell erfolgt die Schlafstadienbestimmung nach den 2007 von der American academy of sleep medicine (AASM) festgelegten und zuletzt 2017 überarbeiteten Kriterien (Berry et al. 2017).

1.1.1 Die Schlafarchitektur

Die AASM teilt den Schlaf anhand von EEG-, EOG- und EMG-Charakteristika in Wachphasen (W), NREM-Schlafstadien (N1–N3) und den paradoxen REM-Schlaf (REM) ein. Der NREM-Schlaf wird in den oberflächlichen Schlaf N1, den stabilen Schlaf N2 sowie den Tiefschlaf N3 untergliedert. Während des Schlafens werden mehrere Schlafzyklen durchlaufen, welche sich aus NREM- und REM-Schlaf zusammensetzen. In der Regel werden von einem gesunden Schläfer 3–7 Schlafzyklen à 90–110 min pro Nacht absolviert (Marx 2016). Eine Hypothese, warum nicht nur ein einziger Schlafzyklus pro Nacht bewältigt wird, ist, dass das ständige Zurückfallen in oberflächliche Schlafphasen mit niedrigerer Weckschwelle als Gefahrenschutzmechanismus einen Evolutionsvorteil brachte (Koch 2016).

Die physiologische Abfolge des ersten nächtlichen Schlafzyklus beginnt mit Eintritt in die Leichtschlafphase N1, welche ca. 5 % des Gesamtschlafes ausmacht und durch eine besonders niedrige Weckschwelle ausgezeichnet wird. Im EEG kann ein Muster aus Theta-Wellen (3–7 Hz) mit Vertex-Zacken und langsam rollenden Augenbewegungen verzeichnet werden. Während zwischenzeitlich auftretender Wachphasen sind im EEG typischerweise Alpha- und Beta-Wellen (8–12 Hz) zu beobachten. Auf den Leichtschlaf N1 folgen die Stadien N2 und N3. Das Schlafstadium N2 nimmt mit 45–55 % den größten Anteil am Gesamtschlaf ein und verzeichnet als typische EEG-Merkmale Theta-Aktivitäten, K-Komplexe und Schlafspindeln. Augenbewegungen sind in N2 nur noch selten zu beobachten. Im Tiefschlaf N3, welcher 15–25 % am Gesamtschlaf aufweist, sieht man im EEG Delta-Wellen (0,5–2 Hz) und in der EOG fehlende Augenbewegungen. Auf N3 folgt die erste REM-Schlafphase, welche den Schlafzyklus abschließt. Der Muskeltonus ist im W am höchsten, nimmt wiederum mit zunehmender Schlaftiefe bis zum Erreichen der Muskelatonie im REM-Schlaf kontinuierlich ab (Marx 2016, Stuck et al. 2009). Das erste REM-Stadium tritt meist 90 min nach Schlafbeginn auf und wird vermutlich durch cholinerge REM-on Neurone initiiert (vgl. *1.1.2 Die Schlaf-Wach-Regulation*) (Schäuble et al. 2005). Der REM-Schlaf, auch paradoxer Schlaf oder Traumschlaf genannt, nimmt mit 20–25 % den zweitgrößten Anteil am Gesamtschlaf ein. Im EEG können Theta- und Sägezahnwellen sowie langsame Alpha-Aktivitäten zur Kenntnis genommen werden. Der Begriff „REM-Schlaf“ liegt begründet in dem typischen Auftreten

schneller konjugierter Augenbewegungen (rapid eye movements) (Stuck 2018). Da Alpha-Wellen ein typisches Muster des Wachzustandes sind und trotz physiologischer Muskelatonie phasische Muskelzuckungen im REM-Schlaf auftreten, wird er auch paradoxer Schlaf genannt (Steinberg et al. 2010). Ebenfalls paradox ist, dass die Weckschwelle im REM-Stadium, trotz ähnlich hoher EEG-Aktivität wie im W oder N1, am höchsten ist (Stuck 2018). Im REM-Schlaf findet man neben einer dauerhaft bestehenden tonischen Aktivität (somatomotorische Atonie und desynchronisiertes EEG) auch intermittierend phasische Sequenzen (schnelle Augenbewegungen, Zuckungen der Extremitäten und Mittelohrmuskelaktivitäten) (Mahowald et al. 2007). Die im REM-Schlaf auftretende Atonie der Extremitäten- und der Stammmuskulatur ist durch eine Hyperpolarisation der α -Motoneurone erklärbar. Während der tonischen REM-Phase findet man eine EEG-Desynchronisation, hippocampale Theta-Rhythmen, eine hohe Arousalsschwelle, Poikilothermie und eine erhöhte kortikale Temperatur (Heidbreder und Mayer 2019). Phasische Zuckungen der Muskulatur während phasischer REM-Schlafsequenzen begründen sich in absteigenden Erregungssalven aus dem Hirnstamm (Birbaumer 2010). Neben den typisch raschen Augenbewegungen (rapid eye movements) sind im phasischen REM-Schlaf außerdem erhöhte Mittelohrmuskelaktivitäten, Zungenbewegungen und eine hohe Variabilität autonomer Parameter, wie z. B. der Herzfrequenz zu beobachten (Heidbreder und Mayer 2019). Im phasischen REM-Schlaf ist die Weckschwelle im Vergleich zum tonischen REM- oder dem NREM-Schlaf durch die periphere Hemmung sensorischer Reize deutlich erhöht (Birbaumer 2010). Die Bezeichnung Traumschlaf bezieht sich darauf, dass im REM-Schlaf überwiegend geträumt wird. Schläfer, die aus dem REM-Schlaf erweckt werden, können sich sehr gut an Geträumtes erinnern. Jedoch konnten auch aus anderen Schlafphasen Traum inhalte wiedergegeben werden (Siclari et al. 2013). Die genaue Funktion des paradoxen REM-Schlafes bleibt bis heute ungeklärt, allerdings scheint ihm eine besondere Rolle für das prozedurale Gedächtnis zuzukommen. In Bezug auf den NREM-Schlaf deuten mehrere Studien auf einen Zusammenhang zur deklarativen Gedächtnisbildung hin (Weeß und Landwehr 2009).

1.1.2 Die Schlaf-Wach-Regulation

Der Wachzustand wird durch glutamaterge und cholinerge Neurone des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) im Hirnstamm aufrechterhalten. Durch GABAerge Aktivierung wird das tonische Aktivitätsniveau des ARAS während des Wachseins gesenkt: Dabei vermittelt insbesondere die Bindung des inhibitorischen Neutransmitters GABA (γ -Aminobuttersäure) an GABA_A-Rezeptoren die zur Schlafinitiierung nötigen schlaffördernden,

anxiolytischen und muskelrelaxierenden Effekte (Stuck 2018). Dass mit zunehmender Wachheit das Bedürfnis nach Schlaf steigt und umgekehrt mit fortwährender Schlafdauer sinkt, wurde erstmals 1982 durch *Borbély* beobachtet und durch sein im selben Jahr publiziertes „Zwei-Prozess-Modell“ beschrieben (Borbély 1982). Nach diesem existiert ein homöostatischer Prozess S, bei dem die vorausgegangenen Schlaf- und Wachzeiten das Bestreben des Individuums nach Schlaf bestimmen. Die so entstehende Schlafbereitschaft erhöht sich mit der Dauer des Wachseins bis zum Einschlafen und sinkt mit der Dauer des durchlaufenen Schlafes ab (vgl. Abb. 1). Die benötigte Tiefschlafmenge und die Dauer des Wachseins verhalten sich hierbei parallel zueinander. Ebenso existiert ein Prozess C, welcher die zirkadiane Rhythmik des Schlaf-Wach-Verhaltes reguliert und als innere Uhr oder Grad der Wachheit gesehen werden kann. Dieser ist unabhängig von vorausgegangenen Schlaf- oder Wachzeiten und besonders hoch in den frühen Morgenstunden (Meier-Ewert und Schulz 2013, Borbély 1982). Zusammenspielend modulieren diese Prozesse den optimalen Zeitpunkt des Einschlafens und des Erwachens aus dem Schlaf.

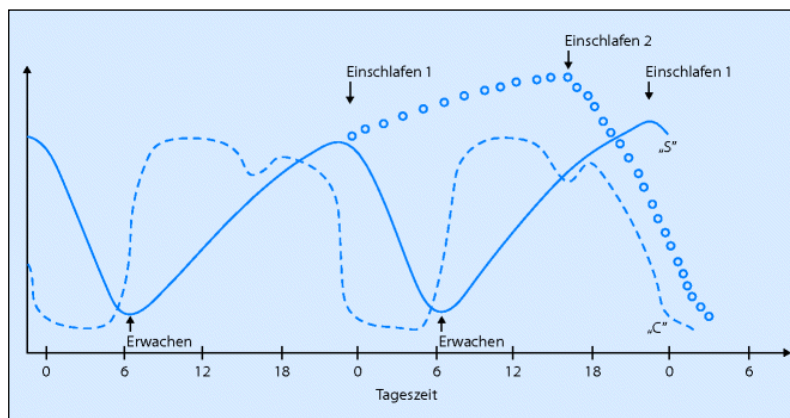


Abb. 1: Modell der Schlafregulation nach *Borbély*. C = zirkadianer Prozess C, S = homöostatischer Prozess S, gepunktete Linie = Verlauf von S, wenn eine Nacht nicht geschlafen wurde, Einschlafen dann verzögert. Aus (Stuck 2018).

Aus späteren Untersuchungen zum homöostatischen Prozess S ging hervor, dass Adenosin mit zunehmender Dauer des Wachseins im basalen Vorderhirn akkumuliert und mit der Dauer des Schlafens abgebaut wird. Durch angehäuften Adenosin und direkte Informationen vom Nukleus suprachiasmaticus wird die ventrolaterale präoptische Region im Hypothalamus erregt. Diese gilt als Initiator des Schlafes, da sie adrenerge, serotonerge und histaminerge Arousal-Systeme blockiert und somit den NREM-Schlaf einleitet (Stuck 2018). Weitere Untersuchungen ergaben, dass der Prozess C vom Nukleus suprachiasmaticus gesteuert wird, welcher durch die Erregung der Kerne des anterioren Hypothalamus einen Einfluss auf die Steuerung des Schlafes, der Körperkerntemperatur und der endokrinen Parameter ausübt. Rückmeldung erhält

er über das in der Epiphyse nächtlich produzierte Melatonin (Cajochen 2009). Um den ultradianen Rhythmus als dritte essenzielle Komponente der Schlaf-Wach-Regulation zu beschreiben, entwickelten *McCarley* und *Hobson* das „reziproke Interaktionsmodell“ (Hobson et al. 1975). Nach diesem wird der ultradiane Rhythmus vom „Zwei-Prozess-Modell“ beeinflusst und legt Zeitpunkt sowie Dauer des Gesamtschlafes fest. Er überlagert die zirkadianen und homöostatischen Prozesse C und S und reguliert den Wechsel von einer NREM- in eine REM-Schlafphase alle 90 min innerhalb eines Schlafzyklus. Das „reziproke Interaktionsmodell“ basiert auf Interaktionen von aminergen und cholinergen Neuronen in der mesopontinen Kreuzung des Hirnstamms (Stuck 2018). Es geht von noradrenergen Neuronen im Locus coeruleus sowie serotonergen Neuronen im Raphe-Kern als REM-off-Neurone und von cholinergen Riesenzellen in der Brückenhaube als REM-on-Neurone aus (Riemann et al. 2005). Zu Beginn des NREM-Schlafes ist die Aktivität der aminergen Neurone hoch. Sie üben einen inhibitorischen Effekt auf die cholinergen Neurone aus und hindern den Übertritt in den REM-Schlaf. Mit Andauern des NREM-Schlafes sinkt die Aktivität der aminergen Neurone, bis eine Schwelle erreicht wird, an der die REM-on-Neurone durch unzureichende Hemmung den REM-Schlaf induzieren. Die maximale Erregung der cholinergen Neuronenverbände während des REM-Schlafes triggert einen negativen Feedbackmechanismus, wodurch die aminergen Neurone wieder aktiviert werden und den periodischen Wechsel in die nächste NREM-Schlafphase auslösen (Pollmächer und Lauer 1992, Hobson et al. 1975). Pharmaka mit cholinergen oder anticholinergem Wirkprofil können daher zu deutlichen Veränderungen der REM-Latenz, des REM-Anteils und der REM-Schlafdichte führen (Stuck 2018). Die Grundzüge des „reziproken Interaktionsmodells“ wurden bis heute von vielen Untersuchern aufgenommen, ergänzt und durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse aktualisiert. *Lu* ersetzte es durch das „Flip-Flop Modell“, welches die Neurotransmitterinteraktion für den NREM-/REM-Wechsel und der Muskelatonie während des REM-Schlafes in den Vordergrund stellt (vgl. 1.3.2 *Pathophysiologie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Assoziation zu den Synukleinopathien*) (Lu 2006).

1.1.3 Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen

Ungefähr 15 % der Bevölkerung leiden unter einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, was durch Tagesmüdigkeit, erhöhte Tagesschläfrigkeit und Konzentrationsstörungen zu einem hohen Leidensdruck der Betroffenen führt (Happe und Walther 2009). Schlafstörungen können der Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oft Jahre vorausgehen. Insbesondere die RBD gilt als Frühmarker neurodegenerativer Erkrankungen (speziell α -Synukleinopathien) wie

beispielsweise der Parkinson-Erkrankung, die dieser mehr als 20 Jahre vorausseilen kann (Schenck et al. 2013a). Die Klassifikation der Schlafstörungen kann nach unterschiedlichen Schemata erfolgen. Anerkannt wird die Diagnostik nach ICD-10 (international classification of diseases), DSM-IV/V (diagnostic and statistical manual of mental disorders) und speziell für die Somnologie nach ICSD-3 (international classification of sleep disorders). Die ICSD-3 als dritte überarbeitete Version der AASM, stellt die Grundlage und eine Richtlinie für die Diagnose von Schlafstörungen dar. In ihr werden Schlafstörungen in sieben Gruppen unterteilt: Insomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS), zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien, schlafbezogene Bewegungsstörungen und andere Schlafstörungen (Sateia 2014). Die Parasomnien, zu denen auch die RBD zählt, fallen durch ein unnatürliches Verhalten und abnorme Bewegungen während des Schlafens auf, bedingen aber nicht immer eine Änderung der Schlafarchitektur. Die Verhaltensweisen können in unterschiedliche Phasen des Schlafes fallen und stehen in Verbindung mit einer zentralnervösen Aktivierungsreaktion (Winterholler 2016). Sie können unterteilt werden in NREM-Schlaf-Parasomnien (z. B. Schlafwandeln, Pavor nocturnus und schlafbezogene Essstörungen), REM-Schlaf-Parasomnien (z. B. rezidivierende isolierte Schlafparalyse und RBD) sowie in andere Parasomnien, welche nicht an Schlafstadien gebunden sind (z. B. schlafbezogene Enuresis oder Exploding-Head-Syndrom) (Chokroverty 2017).

Mit 5–10 % Betroffenenanteil in der westlichen Industrienation stellen die schlafbezogenen Atmungsstörungen eine weitere häufig auftretende Schlafstörung dar (Schrempf und Reichmann 2017). Zu den für die SBAS typischen respiratorischen Ereignissen während des Schlafens zählen Apnoen (Reduktion des Atemflusses $\geq 90\%$ für ≥ 10 s), Hypopnoen (Reduktion des nasalen Atemflusses $\geq 30\%$ für ≥ 10 s und $\geq 3\%$ Abfall der Sauerstoffsättigung), Hypoventilationen (Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdrucks > 55 mmHg für ≥ 10 min) und respiratorische Arousals (durch respiratorische Stimuli bedingte Weckreaktionen) (Stuck 2018, Berry et al. 2012). Die SBAS werden unterteilt in obstruktive und zentrale Schlafapnoesyndrome sowie schlafbezogene Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrome. Der Apnoe-Index (AI) gibt dabei die Anzahl obstruktiver, respiratorischer oder gemischter Apnoen pro Stunde der Gesamtschlafzeit (TST) wieder. SBAS gehen mit einer reduzierten Schlaferholung einher und kausieren häufig eine Hypersomnie (Tagesmüdigkeit) bei den Betroffenen (Köhler et al. 2014). Weiterhin können sie nächtliches Schnarchen, Atemaussetzer und Luftnot während des Schlafens begünstigen. Die obstruktiven Schlafapnoen sowie Hypopnoen kommen dabei am häufigsten vor, sind meist durch ein

Kollabieren der extrathorakalen Atemwege bedingt und werden anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde TST) quantifiziert (Ulmer 2001). Da obstruktive Apnoen auch bei gesunden Erwachsenen im Schlaf auftreten, wird das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) quantitativ ab einem AHI $> 5/h$, starker Tagesmüdigkeit und einem hohen Leidensdruck definiert. Das Risiko, ein OSAS zu entwickeln, steigt mit Alter sowie Body-Mass-Index (BMI) (Hader et al. 2004). Die AASM unterteilt das OSAS in eine milde (AHI 5–15/h), mittelschwere (AHI 15–30/h) und schwere Form (AHI $> 30/h$) (Choudhary und Choudhary 2009). Die weitaus seltenere zentrale Form des Schlafapnoesyndroms kann bei zerebralen Läsionen mit zentralen Atemantriebsstörungen, Herz- und Lungenerkrankungen sowie der Einnahme von atmungsdepressiven Medikamenten (z. B. Opiaten) auftreten. Die Diagnostik der SBAS erfolgt neben einer ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese durch eine Polysomnographie (PSG). Der respiratorische Arousal-Index (resp. ArI) nimmt dabei eine besondere Rolle ein. Der Arousal-Index (ArI) gibt die Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde TST wieder. Ein hoher ArI steht für eine hohe Schlaffragmentierung und damit einhergehender Störung der physiologischen Schlafzyklen. Durch die Unterteilung in einen endogenen, motorischen und respiratorischen Arousal-Index können Rückschlüsse auf die an der Weckreaktion beteiligten Erkrankungen gezogen werden (Stuck 2018). Respiratorische Arousalreaktionen werden durch Stimulation der zentralen und peripheren Chemorezeptoren ausgelöst, gehäuft bei Schlafapnoesyndromen beobachtet und sollen den Betroffenen vor dem Ersticken schützen. Ein erhöhtes Vorkommen von respiratorischen Arousals ist allerdings auch mit einer reduzierten Erholung im Schlaf und einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Schlaganfall und Herzinfarkt) assoziiert (Schiefer 2018). Zur Behandlung der SBAS gilt neben der Eliminierung von Risikofaktoren die nicht-invasive nächtliche Überdruckbeatmung via Maske als Therapie der Wahl. Sie soll einem Kollabieren der oberen Atemwege entgegenwirken. Andere Therapieformen wie Lagepositionstraining, Kieferprotrusionsschienen, Tonsillektomie oder elektrische Stimulation des Nervus hypoglossus kommen in Einzelfällen zum Einsatz (Schrempf und Reichmann 2017).

1.2 Die Atmung

Als Atmung wird der Gasaustausch zwischen dem Organismus und seiner Umgebung bezeichnet. Unterschieden werden kann dabei zwischen der äußeren Atmung, welche die Ventilation und den Gasaustausch in den Alveolen unter Aufnahme von O_2 ins Blut und Abgabe

von CO₂ in die Ausatemluft beschreibt und der inneren Atmung, welche für die biologische Oxidation der Nahrungsstoffe mit O₂ zu CO₂, H₂O und Adenosintriphosphat bezeichnend ist (Oczenski 2008).

1.2.1 Die Atemphasen und -mechanik

Um den Gasaustausch in den Alveolen der Lunge zu ermöglichen, benötigt es eine rhythmische Ventilation, welche sich funktionell in Inspirations- und Expirationsphasen aufteilt. In Ruhe dauert ein Atemzyklus 4–6 s, wobei die Inspirationsphase 1,2–2,5 s und die Expirationsphase 2,5–3,5 s anhält. Der neuronale Atemrhythmus unterteilt sich in drei Phasen: die Inspiration (I-Phase), die Postinspirationsphase (E1-oder PI-Phase, passive Expiration) und die aktive Expiration (E2-Phase) (Schmidt et al. 2011). Die Ventilation folgt dabei dem Druckgradienten zwischen Alveolen und Atmosphäre. Folglich ist während der Inspiration der alveoläre Druck niedriger als der atmosphärische, was zum Lufteinstrom in die Alveolen führt. Während der Expiration ist der Druck höher, was wiederum den Luftausstrom bewirkt (Oczenski 2008). Das Zwerchfell als bedeutendster Atemmuskel führt über eine Abflachung der Zwerchfellkuppel zu einer Vergrößerung des Thoraxraumes und des Lungenvolumens. Der entstehende Unterdruck gilt als treibende Kraft der Inspiration. Die äußeren Interkostalmuskeln wirken durch Hebung der Rippen zusätzlich inspiratorisch, die inneren hingegen durch Verengung des Thoraxraumes expiratorisch. Die Expiration erfolgt in Ruhe vorrangig passiv über die Retraktionskräfte des elastischen Lungengewebes und die Abschwächung der inspiratorischen Muskelarbeit während der Postinspirationsphase (Schmidt et al. 2011). Bei erhöhtem Belüftungsbedarf oder Atemwegsobstruktion wird zusätzlich die unterstützende Expirationsmuskulatur (v. a. Musculus obliquus externus, Musculus obliquus internus, Musculus rectus abdominis und Musculus transversus abdominis) eingesetzt. Die Atemhilfsmuskulatur, zu der u. a. die Musculi erector spinae, Musculi scaleni, Musculi sternocleidomastoidei, Musculi serrati und die Bauchmuskulatur zählen, wirkt bei gesteigerter oder erschwerter Atmung respiratorisch unterstützend (Larsen 2018). Die Atemfrequenz (AF) liegt bei Erwachsenen unter Ruhebedingungen zwischen 7–20 AZ/min. Sie unterliegt starken individuellen und altersabhängigen Schwankungen, weshalb z. B. Kinder eine höhere AF als Erwachsene aufweisen (Ulmer 2001).

1.2.2 Die Atemregulation im Schlaf

Der Atemrhythmus wird in einem bilateral angelegten Netzwerk von Neuronen der ventralen respiratorischen Gruppe in der Medulla oblongata generiert, das den Prä-Bötzinger-Komplex (PBC) mit einschließt. Man unterscheidet die inspiratorischen Neuronen (I-Neurone), die während der Inspirationsphase aktiv sind, von den postinspiratorischen Neuronen (PI-Neurone), die während der passiven Expirationsphase erregt sind und den expiratorischen Neuronen (E2-Neurone), die sich während der aktiven Expirationsphase entladen. Im Zusammenspiel steuern sie die Rhythmogenese der Atmung und übertragen den generierten Rhythmus über retikulospinale Bahnen auf respiratorische Motoneurone im Rückenmark (Schmidt et al. 2011).

Im Wachzustand erfolgt die Atemregulation auf verschiedenen Ebenen. Zum einen erfolgt sie autonom und unwillkürlich zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung, Kohlenstoffdioxidabgabe sowie Homöostase des Säure-Basen-Haushalts (Peter et al. 2013). Chemische Atmungsantriebe wie Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose werden von peripheren (Glomera carotica und Glomera aortica) und zentralen Chemorezeptoren (Medulla oblongata) erfasst und an das Atemzentrum gesendet (Schmidt et al. 2011). Zum anderen existiert im Wachzustand eine willkürliche Komponente der Atmung, welche der vegetativen überlagert ist und über Verbindungen vom respiratorischen Netzwerk und Cortex cerebri zur Pyramidenbahn und den spinalen Muskelspindeln verläuft. Durch diese wird es u. a. ermöglicht zu sprechen, zu schlucken, zu husten oder zu singen (Larsen 2018). Der schnelle Wechsel zwischen autonomen und willkürlichen Steuerungssystemen findet über eine autonom-vegetative Innervation sowie eine Reflex- und Willkürinnervation der intra- und extrathorakalen Atemmuskulatur statt (Peter et al. 2013). Während die Atmung im Wachzustand durch metabolische und verhaltensabhängige Atemantriebe gelenkt wird, unterliegt die Atmungssteuerung im NREM-Schlaf hauptsächlich metabolischer Kontrolle. Der NREM-Schlaf ist gekennzeichnet durch einen hohen Parasympathiko- und einen niedrigen Sympathikotonus (Choudhary und Choudhary 2009). Zu Beginn des NREM-Schlafes kommt es zu einem leichten Abfall der AF. Durch den erniedrigten Muskeltonus erhöht sich der Atemwegwiderstand, das Atemzugvolumen sinkt und das Atemminutenvolumen fällt um durchschnittlich 0,5–1,5 l/min ab (Chokroverty 2017). Unterdessen treten periodische Atemmuster und zentrale Apnoen vermehrt auf. Begründet liegt dies in der reduzierten, hyperkapnischen und hypoxischen Atemantwort bei gleichzeitig hauptsächlich metabolischer Atmungskontrolle (Steinberg et al. 2010). Mit zunehmender NREM-Schlaf tiefe wird die Atmung stabiler und regelmäßiger. Die Atemregulation während des REM-Schlafes ist bislang nicht vollständig geklärt. Durch den

zum Großteil fehlenden hyperkapnischen und hypoxischen Atemantrieb im REM-Schlaf lässt sich ein unregelmäßiges Atemmuster mit vermehrt auftretenden Hypopnoen und prolongierten Apnoen beobachten (Steinberg et al. 2010). Man geht davon aus, dass besonders verhaltensgesteuerte Atemantriebe für die unregelmäßigere Atmung verantwortlich sind (Chokroverty 2017). Darüber hinaus wird die irreguläre Atmung im REM-Schlaf zusätzlich mit einer Aktivierung des kortiko-subkortikalen Netzwerkes während des Träumens in Verbindung gebracht (Oudiette et al. 2018). Ebenso ist ein weiterer Abfall des Atemminutenvolumens und des oberen Atemwegstonus zu verzeichnen (Chokroverty 2017). Insgesamt wird im REM-Schlaf eine erhöhte Variabilität von Atemtiefe und Atemfrequenz, die mit phasischen Ereignissen korreliert, geschildert (Köhler et al. 2014, Schäfer und Schläfke 1997). Weiterhin kommt es v. a. im pREM-Schlaf zu einer Steigerung des Sympathikotonus und einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz um bis zu 35 % (Choudhary und Choudhary 2009). Dem Prä-Bötzinger-Komplex in der Medulla oblongata wird auch an der Atemregulation im Schlaf eine tragende Rolle beigemessen. Eine Studie konnte nachweisen, dass Läsionen am Prä-Bötzinger-Komplex zu einer pathologischen Atmung während des Schlafens führten (McKay et al. 2005). Da Atmungsstörungen zuerst im REM- und später im NREM-Schlaf und Wachzustand auftraten, scheint die Atmungskontrolle im REM-Schlaf stark mit der Funktion des Prä-Bötzinger-Komplex vernetzt zu sein (Gray et al. 2001).

1.2.3 Die Variabilität der Atmung im Schlaf

Neben der Herzfrequenz und dem arteriellen Blutdruck unterliegt auch die Atmung komplexen autonomen Regulationsmechanismen. Entsprechend der auf sie einwirkenden endogenen und exogenen Reize zeigen die Funktionsparameter physiologische Schwankungen, welche ein Gleichgewicht anstreben. Diese dynamischen Schwankungen charakterisieren die Herzratenvariabilität, Blutdruckvariabilität und Atemzugvariabilität. Die komplexe Koordination erfolgt sowohl auf zentral-nervöser als auch auf peripher-reflektorischer Ebene unter dem Einfluss von Rückkopplungsmechanismen. Dabei gelten besonders die kardiorespiratorischen Kopplungen als empfindliche Indikatoren für autonome Störungen (Zwiener et al. 2002). Im Wachzustand ist die Atmung variabler als im Schlaf. Während des NREM-Schlafes ist eine verminderte Ventilation zu beobachten, wobei die Atmung in den Leichtschlafstadien ein periodisches Muster zeigt und im Tiefschlaf zunehmend regelmäßiger und invariabler wird. Im REM-Schlaf steigert sich die Atmung und nimmt ein unregelmäßigeres Muster an mit typischerweise vermehrt auftretenden Hypopnoen und Apnoen. Der REM-Schlaf ähnelt in seiner Variabilität der des Wachzustandes (Phillipson und

Bowes 2011). Im Unterschied zum tonischen REM-Schlaf wird während der phasischen REM-Aktivierungen eine Abflachung der Atemtiefe bei gleichzeitiger Steigerung der Atemfrequenz beschrieben, was mit einem unregelmäßigeren Atemmuster vereinbar ist (Schäfer und Schläfke 1997). Die höhere Variabilität im phasischen REM-Schlaf wird am ehesten kortikalen Effekten gegenüber metabolischen zugeschrieben (Choudhary und Choudhary 2009).

1.3 Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung wurde 1986 erstmals von *Schenck et al.* beschrieben und zählt unter den Schlafstörungen zur Gruppe der Parasomnien (Schenck et al. 1986). Sie wird gemäß der AASM definiert als intermittierender Verlust der elektromyographischen Atonie während des REM-Schlafes und dem Auftreten von deutlich motorischer Aktivität in Verbindung mit dem (aggressiven) Ausleben von Traumgehalten (Oertel et al. 2014). Die Prävalenz der RBD liegt laut einer epidemiologischen Studie aus Korea bei 2 % (Kang et al. 2013). Für die allgemeine Bevölkerung wird eine Prävalenz von 1,6 % für ein aggressives Schlafverhalten, welches ein Merkmal der RBD darstellt, angegeben (Ohayon und Schenck 2010). Die RBD tritt meist zwischen fünfter und sechster Lebensdekade auf und betrifft häufiger Männer (Wing et al. 2008). Es wird ein Zusammenhang zwischen der RBD-Prävalenz und einem höheren Alter vermutet. Dafür spricht, dass mithilfe eines Fragebogens bei 6 % der Befragten im Alter von 70 bis 89 Jahren eine mögliche RBD aufgezeigt werden konnte (Boot et al. 2012). Die RBD wird in eine idiopathische und symptomatische Form unterteilt, wobei ungefähr 60 % der RBD-Patienten an der idiopathischen Form (iRBD) leiden, bei der keine neurologische Grunderkrankung nachweisbar ist (Schenck et al. 2013b). Eine sekundäre Genese ist im Rahmen eines Schlaganfalls, Gehirntumors, spinocerebellärer Ataxie, multipler Sklerose, limbischer Enzephalitis oder Guillain-Barré-Syndroms möglich (Iranzo et al. 2009, Xi und Luning 2009, Gomez-Choco et al. 2007, Iranzo et al. 2006b, Zambelis et al. 2002, Schenck et al. 1986). Die symptomatische Form kann akut durch den Entzug von Barbituraten oder der Einnahme von Medikamenten wie Psychopharmaka (z. B. Paroxetin, Mirtazapin und Fluoxetin) auftreten (Cartwright 2010, Parish 2007, Onofrij et al. 2003, Silber 1996). Auch Betablocker wurden als begünstigende Faktoren für die Entstehung einer RBD benannt (Iranzo und Santamaria 1999). Als Risikofaktoren gelten Nikotinkonsum, Pestizidexposition und Schädel-Hirn-Traumata (Postuma et al. 2012b). Weiterhin wird eine genetische Disposition vermutet (Dauvilliers et al. 2013).

1.3.2 Pathophysiologie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Assoziation zu den Synukleinopathien

Es existieren mehrere pathophysiologische Konzepte der RBD, viele davon beruhen auf Tierexperimenten. Bereits 1982 konnte an Katzen gezeigt werden, dass bilaterale Läsionen im Locus coeruleus im Tegmentum zu einer Aufhebung der REM-Schlaf-Atonie führten (Hendricks et al. 1982). Aus nachfolgenden Experimenten an Katzen und Mäusen ging hervor, dass zwei Systeme an der Bildung der REM-Schlaf-Atonie beteiligt sein müssen: ein System zur aktiven Bildung der Muskelatonie und ein anderes zur Unterdrückung lokomotorischer Impulse während des REM-Schlafes. *Boeve* fasste 2010 verschiedene Studienergebnisse zur Entwicklung eines auf den Menschen anwendbaren pathophysiologischen Modells der RBD zusammen (vgl. Abb. 2).

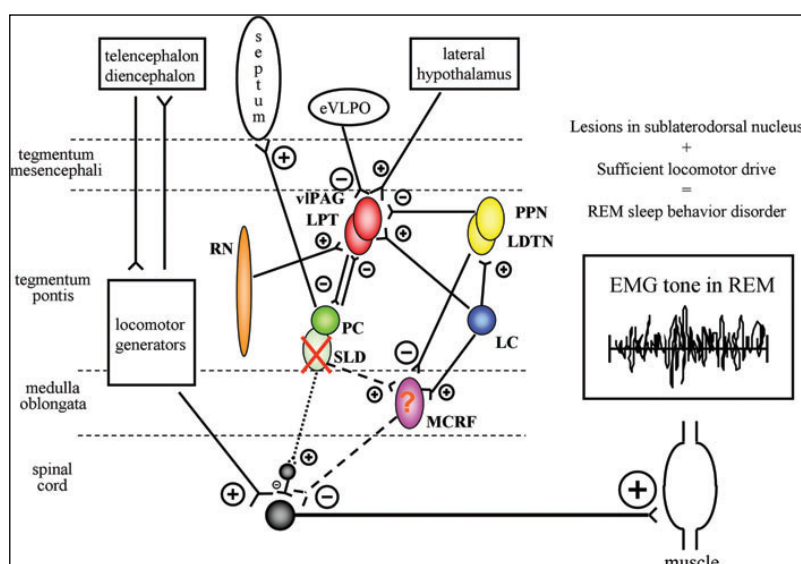


Abb. 2: Pathophysiologie der RBD aus (Boeve 2010). Gepunktete Linie = direkter Weg, gestrichelte Linie = indirekter Weg. eVLPO = erweiterter Teil des ventrolateralen präoptischen Nucleus, LC = Locus coeruleus, LDTN = laterodorsaler tegmentaler Nucleus, LPT = laterales pontines Tegmentum, MCRF = magnozelluläre retikuläre Formation, PC = Prä-Coeruleus Region, PPN = pedunkulopontiner Nucleus, RN = Raphe-Kern, SLD = sublateralodorsaler Nucleus, vIPAG = ventrolateraler Teil des periaquäduktalen Grau.

Boeve geht zur Erzeugung der REM-Schlaf-Atonie von einer Interaktion zwischen REM-off- (ventrolateraler Teil des periaquäduktalen Grau und laterales pontines Tegmentum) und REM-on- (Prä-Coeruleus Region, sublateralodorsaler Nucleus, erweiterter Teil des ventrolateralen präoptischen Nucleus, Locus coeruleus, laterodorsaler tegmentaler Nucleus,

pedunkulopontiner Nukleus und Raphe-Kern) Regionen im Hirnstamm aus. Als mögliche Ursachen für die Aufhebung der REM-Schlaf-Atonie bei der RBD beschreibt er einen direkten und einen indirekten Weg (vgl. Abb. 2). Beim direkten Weg kommt es durch Schädigung des sublaterodorsalen Nukleus zur verminderten Exzitation der spinalen Interneurone mit daraus resultierend unzureichender Inhibition der Motoneurone. Auf dem indirekten Weg führt eine reduzierte Erregung der magnozellularären retikulären Formation, durch Läsionen des sublaterodorsalen Nukleus, zur ungenügenden Hemmung der motorischen Vorderhornzellen (Boeve 2010). Da beide Wege zu einer Aufhebung der REM-Schlaf-Atonie führen können, nimmt der sublaterodorsale Nukleus eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Verständnis der RBD ein. In einer späteren Studie konnte der pontine coeruleus-subcoeruleus-Komplex über eine Signalabschwächung in der MRT-Bildgebung als Hauptläsionsort bei Parkinson-Patienten mit RBD im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne RBD herausgearbeitet werden (García-Lorenzo et al. 2013). Die fehlende Inhibierung der Muskelaktivität durch die beschriebenen Läsionen erklärt die typisch motorischen Entäußerungen im Schlaf. Die Degeneration dieser Strukturen kann somit ebenfalls als mögliche Ursache für die Entstehung der RBD gesehen werden (Cartwright 2010). Auch Neurotransmittern wie Glutamat, Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Hypokretin und Histamin wird eine Wirkung auf die REM-Regionen zugeschrieben, was die Verschlechterung der RBD durch Antidepressiva erklären könnte (Oertel et al. 2014, Winkelmann und James 2004). Zusammenfassend ist die Pathophysiologie der RBD bis heute nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass auch neurodegenerative Prozesse, wie sie z. B. bei Synukleinopathien wie dem PS vorkommen, an der Pathogenese beteiligt sind. Die RBD gilt als Prodromalstadium für neurodegenerative Prozesse und vornehmlich für Synukleinopathien wie der Demenz mit Lewy-Körperchen, der Multisystematrophie oder der Parkinson-Krankheit (Oertel et al. 2014). So konnte durch eine Verlaufsstudie festgestellt werden, dass 81 % der Patienten mit iRBD im Verlauf eine α -Synukleinopathie wie z. B. ein PS oder eine Demenzerkrankung entwickelten (Postuma 2014, Schenck et al. 2013b). Als Kausalität der Parkinson-Erkrankung wird u. a. auch eine Ablagerung von fehlgefaltetem α -Synuklein (Bestandteil von Lewy-Körperchen) im zentralen Nervensystem angenommen. Es wird außerdem diskutiert, ob Schlafmangel, als Folge von Schlafstörungen, zu einer verminderten Clearance der Synuklein-Ablagerungen aus dem zentralen Nervensystem führen kann (Winterholler 2016). Passend zu dieser Theorie konnten auch bei einem RBD-Patienten ohne weitere neurologische Erkrankungen post mortem Lewy-Körperchen nachgewiesen werden, was ebenfalls eine starke Assoziation zwischen RBD

und den Synukleinopathien, insbesondere der Parkinsonerkrankung, nahelegt (Boeve et al. 2007).

1.3.3 Klinik und Diagnostik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Klinik der RBD ist dadurch gekennzeichnet, dass die Patienten ihre meist schlechten Träume durch variable, komplexe Bewegungsmuster und Vokalisationen während einer REM-Schlafphase zum Ausdruck bringen. Die physiologische Atonie während des REM-Schlafes ist hierbei aufgehoben. Die RBD-Episoden werden mindestens einmal pro Woche oder bis zu vier Mal pro Nacht durchlaufen (American Sleep Disorders Association et al. 1990). Typisch dabei ist, dass die Episoden oft nach Mitternacht, in der zweiten Hälfte der Nacht, auftreten. In der ersten Stunde nach dem Einschlafen kommen sie hingegen fast nie vor (Högl und Stefani 2015). Der Schlafende befindet sich während der oft bedrohlichen Träume meistens in der Position des Verteidigers und selten in der des Angreifers. Kennzeichnend während des Schlafens sind heftiges Treten, Boxen, Schreien, Jammern, Singen, aus dem Bett Fallen, um sich Schlagen oder zielloses Umherlaufen. Durch die starken motorischen Entäußerungen während des Schlafens kommt es häufig zu Eigenverletzungen oder auch Fremdverletzungen des Bettnachbarn, wobei die Übergriffe auf den Bettpartner nie sexuellen Ursprungs sind. Die Schlafenden erwachen nicht durch die selbst zugefügten Verletzungen und können sich später auch nicht mehr an die RBD-Episoden erinnern. Erweckt man die Patienten jedoch während des Ausagierens, sind die Traum inhalte gut rekonstruierbar und können auf die im Schlaf ausgeführten Bewegungen übertragen werden (Mayer und Kotterba 2004).

Die Diagnose RBD wird nach den Kriterien der aktuellen international classification of sleep disorders (ICSD-3) gestellt und verlangt den (fremd-)anamnestischen oder videogestützten (PSG) Nachweis von Episoden motorischer Handlungen oder Vokalisationen während einer REM-Schlaf-Atonie (vgl. Tab. 1) (Sixel-Döring und Muntean 2016).

Tab. 1: Diagnosekriterien der RBD nach ICSD-3 aus (Sixel-Döring und Muntean 2016).

Diagnosekriterien der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.	
<i>Kriterien A–D müssen erfüllt sein.</i>	
A.	Rezidivierende Episoden schlafbezogener Vokalisationen und/oder komplexen motorischen Verhaltens.
B.	Die Polysomnographie beweist das Auftreten dieser Episoden im REM-Schlaf oder die Anamnese des Traum-ausagierenden Verhaltens legt ihr Auftreten im REM-Schlaf nahe.
C.	Die polysomnographische Aufzeichnung weist REM-Schlaf ohne Atonie („REM without atonia“ = RWA) nach.
D.	Die Störung lässt sich nicht durch eine andere Schlafstörung, geistige Störung, Medikation oder Substanzgebrauch erklären.

Mithilfe der videogestützten PSG lassen sich typisch auftretende Muskeltonuserhöhungen im EMG (Musculus mentalis) während des REM-Schlafes, die isoliert vorkommen können oder von Extremitätenbewegungen (z. B. vermehrte periodische Beinbewegungen) begleitet werden, belegen. Die PSG dient auch zum Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen wie z. B. nächtlich auftretenden epileptischen Anfällen oder schlafbezogenen Atmungsstörungen (Happe und Walther 2009). Unterstützend zur PSG können zusätzlich Fragebögen wie der REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) eingesetzt werden (Stiasny-Kolster et al. 2007). Mit der RBD-Schweregradskala „RBD-SS“ wurde eine vergleichsgeeignete Skala zur Einteilung der Schweregrade geschaffen, wodurch das Risiko für selbst- oder fremdverletzendes Verhalten für die weitere Behandlung abgeschätzt werden kann. Sie richtet sich nach der Intensität und Lokalisation motorischer Ereignisse sowie dem Vorkommen von Vokalisationen während des REM-Schlafes (vgl. Tab. 2) (Sixel-Döring und Muntean 2016, Sixel-Döring et al. 2011).

Tab. 2: Die RBD-Schweregradskala (RBD-SS). Aus (Sixel-Döring und Muntean 2016).

Motorische Ereignisse im REM-Schlaf	Vokalisationen im REM-Schlaf
0. = keine sichtbare motorische Aktivität Nur die Definitionskriterien für die RWA (REM without atonia) nach ICSD-3 sind erfüllt, keine weitere Muskelaktivität im Gesicht oder Extremitäten ist sichtbar oder offensichtlich im Video	.0 = keine Vokalisationen Schnarchen und Respirations-assoziierte Geräusche können vorhanden sein, müssen von REM-assoziierten Vokalisationen abgegrenzt werden
1. = distale oder kurze Bewegungen Isolierte, einzelne Bewegungen von Händen oder Füßen, kurze mimische Bewegungen, beschränkt auf die distalen Extremitäten und/oder das Gesicht sind sichtbar	.1 = alle REM-Schlaf-assoziierten Laute außer respiratorischen Geräuschen Sprechen, Rufen, Murmeln, Lachen, Schreien, tonisch oder phasisch, sind in mindesten einer REM-Episode vorhanden
2. = proximale Bewegungen Einzelne Bewegungen oder eine Serie von Bewegungen, die die proximalen Extremitäten einschließen, kein Wechsel der Körperposition	
3. = axiale Bewegungen Bewegungen mit axialer Beteiligung und/oder Wechsel der Körperposition, Bettstürze	

1.3.4 Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Therapie der RBD erfolgt rein symptomatisch und richtet sich nach dem Schweregrad bzw. der Verletzungsgefahr des Patienten selbst oder seines Bettnachbarn. Die AASM spricht die evidenzbasierte Empfehlungsstärke A für die Anpassung der Schlafumgebung zur Vermeidung

weiterer Verletzungen aus. Die Empfehlungsstärke B erhielten die Medikamente Clonazepam und Melatonin. Sie stellen die Medikamente mit aktuell bester Datenlage bezüglich ihrer Wirksamkeit dar (Sixel-Döring und Muntean 2016). Der Vorteil von Clonazepam besteht neben einer Unterdrückung der phasischen Muskelaktivität im REM-Schlaf in einer kaum existenten Tachyphylaxie. Es eignet sich daher zur Behandlung einer stark ausgeprägten oder chronischen RBD (Mayer und Kotterba 2004). Das Therapeutikum Melatonin soll die Anzahl der REM-Schlaf-Atonien erhöhen und wird bei milden Erkrankungsformen oder bei Begleiterkrankungen wie z. B. einem OSAS verordnet (Oertel et al. 2014). Durch Studien konnte auch die Wirksamkeit von Pramipexol (D2/D3-Dopaminrezeptoragonist) als Alternative zu Clonazepam, belegt werden. Die hohe Ansprechrate auf Pramipexol lässt zudem eine Fehlfunktion im Dopamin-Haushalt, als pathophysiologische Komponente der RBD, vermuten (Sasai et al. 2013). Die Anpassung und Absicherung der Schlafumgebung sollten bei jedem RBD-Patienten und primär vor Beginn einer medikamentösen Therapie erfolgen.

1.4 Das Parkinson-Syndrom

1.4.1 Definition und Epidemiologie

Der Arzt *James Parkinson* beschrieb 1817 in „An Essay on the Shaking Palsy“ erstmals die Symptome der Erkrankung, die bis heute seinen Namen trägt (Parkinson 2002). Während zu seiner Zeit die Bezeichnungen wie Schüttellähmung oder Paralysis agitans typisch waren, werden heute die Begriffe idiopathisches Parkinson-Syndrom, Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit und primäres Parkinson-Syndrom synonym verwendet (Thümler 2013). Der Begriff des Parkinson-Syndroms vereint die Vielfältigkeit der möglichen Krankheitssymptome, basiert jedoch auf den klinischen Symptomen Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. 75 % der Parkinsondiagnosen bezeichnen ein iPS, bei welchem die Ursache der Erkrankung nicht gefunden werden kann. Die Diagnose sekundäres (oder symptomatisches) Parkinson-Syndrom wird gestellt, sobald eine andere Kausalität für die Symptome gefunden werden kann (Müller 2017). Zu den selteneren atypischen Parkinson-Syndromen gehören die Progressive Supranukleäre Blickparese, die Multisystematrophie, die kortikobasale Degeneration und die Demenz mit Lewy-Körperchen (Respondek et al. 2010). Das iPS tritt unter den neurodegenerativen Erkrankungen am zweithäufigsten, nach der Alzheimer-Erkrankung, auf (Dorsey et al. 2007). Eine Metaanalyse zeigt, dass etwa 0,5 % der 60–69-Jährigen und bereits 1,6 % der 70–79-Jährigen in den westlichen Industrieländern unter einem iPS leiden. Aus denselben Studienergebnissen ging eine Prävalenz von 3 % ab dem 80. Lebensjahr hervor. Das

Lebensalter spielt unter den Risikofaktoren die bedeutendste Rolle (Pringsheim et al. 2014). Gemäß einer Metaanalyse steigt die Inzidenz für ein iPS bei Frauen von 30/100.000 (Männer 58/100.000) auf etwa 103/100.000 bei den über 80-Jährigen an (Männer 258/100.000) (Hirsch et al. 2016).

1.4.2 Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms

Der Pathophysiologie des PS wird eine multifaktorielle Genese zugeschrieben, bei der neben neurodegenerativen Prozessen auch eine starke Assoziation zu α -Synuklein-Aggregaten, Neuroinflammation, Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstilgewohnheiten besteht (Simon et al. 2020). Begründet liegt die Parkinsonerkrankung im Untergang dopaminerger melaninhaltiger Neurone in der Substantia nigra pars compacta im Mittelhirn. Der daraus resultierende Dopaminmangel führt zur gesteigerten Aktivität in der Striatum-Globus-pallidus-externus-Schleife (Neurotransmitter GABA) und der Nukleus-subthalamicus-Globus-pallidus-internus-Schleife (Neurotransmitter Glutamat). In den nachgeschalteten Basalganglien führt dies zur Hemmung der thalamo-kortiko-spinalen-Schleife, was sich wiederum in den motorischen Kardinalsymptomen Akinese und Rigor äußert. Der Tremor hat seinen Ursprung in wechselnden Kontraktionen peripher antagonistischer Muskeln. Durch den Verlust von Stell- und Haltereflexen kommt es außerdem zur posturalen Instabilität (Lemmer 2010). Auch andere Hirnareale und nicht dopaminerge Neurone unterliegen dem neurodegenerativen Prozess, weshalb auch nicht-motorische Symptome auftreten (Simon et al. 2020). So findet sich bei Parkinson-Patienten ebenso eine Verminderung von den Neurotransmittern Acetylcholin im Nucleus basalis Meynert und Noradrenalin sowie Serotonin im Raphe-Kern. Der Acetylcholinmangel wird mit dem erhöhten Auftreten von Demenzen und die verminderte Serotoninkonzentration mit Depressionen bei PS in Verbindung gebracht (Berg 2016). Genmutationen, die das Risiko für eine Parkinsonerkrankung erhöhen oder die Erkrankung induzieren, betreffen u. a. die PARKIN-, PINK1-, DJ-1, LRRK2- und GBA-Gene (Alessi und Sammler 2018, Clark et al. 2005, Valente et al. 2004, Bonifati et al. 2003). Neuroinflammative Vorgänge, die lange Zeit als Folge der fortschreitenden Neurodegeneration des PS gesehen wurden, rücken zunehmend in den Fokus, an den α -Synuklein-Ablagerungen beteiligt zu sein (Kannarkat et al. 2013). Während traumatische Kopfverletzungen und Pestizidexpositionen Risikofaktoren darstellen, gelten Zigarettenrauchen, Kaffeegenuss und sportliche Betätigung als protektive Lebensstileinflüsse (Ascherio und Schwarzschild 2016, Yang et al. 2014, Ritz et al. 2007, Ross et al. 2000). Die Pathophysiologie des PS nimmt somit einen multifaktoriellen Charakter an, bei dem mitochondriale Dysfunktionen, oxidativer Stress, Proteinablagerungen,

Neuroinflammation, gestörte Autophagie, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse neben dem neurodegenerativ bedingten Dopaminmangel auf unterschiedliche Weise zusammenwirken und somit zur Krankheitsausprägung beitragen (Simon et al. 2020).

1.4.3 Klinik und Diagnostik des Parkinson-Syndroms

Die Parkinsonerkrankung lässt sich anhand der Ausprägung der motorischen Symptome in folgende Subtypen unterscheiden: Tremor-dominanter Typ (langsamerer Krankheitsfortschritt und weniger Funktionseinschränkungen), akinetisch-rigider Typ (auch nicht-Tremor-dominanter Typ genannt) und Äquivalenztyp (Tremor, Rigor und Akinese gleich stark ausgebildet) (Thümler 2013). Die nicht-motorischen Symptome charakterisieren das Prodromalstadium und führen häufig bereits lange Zeit vor den motorischen Krankheitserscheinungen (bis zu 20 Jahre früher) zu einer reduzierten Lebensqualität der Betroffenen (vgl. Abb. 3) (Kalia und Lang 2015). Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören u. a. Schlafstörungen (wie RBD), Fatigue, psychiatrische Symptome (oft Depressionen), Obstipation, kognitive Defizite, olfaktorische Dysfunktionen und im späteren Krankheitsverlauf autonome Störungen, Schmerzen und Demenz (Müller 2017, Sung und Nicholas 2013). Mit Voranschreiten der Erkrankung häufen sich zunehmend die motorischen Symptome und medikamenteninduzierte Komplikationen (z. B. Dyskinesien, Psychosen, Hypo- und Hyperkinesien) kommen hinzu. Axial motorische Symptome wie posturale Instabilität, freezing (plötzliches Erstarren), Fallneigung, Sprechstörungen und Dysphagie zählen zu den spät auftretenden Beschwerden und sprechen für ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Hely et al. 2005).

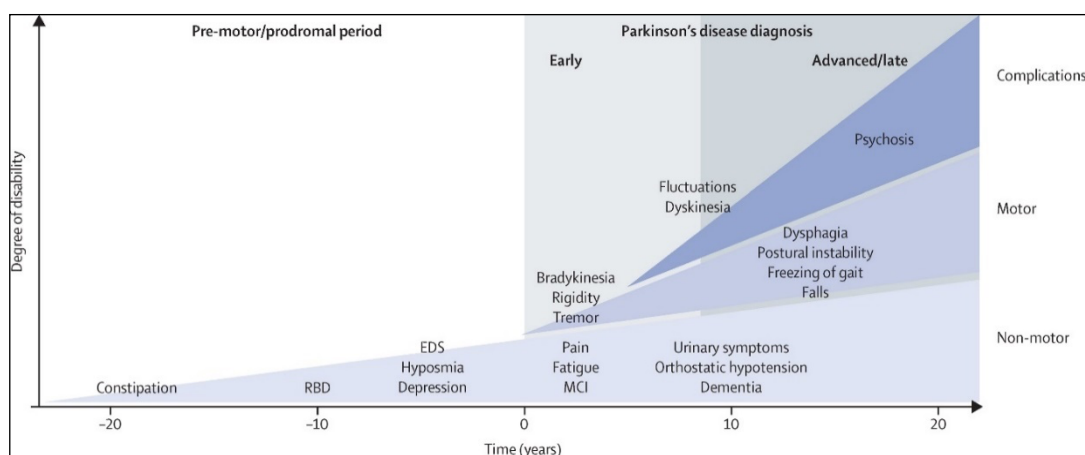


Abb. 3: Funktionseinschränkungen bei Parkinsonerkrankung. Aufteilung in Prodromalstadium (links) und Zeit nach Parkinsondiagnose (rechts). EDS = excessive daytime sleepiness, MCI = mild cognitive impairment. Aus (Kalia und Lang 2015).

Die Diagnose richtet sich nach den klinisch motorischen Symptomen, wobei die Bradykinese (Verlangsamung der Willkürmotorik) ein verpflichtendes Diagnosekriterium darstellt. Zudem muss mindestens eines der Symptome: Rigor, Tremor (4–6 Hz) oder posturale Instabilität vorhanden sein. Weiterhin müssen zur Diagnosestellung drei der folgenden Symptome vorliegen: einseitiger Beginn, Ruhetremor, Progression, persistierende Asymmetrie, sehr gutes Ansprechen auf Levodopa, Ansprechen auf Levodopa über fünf Jahre, schwere Levodopa-induzierte Dyskinesien oder klinischer Verlauf über mindestens zehn Jahre (Hughes et al. 1992). In aktueller Diskussion der Movement Disorder Society (MDS) steht, ob unterstützenden Kriterien (z. B. Hyposmie als erstes nicht-motorisches Symptom) mehr Beachtung bei der Diagnostik geschenkt werden sollte und Prodromalmarker (u. a. Anosmie und RBD) sowie Risikofaktoren verstärkt in die Diagnostik des Prodromalstadiums einbezogen werden sollten (Zach et al. 2017). Differenzialdiagnostisch können apparative Untersuchungsmethoden wie z. B. die Dopamin-Transporter-Szintigraphie oder Dopamin-D2-Rezeptor-Szintigraphie unterstützend genutzt werden (Lange und Erbguth 2017). Mithilfe der Bewertungsskala nach *Hoehn* und *Yahr* (H&Y) kann der klinische Zustand des Patienten in Schweregradstadien unterteilt werden (vgl. Tab. 3) (Hoehn und Yahr 1967). Die alleinige Einteilung nach H&Y wird heute nicht mehr empfohlen, da häufig modifizierte und klinisch nicht ausreichend validierte Skalen verwendet werden (Goetz et al. 2004). Es sollten zusätzliche Bewertungsskalen für motorische Symptome (z. B. unified Parkinson's disease rating scale, kurz UPDRS) und nicht-motorische Symptome (z. B. non-motor symptoms scale, kurz NMS-S) sowie Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität (z. B. Parkinson's disease questionnaire, kurz PDQ-39) zur ganzheitlichen Erfassung der Krankheitsschwere angewandt werden (Hufschmidt et al. 2017).

Tab. 3: Modifizierte H&Y-Skala zur Erfassung der PS-Erkrankungsschwere. Angelehnt an (Hoehn und Yahr 1967).

Stadium 1	Anfangsstadium, leichte Symptome unilateral.
Stadium 1,5	Symptome unilateral und beginnende axiale Probleme.
Stadium 2	Bilaterale Symptome, keine Gleichgewichtprobleme. Leichte kyphotische Haltung möglich. Verlangsamung und Sprachschwierigkeiten. Intakte Haltungsreflexe.
Stadium 2,5	Mäßige Symptomatik. Patient macht > 2 Schritte beim Retropulsionstest.
Stadium 3	Haltung und Gleichgewicht sind eingeschränkt. Patient kann selbstständig ohne Hilfsmittel gehen, jedoch erschwert.
Stadium 4	Starke Behinderung. Patient kann noch selbstständig gehen oder stehen, benötigt aber Hilfsmittel oder Begleitung.
Stadium 5	Invalidität, Rollstuhlabhängigkeit, Pflegebedürftigkeit.

1.4.4 Schlafstörungen bei Parkinson-Syndrom

Mit 74–98 % gibt ein Großteil der iPS-Patienten Schlafstörungen an (Nausieda et al. 1982). Diese treten in Form von Ein- und Durchschlafstörungen, abendlichen Halluzinationen, nächtlichen Hypokinesien, Restless-legs-Syndrom, nächtlichem Harndrang, Depressionen oder Störungen des REM-Schlafes auf (Lange und Erbguth 2017). Die Folgen sind erhöhte Tagesmüdigkeit, ein Abgeschlagenheitsgefühl und ein erheblicher Leidensdruck der Betroffenen, welcher letztendlich in einer Reduktion der Lebensqualität endet. Die Ursachen der Schlafstörungen sind vielgestaltig und liegen u. a. in einer veränderten Schlafarchitektur, krankheitstypischen motorischen Phänomenen, schlafbezogenen Atmungsstörungen oder der Parkinsonmedikation selbst begründet (Neukäter und Jörg 2000). Untersuchungen zum gehäuftem Auftreten von Schlafstörungen bei PS ergaben eine Beteiligung von α -Synuklein-Ablagerungen in den schlafregulierenden und NREM-REM-Zyklus betreffenden Zentren (z. B. Locus coeruleus, sublaterodorsaler Nukleus und Raphe-Kerne) im Hirnstamm, Hypothalamus, Thalamus sowie der Amygdala (Kalaitzakis et al. 2013). Außerdem wird eine Beteiligung des olfaktorischen Systems mit kaudorostraler progressiver Involvierung des unteren Hirnstamms, vor Beteiligung des Mittelhirns, als Erklärung für das Auftreten der Hyposmie und RBD vor den motorischen Symptomen des PS diskutiert (Braak et al. 2003). Aber auch die Symptome der PS-Erkrankung selbst können Schlafstörungen verursachen. Hierzu zählen die nächtliche Hypo- oder Akinese mit eingeschränkter Möglichkeit zum Lagewechsel, nicht-motorische Störungen wie psychiatrische Symptome (z. B. Halluzinationen und Depressionen) und autonome Beschwerden (z. B. Nykturie) (Oerlemans und de Weerd 2002). Ebenso kann die dopaminerge Medikation oder Einnahme von Antidepressiva zur Entstehung von Schlafstörungen beitragen.

Zu den sehr häufig bei PS auftretenden Schlafstörungen gehört die RBD, welche meist bereits im Prodromalstadium auftritt. Die Aufhebung der physiologischen Muskelatonie während des Schlafens bei der RBD scheint vor allem durch eine Degeneration von bestimmten Arealen im Hirnstamm (Medulla oblongata und Brücke) bedingt zu sein (Schrempf und Reichmann 2017). Bei Patienten mit iRBD konnte ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, an einer neurodegenerativen Erkrankung (insbesondere einer α -Synukleinopathie) wie einem iPS, einer Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) oder einer Multisystematrophie zu erkranken (Iranzo et al. 2013, Schenck et al. 2013b, Postuma et al. 2009, Iranzo et al. 2006a, Schenck et al. 1986). Die Auftrittswahrscheinlichkeit einer RBD bei iPS-Patienten liegt laut einer aktuellen Metaanalyse bei 42 % (Zhang et al. 2017). Die durchschnittliche Latenz zwischen RBD- und Parkinsondiagnose wird mit 12–14 Jahren angegeben (Postuma et al. 2012a). Das Vorliegen

von Hyposmie oder Obstipation in Kombination mit einer Farbsehstörung gilt laut einigen Studien als Hinweis für ein sehr hohes Konversionsrisiko einer RBD zu einem iPS (Ferini-Strambi 2011, Postuma et al. 2011). Ferner besteht im Rahmen eines iPS eine starke Assoziation zwischen einem fortgeschrittenen Lebensalter sowie einer langen Erkrankungsdauer und einer erhöhten RBD-Prävalenz. Die RBD-Diagnose stellt für einen Patienten mit iPS einen eher ungünstigen Verlaufsvorhersagewert dar. Das Auftreten korreliert häufig mit schwerwiegenden motorischen Komplikationen, weiteren Schlafstörungen, erhöhter Tagesschläfrigkeit, dem Auftreten von autonomen Funktionseinschränkungen und kognitiven Defiziten (Schrempf und Reichmann 2017).

1.4.5 Therapie des Parkinson-Syndroms

Die Parkinsonerkrankung ist kausal nicht therapierbar und damit unheilbar. Die Behandlung zielt auf die Linderung der Symptome, welche durch das Dopamindefizit bedingt sind. Von besonderer Wichtigkeit sind rechtzeitig angewandte, individuell zugeschnittene, verlaufskontrollierte und multimodale Therapiekonzepte, um die Selbstständigkeit, Sozial- und Alltagskompetenz des Betroffenen möglichst lang zu erhalten. Daher sollen funktionelle Therapiekonzepte wie Logopädie, Ergotherapie und Physiotherapie zugunsten der Verbesserung von Sprechstörungen, Schluckstörungen und motorischen Fertigkeiten zeitnah einen begleitenden Einfluss in der multimodalen Parkinsontherapie finden (Handschu et al. 2018). Die Wahl des therapeutischen Vorgehens orientiert sich am Alter des Patienten und der Symptomschwere.

Bei jungen Patienten unter 70 Jahren wird zunächst eine Pharmakotherapie mit einem Dopaminagonisten (z. B. Ropinirol oder Pramipexol) empfohlen, wohingegen bei älteren Patienten eine L-Dopa-Monotherapie zum Tragen kommt (Reichmann 2017). Bei milder Beschwerdesymptomatik können auch Monoaminoxidasehemmstoffe (Rasagilin oder Selegilin) oder Amantadin eingesetzt werden (Handschu et al. 2018). Da es unter Dopaminagonisten gehäuft zu Halluzinationen kommt, sind sie im Alter eher ungeeignet (Kalia und Lang 2015). Als weitere Nebenwirkungen sind mögliche Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Kaufsucht, Hypersexualität oder stereotype Handlungen (Hobbyismus) zu beachten (Weintraub et al. 2015). Im Rahmen von protrahierten Krankheitsverläufen können gehäuft psychiatrische Begleiterkrankungen auftreten. Bei Patienten höheren Alters sollte bei Depressionen auf Serotoninwiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram) zurückgegriffen und auf trizyklische Antidepressiva, aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen, verzichtet werden. Rivastigmin, ein Antidementivum, ist als einziges Medikament für die Behandlung der

Parkinson-Demenz zugelassen (Reichmann 2017). L-Dopa gilt als das potenteste und zeitgleich nebenwirkungsärmste Medikament in der Parkinsontherapie, führt allerdings im Verlauf meist zu Dyskinesien. Um sowohl periphere Nebenwirkungen zu vermeiden, als auch die zentrale Aufnahme des L-Dopa zu erhöhen, wird es zusammen mit einem Decarboxylasehemmer (z. B. Carbidopa oder Benserazid) eingenommen (Reichmann 2017). Behandlungsmöglichkeiten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und bei komplexen Wirkungsfluktuationen stellen das transdermal applizierte Rotigotinpflaster (Dopaminagonist), die subkutane Apomorphin-Pumpentherapie (D1-/D2-Rezeptoragonist) und die DuoDopa-Pumpentherapie (duodenal in Gelform verabreichtes L-Dopa) dar. Eine operative Behandlungsoption, bei therapierefraktären Bewegungsfluktuationen oder Tremorbeschwerden, bietet die tiefe Hirnstimulation, bei der Elektroden stereotaktisch in den Nucleus subthalamicus implantiert und über einen subclaviculären Impulsgenerator elektrisch stimuliert werden (Handschu et al. 2018, Reichmann 2017).

Die Suche nach neuroprotektiven Behandlungsansätzen ist Gegenstand aktueller Forschung, bedarf allerdings der gezielten Einschleusung von Patienten in sehr frühen Erkrankungsstadien. Mehrere Behandlungsstrategien neuartiger Angriffspunkte wie Adenosin-Rezeptor-Antagonisten, Anti-inflammative Wirkstoffe, Antioxidantien, α -Synuklein gerichtete Therapieansätze, Kinase-Inhibitoren und trophische Faktoren werden derzeit intensiv untersucht (Yacoubian und Standaert 2009). Sie konnten sich jedoch trotz anfänglichem Erfolg in Tierversuchen in klinischen Studien nicht als neuroprotektiv beweisen (Suchowersky et al. 2006). Der Durchbruch neuroprotektiver Behandlungsansätze des PS bleibt somit derzeit noch abzuwarten.

2 Ziele der Arbeit

Laut aktuellem Wissensstand existieren viele Studien zur Schlafforschung. Untersuchungen zur Variabilität der Atmung in den einzelnen Schlafstadien sind jedoch selten, älteren Datums und nehmen überwiegend Bezug zu Kindern oder gesunden Probanden innerhalb kleiner Analysegruppen (Elder et al. 2011, Rostig et al. 2005, Gould et al. 1988, Siassi et al. 1979). Bezüglich Parkinson-Patienten existieren vereinzelt Studien, in denen die Variabilität der Atemfrequenz im Schlaf beschrieben wurde, allerdings sind die Ergebnisse uneinheitlich und differenzieren selten zwischen den Schlafstadien (Pyatigorskaya et al. 2016, Ferini-Strambi et al. 1992, Apps et al. 1985, McNicholas et al. 1983). Über Patienten mit einer RBD ist derzeit keine veröffentlichte Literatur zugänglich, die die Atemzugvariabilität in den einzelnen Schlafstadien beschreibt. Als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise einem PS oder einer RBD wurde kürzlich die HRV untersucht. Als markantes Ergebnis konnte eine herabgesetzte HRV im REM-Schlaf bei Parkinson- und RBD-Patienten berichtet werden (Postuma et al. 2010b, Kallio et al. 2004). Interessanterweise zeigt eine aktuelle Studie an RBD-Patienten auffällig erniedrigte Werte der Blutdruck- und Herzratenvariabilität (Dahms et al. 2016). Da bereits eine Relation zwischen den niederfrequenten Schwingungsanteile der HRV und der breath-to-breath variability (gleichzusetzen mit Atemzugvariabilität) bei wachen Gesunden aufgezeigt werden konnte, kann auch eine Änderung der AZV bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der RBD vermutet werden (Beda et al. 2014). Die Neurodegeneration könnte sich auf zentraler Ebene der Atemregulation in einer veränderten Variabilität der unwillkürlich gesteuerten Atmung im Schlaf zeigen und sich als möglicher diagnostischer oder prognostischer Biomarker erweisen. Mithilfe eines validierten diagnostischen Biomarkers könnten vorausschauend Risikoprofile erstellt und risikogefährdete Patienten zukünftig mit neuartig präventiven Therapieansätzen behandelt werden. Ein prognostischer Biomarker könnte dabei behilflich sein, individualisierte Therapiekonzepte zu entwickeln und die Behandlung auf den Patienten abgestimmt effektiver zu gestalten. Der vorangegangenen Argumentation folgend, gilt es die nachstehenden Fragestellungen im Rahmen dieser Dissertation zu untersuchen:

- Ergeben sich neue Erkenntnisse bei Betrachtung der Schlafparameter TST, Schlafstadienanteil, Schlafeffizienz und Schlafstadienwechsel-Index im Gruppenvergleich?
- Existieren Unterschiede der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI im Schlaf zwischen den Probandengruppen?

- Treten Unterschiede der AZV bei Vergleich des Wachzustandes mit den Schlafstadien auf?
- Sind Unterschiede der AZV innerhalb der Studiengruppen zwischen den Schlafstadien festzustellen?
 - Weicht die AZV im NREM- vom REM-Schlaf ab?
 - Unterscheidet sich die AZV im phasischen vom tonischen REM-Schlaf?
- Wie verhält sich die AZV im Schlaf bei Gegenüberstellung der RBD- mit den PS-Patienten?
 - Segregieren sich diese Ergebnisse vom Vergleich mit den Kontrollprobanden?
 - Ist die AZV in Abhängigkeit von den Schlafstadien bei RBD- und Parkinson-Patienten qualitativ und quantitativ unterschiedlich?
- Existiert eine Korrelation der AZV im Schlaf zu Erkrankungsstadium oder -dauer der PS-Probanden oder Alter und BMI aller Studiengruppen?
- Nimmt die An- oder Abwesenheit von obstruktiven, gemischten und zentralen Apnoen im Schlaf Einfluss auf die AZV der Probandengruppen?

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit soll die Diskussion der Anwendbarkeit der AZV als möglicher Biomarker eines PS oder einer RBD darstellen. Durch die Auswertung dieses quantitativ umfangreicheren Datensatzes im Vergleich zur vorliegenden Literatur soll untersucht werden, ob sich eine postulierte Veränderung der AZV analog zur HRV bei Parkinson- und RBD-Patienten als potenzieller Diagnose- oder Prognosemarker diskutieren lässt.

3 Methodik

3.1 Probandengruppen

Insgesamt wurden 57 Probanden aus drei Versuchsgruppen (20 K-, 20 RBD- und 17 PS-Probanden), darunter 23 Frauen (40,4 %) und 34 Männer (59,6 %), in die Auswertung einbezogen. Das mittlere Alter aller Probanden betrug 66,7 Jahre (Median = 68 Jahre). Die Rekrutierung der 20 RBD-Patienten und der 20 gesunden Kontrollprobanden (K) erfolgte innerhalb der prospektiven Querschnittsstudie „Marker für die Entwicklung einer Synuklein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten im Alter von 50 bis 80 Jahren mit diagnostizierter idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung“ unter Leitung von Herrn Dr. med. Sven Rupprecht (Neurologe an der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums in Jena) im Zeitraum vom 01.06.2011–01.06.2012. Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren das Vorliegen eines Morbus Parkinson, einer Lewy-Body-Demenz oder anderer neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt. Eine aktuell bestehende psychiatrisch medikamentöse Behandlung führte ebenfalls zu Nichtteilnahme an der Studie. Als ergänzendes Ausschlusskriterium galt für die Probanden ein $AHI > 15/h$. Da nicht alle Studienteilnehmer die Kriterien erfüllten, wurde die Stichprobe mit PSG-Messungen von Probanden ergänzt, die den geforderten Kriterien entsprachen und gemäß der Studienmaßgaben im Zeitraum von 2011–2016 stattfanden. Zusätzlich wurden aus demselben Zeitraum die Daten von 17 PS-Patienten aus der Datenbank des Schlaflabors der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums in Jena im Rahmen des Thüringer Krankenhausgesetzes anonymisiert und zur weiteren Bearbeitung verwendet. Einschlusskriterien waren ein Alter von 50 bis 80 Jahren zum Messzeitpunkt, eine diagnostizierte Parkinsonerkrankung und ein $AHI \leq 15/h$. Bei 14 PS-Probanden lag ein iPS vom Äquivalenztyp oder vom akinetisch-rigiden Typ vor und bei drei Probanden bestand zum Messzeitpunkt ein atypisches Parkinson-Syndrom. Zum Messzeitpunkt wiesen alle Probanden der PS-Gruppe ein Krankheitsstadium 1–3 nach *Hoehn* und *Yahr* (vgl. Tab. 3) auf. Mit freundlicher Genehmigung des Studienleiters wurden die Daten anonymisiert zur weiteren Bearbeitung für diese Dissertation zur Verfügung gestellt.

3.2 Methoden

3.2.1 Die Polysomnographie

Die PSG ist ein objektives Messverfahren, das standardmäßig zur Untersuchung des Schlafverhaltens und zur Diagnostik von Schlafstörungen eingesetzt wird. Die erfassten Signale ermöglichen das Zuordnen bestimmter Biosignale zu den einzelnen Schlafstadien (Virchow 2004). Für die Messung, der in dieser Arbeit verwendeten Daten, wurde die PSG mithilfe des SOMNOscreen™ plus Systems (SOMNOmedics GmbH, 97236 Randersacker) aufgezeichnet und über die Analysesoftware DOMINO desselben Herstellers ausgewertet.

3.2.1.1 Ablauf der Schlafaufzeichnung

Im Rahmen der Studie „Marker für die Entwicklung einer Synuklein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten im Alter von 50 bis 80 Jahren mit diagnostizierter idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung“ erfolgte die stationäre Aufnahme und videogestützte polysomnographische Schlafaufzeichnung der Studienteilnehmer. Die Schlafmessung begann um 20:00 Uhr des Aufnahmetages und endete mit dem Erwachen der Testpersonen am Folgetag, jedoch maximal nach zwölf Stunden Schlafaufzeichnung. Die Probanden wurden in Verantwortung des Studienleiters an die Messsysteme angeschlossen. Die PS-Patienten, deren Daten der Datenbank entnommen wurden, wurden nach denselben qualitativen Standards stationär aufgenommen und an die Messsysteme angeschlossen. Der Schlaf wurde mit den gleichen Geräten polysomnographisch aufgezeichnet. Die Elektrodenplatzierung zur Erstellung des Hypnogramms erfolgte nach dem internationalen ten-twenty System gemäß der AASM-Kriterien (Berry et al. 2012). Die Elektroden F3/F4 registrierten dabei frontale, C3/C4 zentrale und O1/O2 occipitale Hirnaktivitäten. Die Elektroden einer Hirnhälfte wurden zu den Referenzelektroden am Mastoid der kontralateralen Hirnhälften abgeleitet (A1/A2), sodass folgende EEG-Ableitungen entstanden: F3:A2, F4:A1, C3:A2, C4:A1, O1:A2 und O2:A1. Über die EOG-Elektroden E1 (1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels) und E2 (1 cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels) wurde die Augenmotilität gemessen, indem eine Spannungsdifferenz zwischen Hornhaut und Netzhaut erfasst wurde (Schröger 2010). Über einen Bauchgurt wurden die abdominalen und über einen Brustgurt die thorakalen Atembewegungen aufgezeichnet. Die nasale Atemkurve wurde über einen nasalen Drucksensor gemessen. Zur Überwachung der elektrischen Herzaktivität wurde ein Einkanal-EKG abgeleitet. Mithilfe des Pulsoxymeters wurde über einen Fingerclip die periphere Sauerstoffsättigung und die Pulsrate bestimmt. Über Oberflächenelektroden am

Musculus mentalis sowie an den Musculi tibiales anteriores wurden die Muskelaktivitäten im EMG aufgezeichnet. In den PML-Kanälen (periodic limb movement) der DOMINO Analysesoftware wurden periodische Beinbewegungen (EMG-Ausschläge der Musculi tibiales anteriores) dargestellt. Ein Positionswechsel der Probanden wurde durch einen internen Sensor des SOMNOscreen™ plus Systems an der Brust des Probanden erfasst. Da für diese Arbeit jedoch insbesondere die Auswertung der EOG- und Atemkanalsignale von Bedeutung waren, wird im Folgenden nur auf diese näher eingegangen.

3.2.1.2 Schlafstadieneinteilung und Atemkanalaufzeichnung

Die Schlafstadien wurden gemäß den AASM-Kriterien mithilfe der PSG innerhalb von 30 s Epochen manuell durch einen erfahrenen medizinisch-technischen Assistenten bestimmt. Mittels der EOG-Ausschläge konnte man zusätzlich zum EEG die Schlafstadien einteilen und im REM-Schlaf zwischen phasischen und tonischen REM-Schlafphasen unterscheiden (vgl. 3.3.1.2 *Manuelle Markierung der Augenbewegungen*). Als Atemkanalsignale wurden die thorakale, abdominale und nasale Atmung in der PSG aufgezeichnet. Zur Bestimmung der abdominalen und thorakalen Atmung wurden Gurte straff um den Thorax oder das Abdomen angelegt. Während der Inspiration entstand Zug auf die Gurte, gefolgt von Entlastung bei Ausatmung. Die Dehnungssensoren in den Gurten erfassten die mechanischen Atembewegungen und wandelten diese über einen Verstärker in Spannungen um. Die nasale Atmung wurde über die Staudruckmessung erfasst. Der durch die Inspiration entstandene Unterdruck und der durch die Expiration folgende Überdruck in der Nasenbrille wurden dabei über einen Drucksensor gemessen und in eine Atemkurve umgewandelt.

3.3 Datenanalyse

3.3.1 Auswertung über die Analysesoftware DOMINO

Um während der Datenauswertung die Objektivität des Untersuchenden zu gewährleisten und einer Erwartungshaltung vorzubeugen, wurden die Probandendaten für den Datenauswerter einfach verblindet. Sie erhielten alle das weibliche Geschlecht und das Geburtsdatum des 01.05.1950. Sie wurden fortlaufend mit REM01–REM54 betitelt, wobei von der Reihenfolge nicht auf die Probandengruppen geschlossen werden konnte. Weitere Informationen zu den Patienten oder die Videoaufzeichnungen der PSG waren für den Untersuchenden nicht einzusehen. Die Verblindung erfolgte durch Herrn Torsten Schultze (erfahrener MTA-F in der Schlafambulanz der Hans-Berger Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena).

3.3.1.1 Atemkanalauswahl

Bei der Atemkanalauswahl galt es, den Atemkanal mit der stärksten und durchgängigsten Signalableitung für die spätere Bearbeitung auszuwählen, um die Zahl möglicher Atemartefakte zu minimieren. Bei allen Probanden konnte zwischen dem thorakalen, abdominalen und nasalen Atemsignal ausgewählt werden. Lediglich bei einem der Probanden (REM27) wurde aufgrund technischer Probleme nur die nasale Atemkurve aufgezeichnet und zur Auswertung weiterverwendet. Obwohl die nasale Atemmessung die Atmung als objektives Messverfahren sehr empfindlich registriert, war sie nicht immer zur Auswertung geeignet. Durch Verrutschen der Nasenbrille während des Schlafens wurde das Atemsignal zeitweise stark gestört und zeitweise nicht durchgängig registriert. Die Ableitungen mittels thorakaler und abdominaler Dehnungsurte zeigten sich durch Lockerungen derselbigen in Folge von Bewegungen der Probanden ebenfalls störanfällig. Außerdem konnte es bei adipösen Patienten zu einer erhöhten Vorspannung der Gurte und einer damit einhergehenden Verfälschung des aufgezeichneten Signals kommen. Aufgrund dieser Gegebenheiten musste patientenindividuell der Atemkanal mit dem besten und durchgängigsten Signal zur weiteren Analyse herausgearbeitet werden. Von insgesamt 54 Probanden wurde bei 41 das abdominale, bei acht das thorakale und bei fünf Probanden das nasale Atemsignal zur weiteren Bearbeitung ausgewählt.

3.3.1.2 Manuelle Markierung der Augenbewegungen

Die Markierung von phasischen Augenbewegungen mithilfe der EOG-Kanäle sollte es in der späteren LabVIEW Analyse ermöglichen, die AZV separat im phasischen und tonischen REM-Schlaf zu betrachten. Als Augenbewegung galt dabei ein in beiden EOG-Ableitungen deutlich entgegengesetzter Ausschlag. Gleichgerichtete Ausschläge in beiden Ableitungen oder nur eine einzelne Augenbewegung wurden nicht gewertet. Ab mindestens zwei deutlichen Augenausschlägen wurden Marker gesetzt. Diese Marker gaben den Beginn einer phasischen REM-Schlafphase durch fortlaufend ungerade Zahlen und das Ende durch fortlaufend gerade Zahlen an. Der ausgewählte Atemkanal wurde parallel dazu beobachtet. Beginn eine Augenbewegung in einem Atemzug, setzte ich den Marker manuell an den Beginn des Atemzuges. Ebenso wurde ein angeschnittener Atemzug als ganzer Atemzug im pREM-Schlaf markiert (vgl. Abb. 4). Grobe technische Artefakte wurden von der Markierung ausgeschlossen, da sie die Biosignale stark beeinträchtigen (vgl. Abb. 5). Die Grenze zwischen zwei phasischen Episoden stellten mindestens zwei volle Atemzüge dar. Unterhalb dieser Grenze wurden die Abschnitte zu einer einzelnen Phase zusammengelegt. Dieses Vorgehen erwies sich als

vorteilhafter, als sich nach der dazwischenliegenden Zeit zu richten, da die Atemzüge der Probanden individuell unterschiedlich lang waren. Durch Muskelzuckungen, Lagerungswechsel oder ein unruhiges Schlafverhalten kam es gelegentlich zu Ausschlägen in den EOG-Kanälen, welche Augenbewegungen vortäuschten. Da diese Artefakte allerdings höhere Amplituden, ein unruhigeres Kurvenmuster und synchrone Ausschläge in anderen Ableitungen (z. B. EMG oder Positionswechselanzeige) zeigten, konnten sie gut erkannt und von der Analyse separiert werden. Anschließend an die Markierungsphase wurden das Schlafprofil, die Atemkanäle und die Marker in ASCII Textdateien für die weitere Analyse mit LabVIEW exportiert.

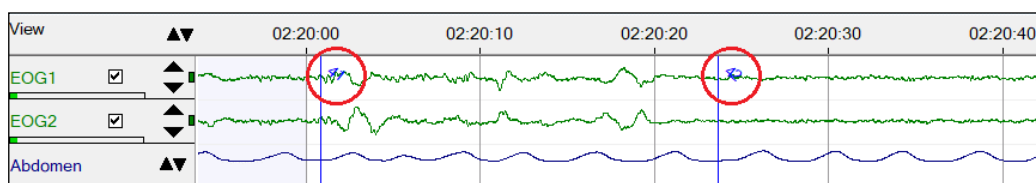


Abb. 4: DOMINO: Marker 41 und 42 (rot eingekreist) markieren die EOG-Ausschläge innerhalb einer phasischen REM-Schlafsequenz.

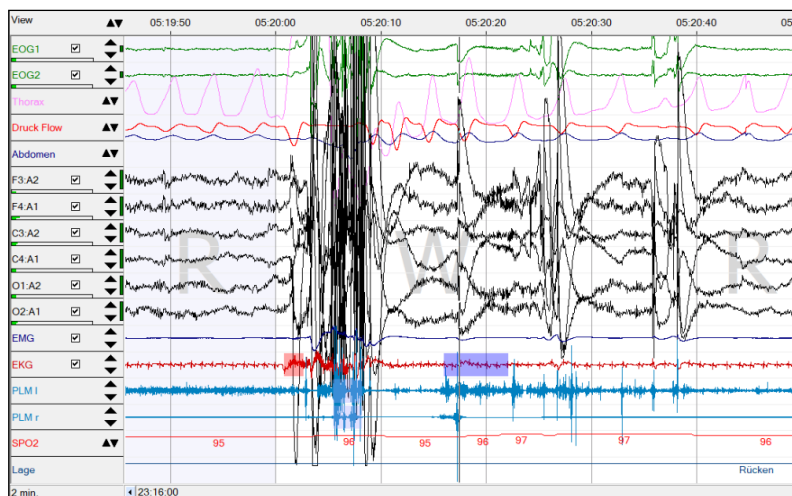


Abb. 5: DOMINO: Technisches Artefakt während des Aufwachens (W).

3.3.1.3 DOMINO Reports

Die DOMINO Software bietet eine integrierte, automatische Analyse bestimmter Parameter an, die während der Schlafmessung aufgezeichnet wurden. Durch Einsichtnahme in die DOMINO Reports wurden als zusätzlich statistisch auszuwertende Parameter die mittlere AF im NREM- und REM-Schlaf, der AHI, der zentrale AI, der obstruktive AI, der gemischte AI, der gesamte ArI, der respir. ArI, die TST, der prozentuale Anteil der Schlafphasen an der TST, die Schlaffeffizienz und der Schlafstadienwechsel-Index ausgelesen. Der AHI beschreibt die Anzahl an Apnoen und Hypopnoen pro Stunde. Er kann Hinweise auf schlafbezogene

Atmungsstörungen liefern. Der zentrale AI definiert die Anzahl zentraler Apnoen pro Stunde. Nach diesem Prinzip werden beim obstruktiven AI die Anzahl obstruktiver Apnoen pro Stunde und beim gemischten AI die Anzahl gemischter Apnoen pro Stunde gewertet. Respiratorische Arousals sind durch respiratorische Stimuli hervorgerufene Weckreaktionen. Sie werden z. B. bei einem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung registriert. Die DOMINO Software wertet die Arousals gemäß den Kriterien der American Sleep Disorders Association aus. Die allgemeine Begriffserklärung des Arousals als Weckreaktion wird im Kapitel 3.3.2.2 *Umgang mit technischen und biologischen Artefakten* näher erläutert. DOMINO unterteilt den ArI (Anzahl Arousals pro Stunde) in Untergruppen auf, wovon neben dem gesamt ArI noch der respiratorische ArI für die weitere Auswertung verwendet wurde. Die TST wurde von DOMINO prozentual für die Stadien W, N1, N2, N3, N4 und REM-Schlaf berechnet. Sie ist die während der kompletten PSG-Messung tatsächlich im Schlaf verbrachte Zeit. N3 und N4 wurden manuell zum aktuell gebräuchlichen Tiefschlafstadium N3 zusammengefasst (vgl. 1.1.1 *Die Schlafarchitektur*). Die Schlafeffizienz ist das prozentuale Verhältnis der TST zur im Bett verbrachten Zeit und kann Hinweise auf einen unzureichenden Schlaf sowie kausale Schlafstörungen liefern. Der Schlafstadienwechsel-Index gibt die Anzahl der Wechsel zwischen zwei Schlafstadien pro Stunde an und beschreibt die Schlafdynamik.

3.3.2 Auswertung über LabVIEW „Atemstadium_64_sw“

Durch Herrn Dr.-Ing. Holger Lehnich (Zentrum für medizinische Grundlagenforschung des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) wurde mit der Software LabVIEW das Programm „Atemstadium_64_sw“ erstellt, durch das die exportierten ASCII Probandendaten zur weiteren Bearbeitung graphisch eingelesen werden konnten. Die Verblindung blieb für die Auswertung mit LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ bestehen. Über den Button „Stadium“ wurde das Hypnogramm des jeweiligen Probanden geöffnet. Anschließend konnte über den Button „Atemkurve“ die präferierte Atemkanableitung importiert werden. Der Button „Rest Backup“ ermöglichte es, eine zuvor über den Button „Crea Backup“ erstellte Speicherkopie einer Datei aufzurufen und weiter zu bearbeiten. Die X-Achse beschrieb die Zeit, während die Y-Achse die Amplitudengröße der Atemzüge umfasste. Die violette Linie zeigte das Schlafstadium an (vgl. Abb. 6). Orientierend an der Y-Skala stand „10“ für das Leichtschlafstadium N1, „20“ für den stabilen Leichtschlaf N2, „30“ fasste gemäß den AASM-Kriterien die Schlafstadien N3 sowie N4 zusammen und „40“ bezeichnete den gesamten REM-Schlaf. „50“ untergliederte den REM-Schlaf in eine phasische (pREM) und „51“ in eine tonische REM-Schlafkomponente (tREM). Diese Differenzierung war aufgrund

der vorher in DOMINO markierten Augenbewegungen möglich. Die phasischen REM-Sequenzen stellten sich in LabVIEW als schwarze horizontale Balken dar (vgl. Abb. 6). „60“ zeigte den Wachzustand (W) an. An der Stelle, an der die Atemkurve die Nulllinie schneidet, setzte LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ automatisch eine Nullstelle. Die Dauer eines Atemzugintervalls (AZI) wurde durch die Abstandsermittlung zwischen zwei Nullstellen berechnet, wobei jeder zweite negative Nulldurchgang graphisch in LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ als Nullstelle dargestellt wurde (vgl. Abb. 7). Dieses Vorgehen nennt sich „Nullstellen Detektion“. Durch die Übertragung der LabVIEW-Daten in eine Exceldatei mit Hilfe des Buttons „T→Excel“ wurde der Abstand zwischen den Nullstellen, und damit das Intervall zwischen den Atemzügen, berechnet und in ein Zeitformat überführt. Somit war es möglich, die Variabilität der AZI in den unterschiedlichen Schlafstadien zu betrachten. LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ berechnete außerdem die Anzahl der Atemzüge, der deaktivierten Nullstellen, der deaktivierten Atemzüge (Flag) und der (technischen) Artefakte (Flag). In der Excelauswertung war die Dauer jedes AZI, die zugehörige Uhrzeit, das Datum der Messung und das Schlafstadium einzusehen. In einer nebenstehenden Spalte wurde zusätzlich angezeigt, ob die jeweilige Nullstelle gelöscht oder durch eine Flag als Artefakt markiert wurde (vgl. 3.3.2.2 *Umgang mit technischen und biologischen Artefakten*).

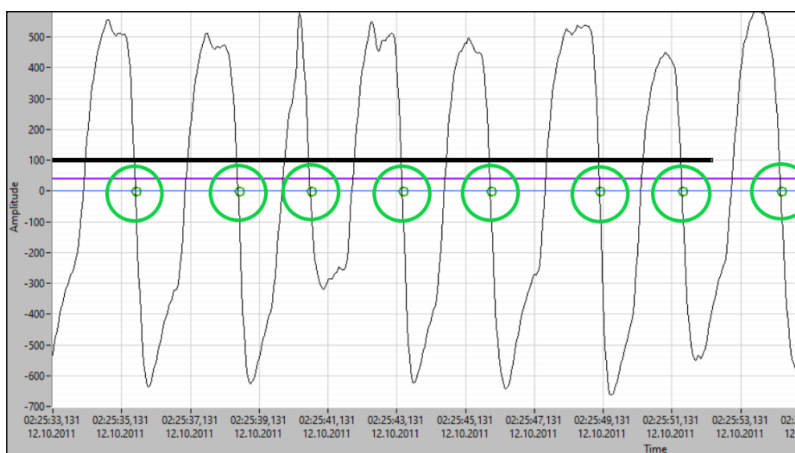


Abb. 6: LabVIEW: schwarzer Balken = pREM-Schlaf, Nullstellen = grün umrandet.

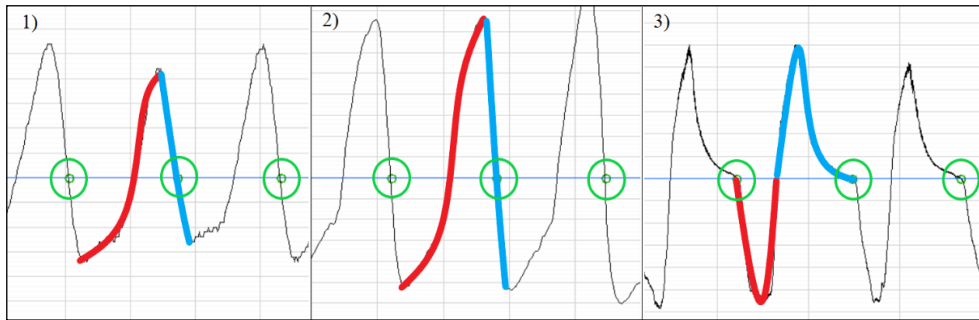


Abb. 7: LabVIEW: 1) abdominelles Atemsignal 2) thorakales Atemsignal 3) nasale Atemmessung, Inspirationsphase = rot, Expirationsphase = blau, Nullstellen = grün umrandet.

3.3.2.1 Berechnung des VarK_AZI zur Beurteilung der AZV

Über die in LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ gemessenen AZI konnte ein Mittelwert MW_AZI sowie eine Standardabweichung SD_AZI berechnet werden. Zur Beschreibung der AZV wurde zuerst die SD_AZI betrachtet. Um die Bedeutung der Streuung besser interpretieren zu können, wurde zusätzlich der Variationskoeffizient VarK_AZI zur Charakterisierung der AZV ermittelt. Der Variationskoeffizient ist eine von der Skalierung unabhängige Maßzahl, welche die Streuung ins Verhältnis zum Mittelwert setzt und üblicherweise in Prozent angegeben wird (Kohn und Öztürk 2013). Mit ihm lässt sich die Variabilität der Mittelwerte bestimmen und interpretieren. Er wurde gemäß der Formel

$$VarK_AZI = \frac{SD_AZI [s]}{MW_AZI [s]} \text{ errechnet.}$$

3.3.2.2 Umgang mit technischen und biologischen Artefakten

Technische Artefakte

Um die Atmung im Schlaf möglichst physiologisch zu erfassen und somit weitestgehend unverfälschte Ergebnisse zu erzielen, galt es technische Artefakte herauszufiltern und von der weiteren Analyse zu eliminieren. Damit die Ergebnisse nicht zugunsten der Regelmäßigkeit der Atmung manipulierbar waren, war es nur möglich, technische Artefakte zu löschen. Es blieb dem Untersuchenden verwehrt, Nullstellen manuell zu setzen und somit Atemzüge hinzuzufügen. Über den Button „Flag setzen“ konnten technische Störungen, bei denen das Atemsignal nicht auswertbar war, markiert und aus der Analyse entfernt werden (vgl. Abb. 8). Da die Probanden während der biologischen Eichung zu Beginn der PSG mehreren Aufforderungen zur Überprüfung der Ableitkanäle (u. a. mit den Augen blinzeln, die Augen schließen, tief einatmen und Luft anhalten) nachkommen mussten, wurden die ersten 5 min jeder Messung mit einer Flag von der Analyse ausgeschlossen. Überdies wurde ebenfalls der letzte Abschnitt einer Wachphase eines jeden Teilnehmers am Morgen kurz vor Messende über

eine Flag gelöscht, da in dieser Zeit zu viele Bewegungen die Atemableitungen störten. Jene Abschnitte dauerten in der Regel nicht länger als 3–4 min an.

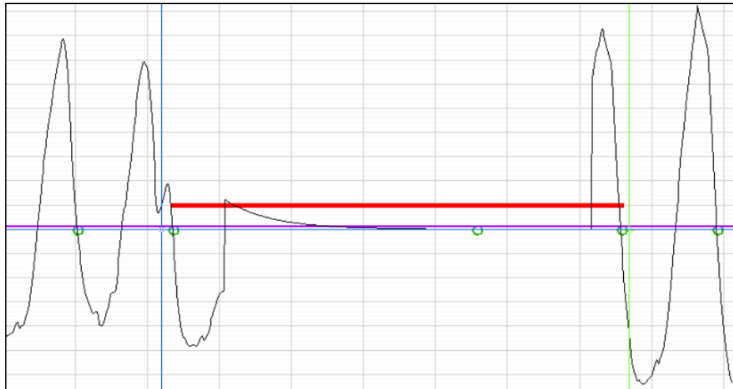


Abb. 8: LabVIEW: Die Flag (roter Balken) markiert die Unterbrechung der Atemsignalaufzeichnung.

Zur Erkennung einer Nullstelle erfasste LabVIEW zunächst die positiven sowie negativen Nulldurchgänge und ermittelte den zeitlichen Abstand zwischen ihnen. Betrag dieser weniger als 250 ms (4 Hz), wurde er aufgrund des Tiefpassfilters nicht gewertet und der negative Nulldurchgang nicht angezeigt. Es sollte damit vermieden werden, dass kurze Signalstörungen, die zufällig die Nulllinie schnitten, fälschlicherweise als eigenständiger Atemzug erkannt werden. Außerdem wurde ein Hochpassfilter mit einer Grenzfrequenz von 0,1 Hz angewandt. Dieser filterte Signalverlaufsänderungen heraus, die 10 s und länger andauerten. Somit wurde verhindert, dass durch eine Verschiebung der Nulllinie mehrere Atemzüge nicht detektiert oder als ein lang andauernder Atemzug zusammengefasst wurden. Trotzdem stießen die Filter gelegentlich an ihre Grenzen und es wurden zeitweilig Schwankungen des Atemsignals, die 250 ms überschritten und knapp die Nulllinie schnitten, irrtümlich als Atemzug gewertet. Dies galt als technisches Artefakt. Das Atemsignal in LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ wurde mit den in DOMINO aufgezeichneten Atemkanälen verglichen. Fehlte zum Zeitpunkt der Nullstelle die erwartete Atembewegung im Atemkanal in DOMINO, galt dies als technisches Artefakt und die Nullstelle wurde gelöscht (vgl. Abb. 9).



Abb. 9: LabVIEW: gelöschte Nullstellen (rot eingekreist) aufgrund technischer Artefakte.

Biologische Artefakte

Um die Regelmäßigkeit der Atmung in den Schlafstadien authentisch darzustellen, entschied ich mich bewusst dafür, biologische Artefakte in die Auswertung einzubeziehen. Als biologische Artefakte wurden die Vorkommnisse bezeichnet, die nicht durch technische Messinstrumente, sondern durch physiologische Prozesse der Probanden während der einzelnen Schlafstadien entstanden und vom Atemmuster in Ruhe abwichen. Häufig kam es zu Seufzern, welche sich in der LabVIEW Atemkurve als hochamplitud und niederfrequent darstellten (vgl. Abb. 10). Zuweilen wurden nachfolgende Atemzüge nicht erkannt und die AZI bildeten sich unregelmäßig und vergrößert heraus. Da keine Möglichkeit bestand, Nullstellen künstlich zu setzen, gingen diese Atemabschnitte unbeeinflusst in die Analyse ein.

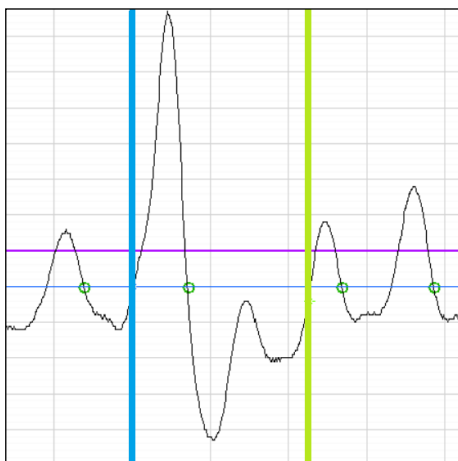


Abb. 10: LabVIEW: Seufzer zwischen blauer und grüner Markierung in abdominaler Atemkurve.

Sogenannte EEG-Arousals gelten als elektroenzephalographisches Pendant einer Aufwachreaktion in verschiedenen Schlafstadien. Sie treten vorrangig im oberflächlichen Leichtschlaf auf und können zum Erwachen des Schlafenden führen (Wellach 2015). Sie sind charakterisiert durch eine mindestens 10 s andauernde Frequenzbeschleunigung im EEG mit

Unterbrechung des Schlafstromes und können durch respiratorische, motorische oder endogene Ereignisse getriggert werden (Stuck et al. 2009). Laut den Arousal-Kriterien der AASM muss ein Arousal im REM-Schlaf eine submentale EMG-Erhöpfung von mindestens 1 s Dauer aufweisen (Berry et al. 2012). In DOMINO wurden Arousals nach den AASM-Kriterien manuell in den EEG- und EMG-Kanälen durch einen erfahrenen medizinisch-technischen Assistenten markiert. In LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ zeigten sich Arousals vielgestaltig, jedoch meist in einem unregelmäßigen Atemsignalverlauf (vgl. Abb. 11). Sie galten bei der Auswertung als biologische Artefakte und wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

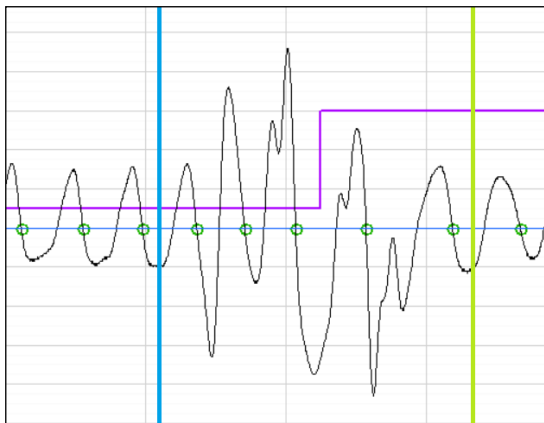


Abb. 11: LabVIEW: Wechsel von N1 zu W, EEG-Arousal zwischen blauer und grüner Markierung.

Im W konnte häufig ein unregelmäßiges Atemmuster beobachtet werden. Da dieses auf natürliche Vorkommnisse im Schlaf (z. B. Husten, Murmeln, Schnarchen, Lagewechsel und mäßige Bewegungen) zurückgeführt und damit als biologisches Artefakt angesehen werden konnte, wurde darauf verzichtet, diese Abschnitte über das Setzen einer Flag zu entfernen. Es wurde des Weiteren davon abgesehen, Apnoe- und Hypopnoe-Sequenzen mit einer Flag zu deaktivieren, da diese auch dem physiologischen Atemmuster im Schlaf zugehörig sind. Indem nur Daten von Probanden verwendet wurden, die einen $AHI \leq 15/h$ aufwiesen, konnte eine mittlere oder schwere SBAS ausgeschlossen werden. Mehrfach kam es während Apnoe-Episoden trotzdem zur Erfassung von Nullstellen, die sich in DOMINO als fortgeleitete Herzaktionen herausstellten (vgl. Abb. 12). Da es sich allerdings um keine Atemzüge handelte, wurden diese biologischen Artefakte über die Funktion „Nullstelle“ einzeln gelöscht (vgl. Abb. 13).

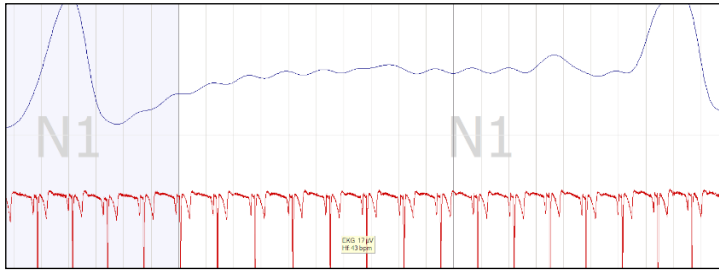


Abb. 12: DOMINO: Apnoe im Stadium N1, Oszillationen um Nulllinie spiegeln fortgeleitete Herzaktionen wider (vgl. EKG).

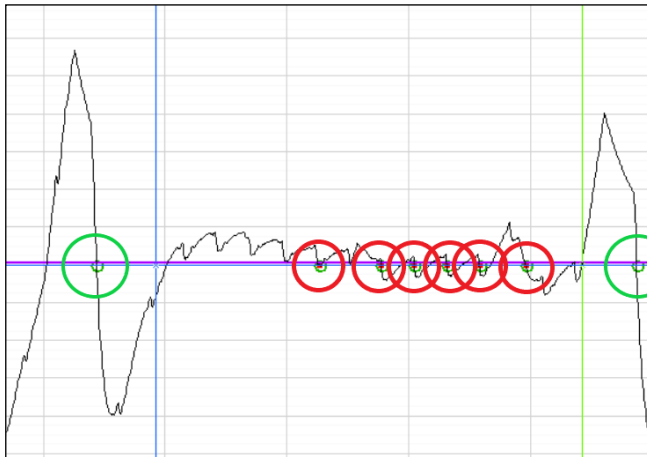


Abb. 13: LabVIEW Korrelat zu Abb. 12: gelöschte Nullstellen = rot eingekreist, bleibende Nullstellen = grün eingekreist.

3.3.2.3 Deletion von Apnoen

Angelehnt an die aktuellen AASM-Kriterien erkannte DOMINO in der nasalen Druck-Flow-Analyse standardmäßig zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen sowie Hypopnoen und Flusslimitationen während der PSG. Von Herrn Torsten Schultze (erfahrener MTA-F in der Schlafambulanz der Hans-Berger Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena) wurden die automatisch gesetzten Apnoen überprüft und vom Programm nicht erkannte Apnoen manuell gesetzt. Neben der automatischen Analyse von DOMINO wurde eine Apnoe definiert als ein Atemaussetzer mit einer Mindestdauer von 9 s, einer Abnahme der Atemkanalamplitude von $\geq 50\%$ zur Baseline (im Vergleich: bei automatischer Analyse $\geq 85\%$) und einem Abfall der Sauerstoffsättigung von $\geq 3\%$. Apnoephasen mit Effort-Ereignissen (erhöhte Atemanstrengung) wurden als obstruktive Apnoe identifiziert (vgl. Abb. 14 und Abb. 15). Lag keine erhöhte Atemanstrengung vor, galt sie als eine zentrale Apnoe. Eine gemischte Apnoe wurde dann als solche identifiziert, wenn auf den zentralen Apnoeanteil ein obstruktiver folgte. Um den Einfluss neurodegenerativer Prozesse auf zentraler Ebene der Atmungssteuerung gezielt zu untersuchen, entschied ich mich dazu, die obstruktiven Apnoen als periphere Komponente der Atemregulationsstörungen durch das Setzen einer Flag während

des Schlafens aus der Analyse zu entfernen. Um eine krankheitsbedingte zentrale Atemregulationsstörung auf Hirnstammebene jedoch trotzdem zu erfassen, wurden die zentralen Apnoen vorerst in der Analyse beibehalten. In einem zweiten Durchlauf wurden anschließend auch die zentralen Apnoen über das Setzen einer Flag entfernt. Somit waren die Messungen frei von obstruktiven, gemischten oder zentralen Apnoen. Ziel war es, zu untersuchen, ob sich die AZV bei K-, RBD- und PS-Probanden in den Schlafstadien ohne Apnoen im Vergleich zum Belassen der zentralen oder obstruktiven bzw. gemischten Apnoen unterscheidet.

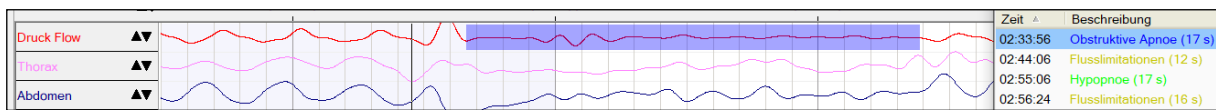


Abb. 14: DOMINO: Obstruktive Apnoe (blau markiert) im nasalen Atemkanal während REM-Schlaf.

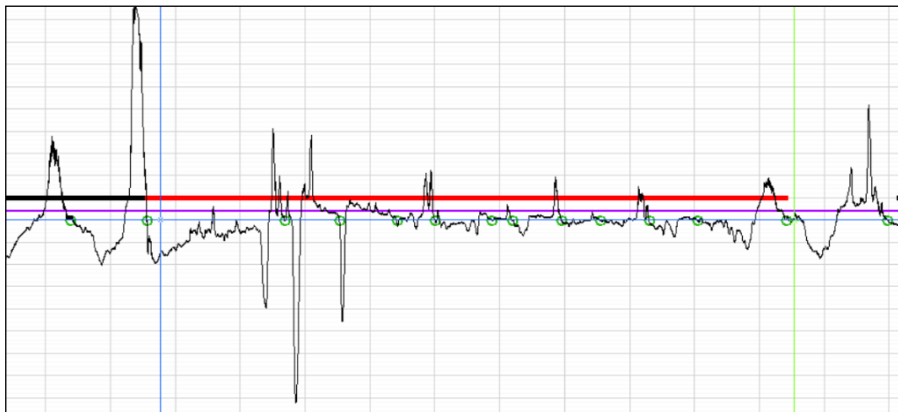


Abb. 15: LabVIEW Korrelat zu Abb. 14: Flag (roter Balken) während obstruktiver Apnoe.

3.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der 57 Studienprobanden (K n = 20, RBD n = 20, PS n = 17) verwendet. Mit dem Programm LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ wurde der Mittelwert (MW_AZI), die Standardabweichung (SD_AZI) und der Variationskoeffizient (VarK_AZI) der Atemzugintervalle in den einzelnen Schlafstadien ermittelt. Ein Proband der K-Gruppe (REM32) erreichte während der PSG nicht das Schlafstadium N3, weshalb die Messwerte des Probanden im Stadium N3 als fehlende Werte angegeben wurden. Aus den DOMINO Reports wurden zusätzlich die Parameter AF, AHI, zentraler AI, obstruktiver AI, gemischter AI, ArI, respir. ArI, TST, Schlafstadienanteil an TST, Schlafeffizienz und Schlafstadienwechsel-Index entnommen. Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics 25 verwendet. Zunächst wurde überprüft, ob eine Normalverteilung der Daten vorlag. Dazu wurden die Schiefe, das Q-Q-Diagramm, der Kolmogorov-Smirnov-Test

und der Shapiro-Wilk-Test in den einzelnen Studiengruppen und Schlafstadien betrachtet. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl und vereinzelter Ausreißer ergab sich bei einigen Merkmalen keine Normalverteilung. Da sowohl links- als auch rechtsschiefe Daten vorlagen, war eine einheitliche Datenformation nicht möglich. Darauf basierend wurde für den parameterfreien Vergleich der Schlafstadien innerhalb der Versuchsgruppen unter Beibehaltung aller Apnoen (AA) der Friedman-Test für verbundene Stichproben mit anschließender Bonferroni Korrektur angewandt. Im nächsten Schritt wurden einheitlich für alle Atem- und Schlafparameter der nichtparametrische H-Test von *Kruskal* und *Wallis* (K.-W.-Test) für mehr als zwei unverbundene Stichproben zum Gruppenvergleich ausgewählt. Traten signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$ (fett hervorgehoben) zwischen den drei getesteten Probandenkollektiven auf, wurde mit dem parameterfreien Mann-Whitney *U*-Test auf ein signifikantes Ergebnis zwischen den einzelnen Studiengruppen überprüft ($p < 0,05$). Durch Vortesten der abhängigen Variablen mit dem K.-W.-Test, und weil jedes Merkmal als eigenständige Hypothese betrachtet wurde, war bei Anwendung des *U*-Tests eine Fehlerkorrektur des Signifikanzniveaus bei einer Gruppengröße von drei nicht notwendig (Bender und Lange 2001). Aufgrund vereinzelter echter Ausreißer wurde für den Vergleich zwischen den Probandengruppen der Median (0,50-Q.) dem Mittelwert als statistisches Lagemaß vorgezogen. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Plots. Im Anschluss wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, um auf Zusammenhänge zwischen SD_AZI und VarK_AZI mit Alter und BMI zu testen. Zusätzlich erfolgte bei der PS-Gruppe eine Korrelationsanalyse zwischen dem H&Y-Stadium sowie der PS-Erkrankungsdauer. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni adjustiert auf $p < 0,0167$ (fett hervorgehoben). Es wurde die Rangkorrelation nach Spearman gewählt, da sich in dem nicht normalverteilten Datensatz einige Ausreißer ergaben, gegenüber denen sich die Rangkorrelation nach Spearman robuster darstellte und im Vergleich zur Pearson-Korrelation nicht nur lineare Zusammenhänge untersucht werden konnten (Kuckartz et al. 2013). Abschließend wurde mit dem VarK_AZI in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (*U*-Test) eine receiver operating characteristics (ROC)-Kurvenanalyse durchgeführt und diese graphisch veranschaulicht. Als potenziell diskriminativer Marker wurde eine area under the curve (AUC) $\geq 0,8$ (fett hervorgehoben) gewählt (Weiß 2018). Folglich wurde bei sehr guter Diskriminationsfähigkeit der Cut off (Schwellenwert) des Parameters zugunsten einer höheren Spezifität (richtig negativ) bei möglichst hoher Sensitivität (richtig positiv) festgelegt (Fan et al. 2006).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Datenanalyse

Die demographischen Daten der 57 Studienprobanden sind in Tab. 4 dargestellt. Die Erkrankungsschwere der PS-Probanden war leichtgradig bis moderat (H&Y-Stadium 1–3) und lag im Durchschnitt bei H&Y-Stadium 2,3. Bei 70,6 % der PS-Patienten lag zum Zeitpunkt der Messung eine RBD-Diagnose vor. Die Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Bezug nehmend auf Alter und BMI sah man, dass die Kontrollpersonen signifikant jünger waren und einen niedrigeren BMI aufwiesen als die Patienten der anderen Probandengruppen (vgl. Tab. 5).

Tab. 4: Demographische Daten der Studienprobanden.

	Gesamt	K	RBD	PS
Stichprobengröße n (%)	57 (100 %)	20 (100 %)	20 (100 %)	17 (100 %)
Weiblich (%)	23 (40 %)	11 (55 %)	5 (25 %)	7 (41 %)
Männlich (%)	34 (60 %)	9 (45 %)	15 (75 %)	10 (59 %)
Alter in Jahren ($\bar{x}\pm s$)	66,7 \pm 8,7	61,2 \pm 10	69,9 \pm 5,8	69,5 \pm 6,8
Alterspanne in Jahren	49–84	49–84	58–81	54–81
Alter weiblich ($\bar{x}\pm s$)	63 \pm 8,4	56,5 \pm 4,6	73,4 \pm 3,3	65,6 \pm 6,4
Alter männlich ($\bar{x}\pm s$)	69,3 \pm 8	67 \pm 12	68,7 \pm 6,1	72,2 \pm 5,9
BMI in kg/m² ($\bar{x}\pm s$)	26,7 \pm 4	24,6 \pm 3,2	28,5 \pm 4,3	27 \pm 3,4
BMI Spannweite in kg/m ²	20,1–38,7	20,1–33,8	23–38,7	22,8–32,8
PS-Erkrankungsdauer in Jahren ($\bar{x}\pm s$)	3,6 \pm 4,3	-	-	3,6 \pm 4,3
Spannweite in Jahren	1–5	-	-	1–5
H&Y-Stadium ($\bar{x}\pm s$)	2,3 \pm 0,8	-	-	2,3 \pm 0,8
H&Y-Stadium 1	3 (5,3 %)	-	-	3 (17,6 %)
H&Y-Stadium 1,5	2 (3,5 %)	-	-	2 (11,8 %)
H&Y-Stadium 2	2 (3,5 %)	-	-	2 (11,8 %)
H&Y-Stadium 2,5	2 (3,5 %)	-	-	2 (11,8 %)
H&Y-Stadium 3	8 (14 %)	-	-	8 (47,1 %)
H&Y-Stadium 4	0	-	-	0
H&Y-Stadium 5	0	-	-	0
RBD-Diagnose bei PS	Positiv: 12 (21,1 %) Negativ: 5 (8,8 %)	- -	- -	Positiv: 12 (70,6 %) Negativ: 5 (29,4 %)

Tab. 5: K.-W.-Test und U-Test von Geschlecht, Alter und BMI (AA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
Geschlecht	p = 0,159	-	-	-
Alter	p = 0,004	p = 0,004; K < RBD	p = 0,004; K < PS	p = 0,988
Alter weiblich	p = 0,001	p = 0,046; K < RBD	p = 0,391	p = 0,345
Alter männlich	p = 0,238	-	-	-

BMI	p = 0,006	p = 0,002; K < RBD	p = 0,034; K < PS	p = 0,329
BMI weiblich	p = 0,065	-	-	-
BMI männlich	p = 0,14	-	-	-

4.2 Analyse der Schlafparameter TST, Schlafstadienanteile, Schlafeffizienz und Schlafstadienwechsel-Index

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der getesteten Schlafparameter zwischen den drei Versuchsgruppen (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Deskriptive Statistik und K.-W.-Test der Schlafparameter (AA).

	K	RBD	PS	K.-W.-Test
TST [h:min:s] ($\bar{x}\pm s$)	06:12:23 ± 00:55:55	06:05:21 ± 01:02:42	06:20:06 ± 01:50:12	p = 0,567
Schlafanteil N1 [%] ($\bar{x}\pm s$)	21,9±11,1	23,7±7,7	23,3±7,3	p = 0,398
Schlafanteil N2 [%] ($\bar{x}\pm s$)	39,8±11,1	34,1±8,4	32,9±9,9	p = 0,077
Schlafanteil N3 [%] ($\bar{x}\pm s$)	23,1±7,6	24,3±9,2	25,5±11,9	p = 0,653
Schlafanteil REM-Schlaf [%] ($\bar{x}\pm s$)	16,4±4,9	18±5,7	18,4±8	p = 0,616
Schlafeffizienz [%] ($\bar{x}\pm s$)	74±10,7	72±11,2	69,9±16,3	p = 0,853
Schlafstadienwechsel-Index ($\bar{x}\pm s$)	19,7±4,7	20,8±5,1	18,4±4,3	p = 0,317

4.3 Analyse der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI

Die Ergebnisse der Atemparameteranalyse sind in Tab. 7 und Tab. 8 dargestellt. Obwohl gemäß Studienprotokoll eine relevante SBAS als Ausschlusskriterium galt, war bei Patienten mit RBD und PS dennoch ein höherer AHI und obstruktiver AI im Vergleich zu den Kontrollprobanden nachweisbar (vgl. Abb. 16). Aufgrund von vermehrt auftretenden respiratorischen Ereignissen zeigten sich in der RBD-Gruppe ebenfalls erhöhte Werte des AI und respir. ArI im Vergleich zu den Kontrollprobanden (vgl. Abb. 17). Bezüglich der AF, des gemischten AI und des zentralen AI fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tab. 7: Deskriptive Darstellung der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI (AA).

		K	RBD	PS
AF NREM-Schlaf	$\bar{x}\pm s$	13,7±3,4	14,6±3,5	12,7±3,4
	0,50-Q.	14	14	12
	QA	4	6	5
AF REM-Schlaf	$\bar{x}\pm s$	14,6±3,8	15,2±4,6	13,2±3,5
	0,50-Q.	15	14,5	13
	QA	4	6	5
AHI	$\bar{x}\pm s$	3,7±3,1	7±4,6	6,8±4,2
	0,50-Q.	3,3	6,1	7,1
	QA	4,6	7,1	6,3

Gemischter AI	$\bar{x}\pm s$	0,3±0,6	0,5±0,8	0,3±0,4
	0,50-Q.	0,1	0,2	0,2
	QA	0,4	0,5	0,6
Obstruktiver AI	$\bar{x}\pm s$	0,5±1	0,9±1,5	1,8±2
	0,50-Q.	0,2	0,2	1
	QA	0,7	1,8	2,1
Zentraler AI	$\bar{x}\pm s$	0,1±0,1	0,1±0,4	0,3±0,4
	0,50-Q.	0,1	0	0,1
	QA	0,2	0	0,3
ArI	$\bar{x}\pm s$	21,7±9,9	38,9±30,9	27,5±11,5
	0,50-Q.	20,6	34,5	26,5
	QA	16,6	24,4	17,7
Respir. ArI	$\bar{x}\pm s$	1,9±2	4,6±3,4	3,1±2,6
	0,50-Q.	1,1	4,8	2,3
	QA	3	5	4,3

Legende: 0,50-Q.=Median, QA = Quartilsabstand.

Tab. 8: K.-W.-Test und U-Test der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI (AA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
AF NREM-Schlaf	p = 0,183	-	-	-
AF REM-Schlaf	p = 0,194	-	-	-
AHI	p = 0,023	p = 0,018; K < RBD	p = 0,019; K < PS	p = 0,976
Gemischter AI	p = 0,663	-	-	-
Obstruktiver AI	p = 0,006	p = 0,856	p = 0,002; K < PS	p = 0,016; RBD < PS
Zentraler AI	p = 0,106	-	-	-
ArI	p = 0,024	p = 0,008; K < RBD	p = 0,131	p = 0,211
Respir. ArI	p = 0,012	p = 0,003; K < RBD	p = 0,135	p = 0,175

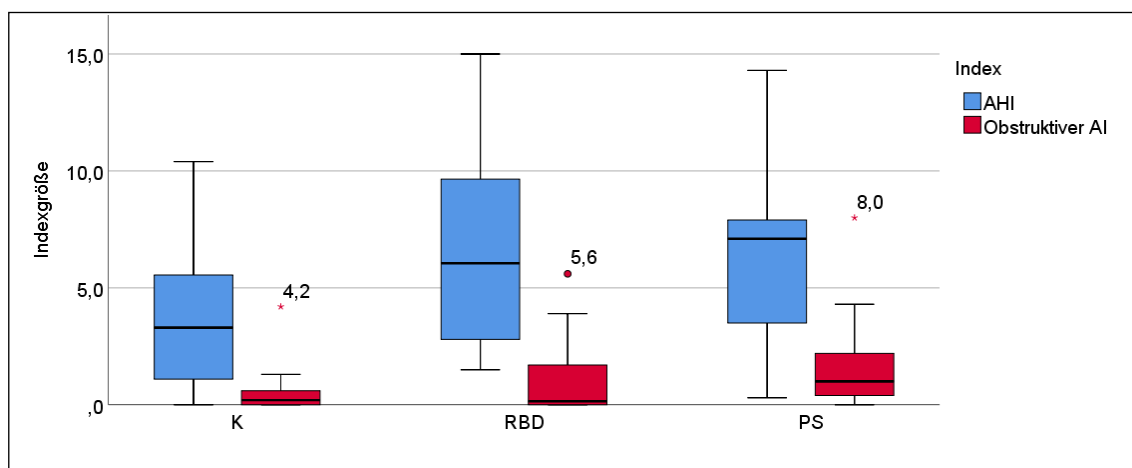


Abb. 16: Box-Plot: AHI und obstruktiver AI in den Studiengruppen.

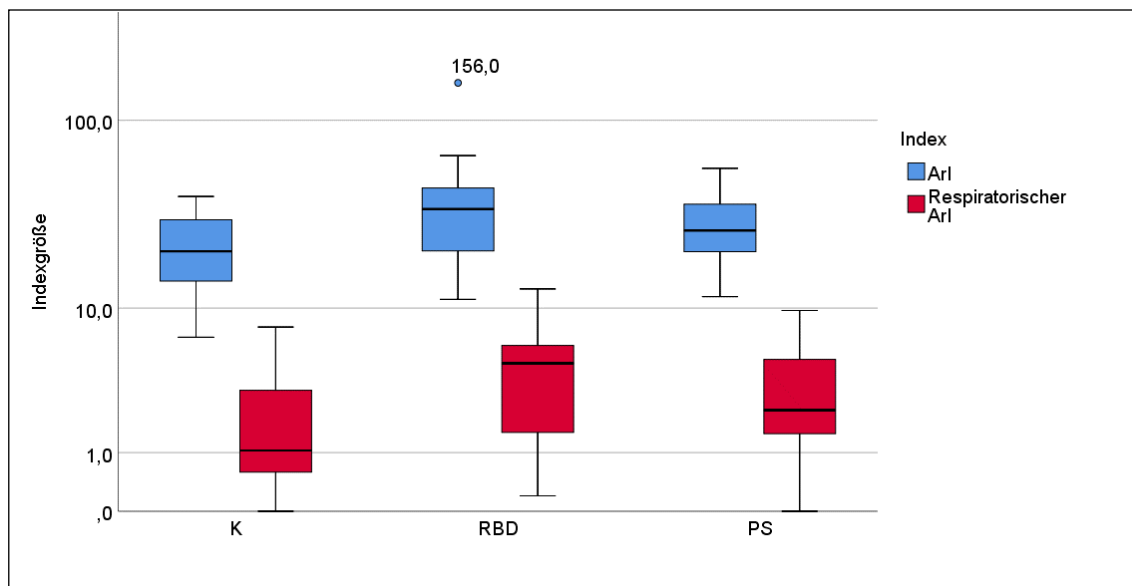


Abb. 17: Box-Plot: ArI und respir. ArI in den Studiengruppen.

4.4 Charakterisierung der Atemzugvariabilität (AZV)

Aufgrund der nachgewiesenen Gruppenunterscheidung hinsichtlich des obstruktiven AI und damit, zusätzlich zur neurodegenerativen Komponente, einhergehender möglicher Einflussnahme auf die AZV, wurden separate Analysen unter Beibehaltung aller Apnoen (AA = alle Apnoen vorhanden), nach Exklusion obstruktiver sowie gemischter Apnoen (ZA = nur zentrale Apnoen belassen) und nach Deletion aller Apnoen (OA = ohne Apnoen) vorgenommen.

4.4.1 Der Mittelwert der Atemzugintervalle (MW_AZI)

4.4.1.1 MW_AZI unter Beibehaltung aller Apnoen

Durch den Friedman-Test konnten signifikante Unterschiede der Atemzugintervalle (AZI) zwischen den Schlafstadien in jeder Versuchsgruppe aufgezeigt werden (vgl. Tab. 9 und Tab. 10). In der K- und PS-Gruppe sah man die längsten AZI im Stadium N2 und in der RBD-Kohorte in N3. Die AZI waren in jeder Studiengruppe im pREM-Schlaf am kürzesten. Ergänzend fanden sich in jeder Probandengruppe signifikant längere AZI im tREM- als im pREM-Schlaf. Weiterhin konnten im W der RBD-Studiengruppe kürzere AZI als im Tiefschlaf und bei den PS-Probanden kürzere AZI als im gesamten NREM- und tREM-Schlaf beobachtet werden. Da die Atemaufzeichnung der PSG im W allerdings sehr störanfällig ist, können Verfälschungen durch Artefakte (z. B. Bewegungen, Husten, Lagewechsel, Entfernen der Kabel, Toilettengang) nicht ausgeschlossen werden können. Der K.-W.-Test ergab unter

Beibehaltung aller Apnoen (AA) keine signifikanten Unterschiede der MW_AZI zwischen den Versuchsgruppen (vgl. Tab. 11).

Tab. 9: Deskriptive Statistik des MW_AZI [s].

		K			RBD			PS		
		AA	ZA	OA	AA	ZA	OA	AA	ZA	OA
W	\bar{x}	3,82	3,86	3,86	3,92	3,92	3,92	3,53	3,53	3,53
	s	0,52	0,5	0,5	0,68	0,68	0,68	0,61	0,61	0,61
	0,25-Q.	3,42	3,5	3,5	3,48	3,48	3,48	3,1	3,1	3,1
	0,50-Q.	3,86	3,89	3,89	3,82	3,82	3,82	3,38	3,38	3,38
	0,75-Q.	4,18	4,17	4,17	4,37	4,37	4,37	4,04	4,04	4,04
N1	\bar{x}	3,97	4	4	4,15	4,12	4,12	3,98	3,95	3,95
	s	0,49	0,44	0,45	0,64	0,62	0,6	0,75	0,74	0,73
	0,25-Q.	3,56	3,62	3,62	3,72	3,73	3,73	3,37	3,37	3,37
	0,50-Q.	4,08	4,07	4,06	4,2	4,15	4,15	4,05	4,04	4,03
	0,75-Q.	4,24	4,2	4,2	4,61	4,54	4,53	4,64	4,63	4,63
N2	\bar{x}	4	4,04	4,04	4,1	4,1	4,1	4,06	4,06	4,06
	s	0,48	0,45	0,45	0,61	0,61	0,61	0,73	0,73	0,73
	0,25-Q.	3,62	3,75	3,75	3,72	3,72	3,72	3,49	3,49	3,49
	0,50-Q.	4,04	4,04	4,04	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07
	0,75-Q.	4,37	4,37	4,37	4,54	4,54	4,54	4,59	4,6	4,6
N3	\bar{x}	3,97	4,01	4,01	4,21	4,21	4,21	3,98	3,98	3,98
	s	0,47	0,44	0,44	0,65	0,66	0,66	0,68	0,68	0,68
	0,25-Q.	3,58	3,66	3,66	3,86	3,86	3,86	3,32	3,32	3,32
	0,50-Q.	4,06	4,06	4,06	4,24	4,24	4,24	3,98	3,98	3,98
	0,75-Q.	4,31	4,31	4,31	4,66	4,66	4,66	4,61	4,61	4,61
REM	\bar{x}	3,68	3,73	3,73	3,87	3,86	3,86	3,8	3,79	3,78
	s	0,44	0,39	0,38	0,58	0,57	0,57	0,55	0,55	0,55
	0,25-Q.	3,3	3,38	3,37	3,39	3,39	3,39	3,26	3,25	3,25
	0,50-Q.	3,8	3,8	3,8	3,87	3,86	3,86	3,84	3,84	3,84
	0,75-Q.	3,98	4,01	4,01	4,31	4,3	4,3	4,33	4,33	4,33
pREM	\bar{x}	3,36	3,4	3,4	3,59	3,59	3,59	3,57	3,56	3,56
	s	0,41	0,37	0,37	0,49	0,49	0,49	0,52	0,52	0,52
	0,25-Q.	3,03	3,22	3,22	3,25	3,25	3,25	3,13	3,08	3,08
	0,50-Q.	3,39	3,39	3,38	3,47	3,48	3,48	3,63	3,63	3,63
	0,75-Q.	3,69	3,69	3,69	4	3,99	3,99	4,09	4,09	4,09
tREM	\bar{x}	3,78	3,84	3,84	3,98	3,97	3,97	3,86	3,85	3,84
	s	0,45	0,39	0,39	0,61	0,61	0,61	0,53	0,53	0,53
	0,25-Q.	3,34	3,46	3,46	3,47	3,48	3,48	3,35	3,34	3,34
	0,50-Q.	3,93	3,95	3,94	3,98	3,97	3,97	3,92	3,91	3,91
	0,75-Q.	4,07	4,09	4,08	4,39	4,39	4,39	4,36	4,36	4,36

Legende: 0,25-Q.= 1. Quartil, 0,50-Q. = 2. Quartil, 0,75-Q. = 3. Quartil.

Tab. 10: Friedman-Test des MW_AZI [s] zwischen den Schlafstadien (AA).

	K	RBD	PS
--	---	-----	----

W +	N1	p = 1	p = 0,33	p = 0,005; W < N1
	N2	p = 1	p = 0,159	p < 0,001; W < N2
	N3	p = 1	p = 0,001; W < N3	p < 0,001; W < N3
	REM	p = 0,115	p = 1	p = 1
	pREM	p < 0,001; W > pREM	p = 0,114	p = 1
	tREM	p = 1	p = 0,71	p = 0,024; W < tREM
N1 +	N2	p = 1	p = 1	p = 1
	N3	p = 1	p = 1	p = 1
	REM	p < 0,001; N1 > REM	p = 0,114	p = 1
	pREM	p < 0,001; N1 > pREM	p < 0,001; N1 > pREM	p = 0,002; N1 > pREM
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
N2 +	N3	p = 1	p = 1	p = 1
	REM	p < 0,001; N2 > REM	p = 0,05	p = 0,054
	pREM	p < 0,001; N2 > pREM	p < 0,001; N2 > pREM	p < 0,001; N2 > pREM
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
N3 +	REM	p < 0,001; N3 > REM	p < 0,001; N3 > REM	p = 0,09
	pREM	p < 0,001; N3 > pREM	p < 0,001; N3 > REM	p < 0,001; N3 > pREM
	tREM	p = 1	p = 0,927	p = 1
REM +	pREM	p = 1	p = 0,33	p = 0,991
	tREM	p = 0,224	p = 0,269	p = 1
pREM +	tREM	p < 0,001; pREM < tREM	p < 0,001; pREM < tREM	p = 0,01; pREM < tREM

Tab. 11: K.-W.-Test des MW_AZI [s] (AA, ZA, OA).

	K.-W.-Test		
	AA	ZA	OA
W	p = 0,182	p = 0,153	p = 0,153
N1	p = 0,61	p = 0,703	p = 0,682
N2	p = 0,89	p = 0,965	p = 0,965
N3	p = 0,439	p = 0,494	p = 0,494
REM	p = 0,544	p = 0,73	p = 0,726
pREM	p = 0,369	p = 0,505	p = 0,477
tREM	p = 0,568	p = 0,71	p = 0,666

4.4.1.2 MW_AZI nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen

Nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen (ZA) konnten erneut keine signifikanten Mittelwertsunterschiede der AZI nachgewiesen werden (vgl. Tab. 11).

4.4.1.3 MW_AZI nach Deletion aller Apnoen

Auch nach Deletion aller Apnoen (OA) war die Schlafstadien korrelierte Modulation der AZI analog zum Zustand mit Apnoen nachweisbar und die Versuchsgruppen differierten nicht signifikant. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die An- oder Abwesenheit von

Apnoen keinen wesentlichen Einfluss auf den MW_AZI während des Schlafens ausübt (vgl. Tab. 11).

4.4.2 Die Standardabweichung der Atemzugintervalle (SD_AZI)

4.4.2.1 SD_AZI unter Beibehaltung aller Apnoen

In jeder Studiengruppe unterschied sich die SD_AZI im Friedman-Test signifikant zwischen den Schlafstadien (vgl. Tab. 12 und Tab. 13). In allen Analysegruppen war die Streuung im W am höchsten und im Tiefschlaf N3 am niedrigsten. Während des Schlafens sah man die größte SD_AZI bei K- und RBD-Gruppe im Leichtschlaf N1 und bei den PS-Probanden im pREM. Zwischen tonischer und phasischer REM-Komponente konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Durch den K.-W.-Test und den U-Test sah man bei der RBD- und der PS-Versuchsgruppe in den Stadien N2, N3, REM-, pREM- und tREM-Schlaf eine signifikant höhere SD_AZI im Vergleich zur K-Gruppe (vgl. Tab. 12, Tab. 14 und Abb. 18).

Tab. 12: Deskriptive Darstellung der SD_AZI [s].

		K			RBD			PS		
		AA	ZA	OA	AA	ZA	OA	AA	ZA	OA
W	\bar{x}	1,39	1,41	1,41	1,44	1,43	1,43	1,19	1,17	1,17
	s	0,45	0,43	0,44	0,5	0,49	0,49	0,52	0,53	0,53
	0,25-Q.	1,09	1,11	1,11	1,06	1,05	1,05	0,85	0,82	0,82
	0,50-Q.	1,21	1,23	1,23	1,38	1,38	1,38	1,06	1,06	1,06
	0,75-Q.	1,85	1,85	1,85	1,59	1,59	1,59	1,5	1,5	1,5
N1	\bar{x}	0,9	0,83	0,78	1,17	0,99	0,96	0,94	0,83	0,8
	s	0,48	0,34	0,32	0,58	0,48	0,46	0,51	0,36	0,27
	0,25-Q.	0,56	0,57	0,52	0,69	0,66	0,65	0,64	0,61	0,6
	0,50-Q.	0,8	0,75	0,74	0,91	0,81	0,76	0,81	0,76	0,75
	0,75-Q.	0,98	0,99	0,89	1,74	1,28	1,28	1,01	0,96	0,94
N2	\bar{x}	0,48	0,48	0,48	0,75	0,62	0,62	0,72	0,65	0,64
	s	0,12	0,11	0,11	0,51	0,24	0,24	0,36	0,26	0,23
	0,25-Q.	0,39	0,39	0,39	0,48	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
	0,50-Q.	0,48	0,48	0,48	0,57	0,52	0,52	0,57	0,56	0,56
	0,75-Q.	0,54	0,53	0,53	0,76	0,74	0,74	0,88	0,77	0,77
N3	\bar{x}	0,36	0,37	0,37	0,45	0,44	0,44	0,53	0,53	0,52
	s	0,08	0,09	0,08	0,13	0,13	0,13	0,28	0,28	0,28
	0,25-Q.	0,29	0,29	0,29	0,37	0,36	0,36	0,39	0,38	0,38
	0,50-Q.	0,35	0,36	0,36	0,41	0,41	0,41	0,44	0,44	0,44
	0,75-Q.	0,44	0,45	0,44	0,48	0,48	0,48	0,67	0,67	0,63
REM	\bar{x}	0,69	0,69	0,67	0,84	0,81	0,81	1,01	0,96	0,92
	s	0,13	0,09	0,09	0,22	0,18	0,18	0,38	0,37	0,33
	0,25-Q.	0,58	0,59	0,59	0,71	0,7	0,7	0,74	0,69	0,69
	0,50-Q.	0,69	0,7	0,67	0,79	0,79	0,77	0,8	0,8	0,78

	0,75-Q.	0,75	0,74	0,74	0,93	0,92	0,92	1,24	1,24	1,15
pREM	\bar{x}	0,65	0,65	0,65	0,83	0,82	0,82	0,99	0,96	0,96
	<i>s</i>	0,14	0,12	0,12	0,23	0,22	0,22	0,29	0,31	0,31
	0,25-Q.	0,58	0,6	0,6	0,69	0,67	0,67	0,79	0,72	0,72
	0,50-Q.	0,65	0,65	0,64	0,82	0,82	0,82	0,82	0,79	0,79
	0,75-Q.	0,77	0,72	0,72	0,9	0,9	0,9	1,25	1,24	1,24
tREM	\bar{x}	0,67	0,66	0,65	0,82	0,78	0,78	0,98	0,94	0,89
	<i>s</i>	0,14	0,1	0,1	0,24	0,2	0,2	0,41	0,39	0,35
	0,25-Q.	0,58	0,59	0,57	0,64	0,61	0,61	0,7	0,65	0,65
	0,50-Q.	0,67	0,67	0,63	0,77	0,78	0,77	0,86	0,86	0,73
	0,75-Q.	0,72	0,72	0,72	0,91	0,91	0,91	1,2	1,2	1,12

Legende: 0,25-Q.= 1. Quartil, 0,50-Q. = 2. Quartil, 0,75-Q. = 3. Quartil.

Tab. 13: Friedman-Test der SD_AZI [s] zwischen den Schlafstadien (AA).

		K	RBD	PS
W +	N1	p = 0,224	p = 0,59	p = 1
	N2	p < 0,001; W > N2	p < 0,001; W > N2	p < 0,001; W > N2
	N3	p < 0,001; W > N3	p < 0,001; W > N3	p < 0,001; W > N3
	REM	p = 0,071	p = 0,027; W > REM	p = 1
	pREM	p = 0,001; W > pREM	p = 0,007; W > pREM	p = 1
	tREM	p = 0,001; W > tREM	p = 0,004; W > tREM	p = 0,819
N1 +	N2	p < 0,001; N1 > N2	p = 0,009; N1 > N2	p = 0,291
	N3	p < 0,001; N1 > N3	p < 0,001; N1 > N3	p = 0,002; N1 > N3
	REM	p = 1	p = 1	p = 1
	pREM	p = 1	p = 1	p = 1
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
N2 +	N3	p = 1	p = 0,269	p = 1
	REM	p = 0,002; N2 < REM	p = 0,269	p = 0,041; N2 > REM
	pREM	p = 0,18	p = 0,71	p = 0,031; N2 > pREM
	tREM	p = 0,115	p = 1	p = 0,448
N3 +	REM	p < 0,001; N3 < REM	p < 0,001; N3 < REM	p < 0,001; N3 < REM
	pREM	p = 0,001; N3 < pREM	p < 0,001; N3 < pREM	p < 0,001; N3 < pREM
	tREM	p < 0,001; N3 < tREM	p < 0,001; N3 < tREM	p = 0,003; N3 < REM
REM +	pREM	p = 1	p = 1	p = 1
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
pREM +	tREM	p = 1	p = 1	p = 1

Tab. 14: K.-W.-Test und U-Test der SD_AZI [s] (AA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,086	-	-	-
N1	p = 0,333	-	-	-
N2	p = 0,011	p = 0,01; K < RBD	p = 0,01; K < PS	p = 0,855
N3	p = 0,02	p = 0,032; K < RBD	p = 0,013; K < PS	p = 0,345
REM	p = 0,002	p = 0,014; K < RBD	p = 0,001; K < PS	p = 0,314
pREM	p < 0,001	p = 0,006; K < RBD	p < 0,001; K < PS	p = 0,144

tREM	p = 0,007	p = 0,016; K < RBD	p = 0,004; K < PS	p = 0,428
-------------	------------------	------------------------------	-----------------------------	------------------

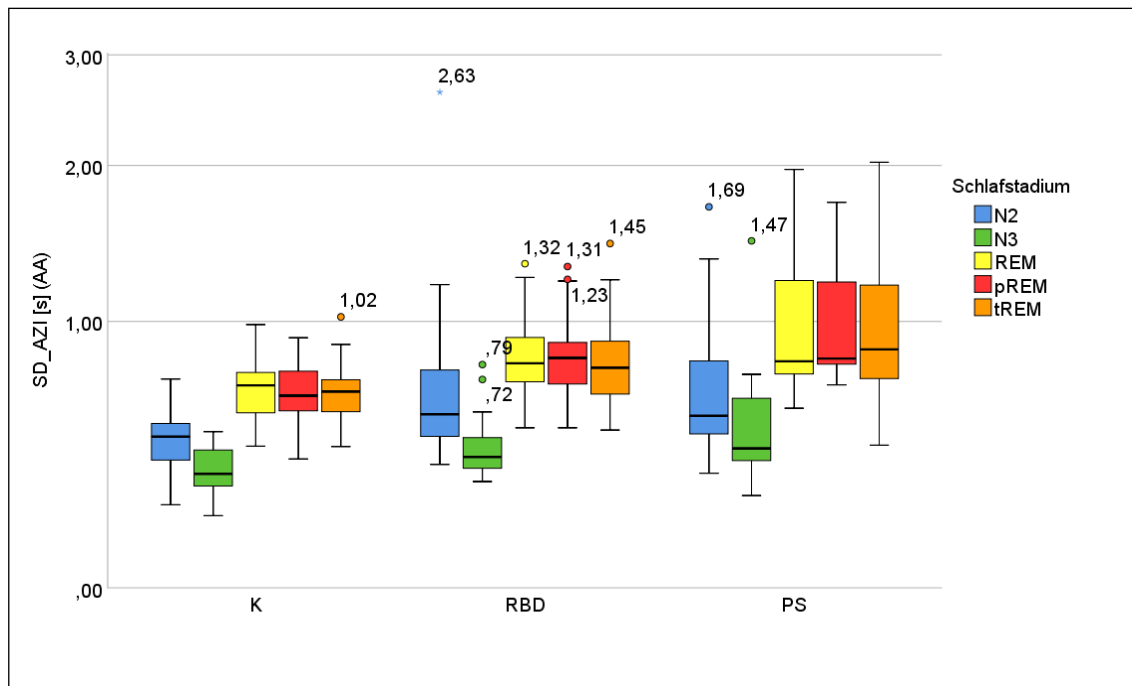


Abb. 18: Box-Plot: SD_AZI [s] (AA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).

4.4.2.2 SD_AZI nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen

Nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen fiel im K.-W.-Test auf, dass sich die Studiengruppen hinsichtlich der SD_AZI in N3 nicht mehr signifikant unterschieden. Aufgrund des erhöhten AHI in der RBD- und PS-Testgruppe (vgl. 4.3 Analyse der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI) und dem Wegfall der signifikanten Unterscheidung zur K-Kohorte lässt sich ein gehäuftes Vorkommen von obstruktiven und gemischten Apnoen in Schlafstadium N3 der RBD- und PS-Studienprobanden vermuten (vgl. Tab. 12). Wie schon unter Beibehaltung aller Apnoen zeigte sich bei den RBD- und PS-Probanden im REM-, pREM- und tREM-Schlaf die höhere SD_AZI gegenüber den Kontrollpersonen (vgl. Tab. 15 und Abb. 19). Im Stadium N2 unterschieden sich nur noch K- und PS-Analysegruppe zugunsten der höheren SD_AZI in der PS-Versuchsgruppe. Es kann daher postuliert werden, dass im Stadium N2 der RBD-Gruppe vermehrt obstruktive und gemischte Apnoen auftraten.

Tab. 15: K.-W.-Test und U-Test der SD_AZI [s] (ZA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,062	-	-	-
N1	p = 0,632	-	-	-
N2	p = 0,04	p = 0,074	p = 0,012; K < PS	p = 0,648
N3	p = 0,075	-	-	-

REM	p = 0,012	p = 0,013; K < RBD	p = 0,011; K < PS	p = 0,393
pREM	p = 0,001	p = 0,007; K < RBD	p = 0,001; K < PS	p = 0,3
tREM	p = 0,04	p = 0,047; K < RBD	p = 0,029; K < PS	p = 0,329

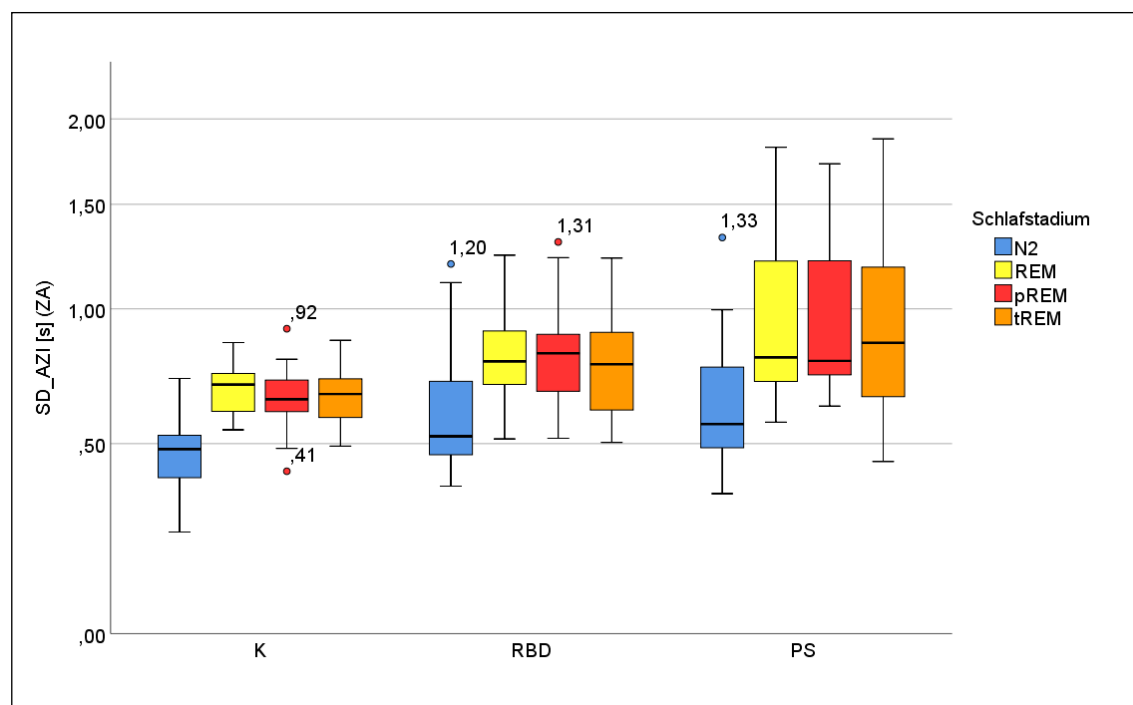


Abb. 19: Box-Plot: SD_AZI [s] (ZA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).

4.4.2.3 SD_AZI nach Deletion aller Apnoen

Nach Deletion aller Apnoen ergaben sich im K.-W.-Test und *U*-Test die gleichen signifikanten Gruppendifferenzen wie schon nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen in den Stadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf, sodass zentrale Apnoen scheinbar keinen Einfluss auf die SD_AZI im Schlaf ausüben (vgl. Tab. 16 und Abb. 20).

Tab. 16: K.-W.-Test und *U*-Test der SD_AZI [s] (OA).

	K.-W.-Test	<i>U</i> -Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,067	-	-	-
N1	p = 0,514	-	-	-
N2	p = 0,046	p = 0,07	p = 0,017; K < PS	p = 0,648
N3	p = 0,059	-	-	-
REM	p = 0,01	p = 0,008; K < RBD	p = 0,012; K < PS	p = 0,563
pREM	p = 0,001	p = 0,006; K < RBD	p < 0,001; K < PS	p = 0,3
tREM	p = 0,028	p = 0,026; K < RBD	p = 0,023; K < PS	p = 0,503

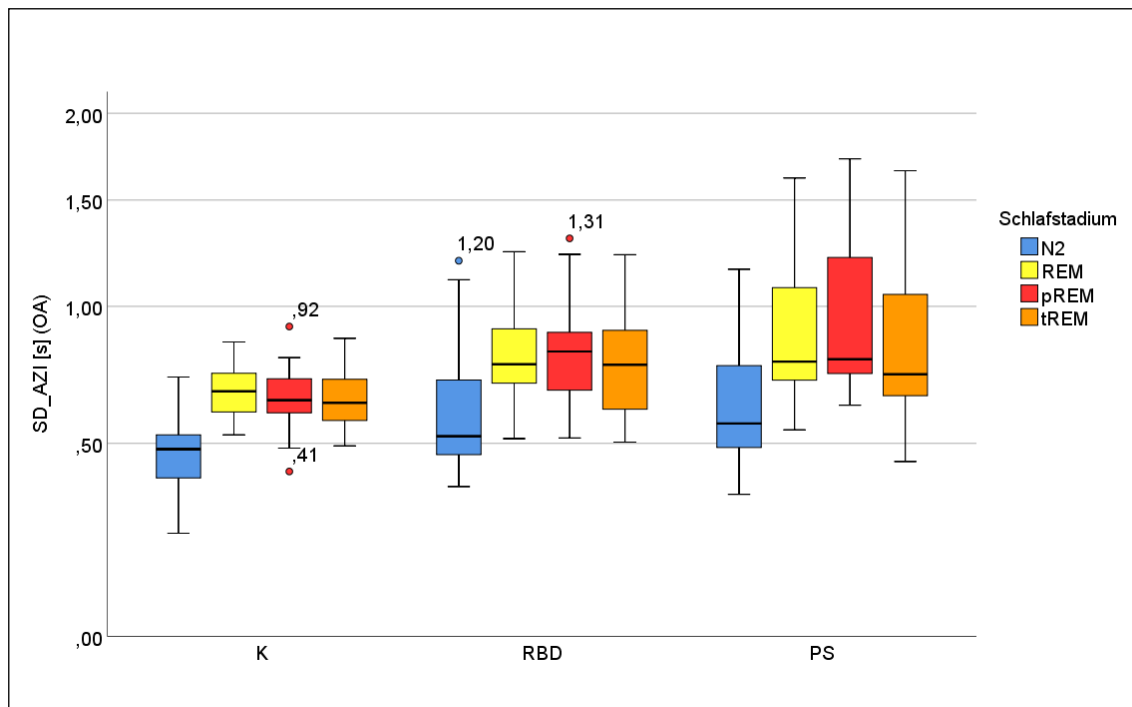


Abb. 20: Box-Plot: SD_AZI [s] (OA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).

4.4.3 Der Variationskoeffizient der Atemzugintervalle (*VarK_AZI*)

Durch die Berechnung des Variationskoeffizienten als statistische Maßgröße kann die Breite der Streuung ins Verhältnis zum Mittelwert des zu untersuchenden Parameters gesetzt werden. Aufgrund dieses Vorgehens war es möglich, die weiterführende Interpretation der AZV unabhängig von der Maßeinheit zu standardisieren.

4.4.3.1 *VarK_AZI* unter Beibehaltung aller Apnoen

In jeder Probandengruppe konnten durch Anwendung des Friedman-Tests signifikante Unterschiede des *VarK_AZI* zwischen den Schlafstadien nachgewiesen werden (vgl. Tab. 17 und Tab. 18). Ähnlich wie die *SD_AZI* wurde der höchste *VarK_AZI* im W und der niedrigste in N3 beobachtet. Während des Schlafens wurden die höchsten Werte des *VarK_AZI* im REM-Schlaf der K-, in N1 der RBD- und im pREM-Schlaf der PS-Probanden festgestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied des *VarK_AZI* zwischen pREM- und tREM-Schlaf gefunden werden. Signifikante Gruppenunterschiede des *VarK_AZI* traten in den Stadien N2, N3, REM-, pREM- sowie tREM-Schlaf auf (vgl. Tab. 19 und Abb. 21). In den Stadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf konnte ein höherer *VarK_AZI* der RBD- und PS-Gruppe gegenüber den K-Personen verzeichnet werden. Im Tiefschlaf N3 wiesen nur die PS-Patienten einen höheren *VarK_AZI* als die Kontrollprobanden auf. Im REM- und pREM-Schlaf waren zusätzlich auch

in der PS-Probandengruppe signifikant höhere Werte des VarK_AZI als in der RBD-Kohorte nachweisbar (vgl. Tab. 17 und Tab. 19).

Tab. 17: Deskriptive Darstellung des VarK_AZI (AA, ZA, OA).

		K			RBD			PS		
		AA	ZA	OA	AA	ZA	OA	AA	ZA	OA
W	\bar{x}	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,33	0,33	0,33
	<i>s</i>	0,1	0,1	0,1	0,09	0,09	0,09	0,1	0,11	0,11
	0,25-Q.	0,28	0,3	0,3	0,32	0,31	0,31	0,26	0,25	0,25
	0,50-Q.	0,34	0,33	0,33	0,35	0,35	0,35	0,29	0,29	0,29
	0,75-Q.	0,45	0,45	0,45	0,4	0,4	0,4	0,39	0,39	0,39
N1	\bar{x}	0,23	0,21	0,2	0,27	0,23	0,23	0,23	0,21	0,2
	<i>s</i>	0,12	0,09	0,09	0,11	0,09	0,09	0,1	0,06	0,05
	0,25-Q.	0,14	0,14	0,14	0,18	0,18	0,18	0,17	0,17	0,17
	0,50-Q.	0,19	0,18	0,18	0,22	0,2	0,19	0,21	0,2	0,2
	0,75-Q.	0,27	0,26	0,22	0,36	0,31	0,29	0,28	0,23	0,23
N2	\bar{x}	0,12	0,12	0,12	0,18	0,15	0,15	0,17	0,16	0,16
	<i>s</i>	0,03	0,03	0,03	0,13	0,05	0,05	0,07	0,04	0,04
	0,25-Q.	0,1	0,1	0,1	0,12	0,12	0,12	0,13	0,13	0,13
	0,50-Q.	0,12	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,15	0,14	0,14
	0,75-Q.	0,14	0,14	0,14	0,17	0,15	0,15	0,21	0,19	0,19
N3	\bar{x}	0,09	0,09	0,09	0,11	0,11	0,11	0,14	0,14	0,14
	<i>s</i>	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,09	0,09	0,09
	0,25-Q.	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,1	0,1	0,1
	0,50-Q.	0,09	0,09	0,09	0,1	0,1	0,1	0,12	0,11	0,11
	0,75-Q.	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,15	0,15	0,15
REM	\bar{x}	0,19	0,19	0,18	0,22	0,21	0,21	0,26	0,25	0,24
	<i>s</i>	0,04	0,02	0,03	0,05	0,04	0,04	0,08	0,08	0,07
	0,25-Q.	0,17	0,17	0,17	0,19	0,19	0,19	0,21	0,19	0,18
	0,50-Q.	0,19	0,19	0,18	0,2	0,2	0,2	0,25	0,22	0,22
	0,75-Q.	0,21	0,2	0,2	0,24	0,24	0,24	0,32	0,31	0,29
pREM	\bar{x}	0,19	0,19	0,19	0,23	0,23	0,23	0,28	0,27	0,27
	<i>s</i>	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,07	0,07	0,07
	0,25-Q.	0,18	0,18	0,18	0,19	0,19	0,19	0,22	0,21	0,21
	0,50-Q.	0,2	0,19	0,19	0,23	0,23	0,23	0,26	0,22	0,22
	0,75-Q.	0,21	0,2	0,2	0,27	0,26	0,26	0,34	0,34	0,33
tREM	\bar{x}	0,18	0,17	0,17	0,21	0,2	0,2	0,25	0,24	0,23
	<i>s</i>	0,03	0,03	0,03	0,06	0,05	0,05	0,09	0,09	0,07
	0,25-Q.	0,16	0,15	0,15	0,17	0,17	0,17	0,18	0,18	0,17
	0,50-Q.	0,17	0,17	0,17	0,2	0,2	0,19	0,23	0,21	0,21
	0,75-Q.	0,19	0,19	0,19	0,23	0,22	0,22	0,31	0,3	0,28

Legende: 0,25-Q. = 1. Quartil, 0,50-Q. = 2. Quartil, 0,75-Q. = 3. Quartil.

Tab. 18: Friedman-Test des VarK_AZI zwischen den Schlafstadien (AA).

	K	RBD	PS
--	---	-----	----

W +	N1	p = 0,034; W > N1	p = 0,33	p = 0,129
	N2	p < 0,001; W > N2	p < 0,001; W > N2	p < 0,001; W > N2
	N3	p < 0,001; W > N3	p < 0,001; W > N3	p < 0,001; W > N3
	REM	p = 0,081	p = 0,024; W > REM	p = 1
	pREM	p = 0,038; W > pREM	p = 0,05	p = 1
	tREM	p < 0,001; W > tREM	p < 0,001; W > tREM	p = 0,26
N1 +	N2	p = 0,002; N1 > N2	p = 0,009; N1 > N2	p = 0,819
	N3	p < 0,001; N1 > N3	p < 0,001; N1 > N3	p = 0,018; N1 > N3
	REM	p = 1	p = 1	p = 1
	pREM	p = 1	p = 1	p = 0,403
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
N2 +	N3	p = 1	p = 0,403	p = 1
	REM	p = 0,001; N2 < REM	p = 0,159	p = 0,024; N2 < REM
	pREM	p = 0,002; N2 < pREM	p = 0,081	p < 0,001; N2 < pREM
	tREM	p = 0,18	p = 1	p = 0,448
N3 +	REM	p < 0,001; N3 < REM	p < 0,001; N3 < REM	p < 0,001; N3 < REM
	pREM	p < 0,001; N3 < pREM	p < 0,001; N3 < pREM	p < 0,001; N3 < pREM
	tREM	p = 0,003; N3 < tREM	p = 0,001; N3 < tREM	p = 0,007; N3 < tREM
REM +	pREM	p = 1	p = 1	p = 1
	tREM	p = 1	p = 1	p = 1
pREM +	tREM	p = 1	p = 1	p = 0,743

Tab. 19: K.-W.-Test und U-Test des VarK_AZI (AA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,23	-	-	-
N1	p = 0,246	-	-	-
N2	p = 0,003	p = 0,005; K < RBD	p = 0,002; K < PS	p = 0,681
N3	p = 0,015	p = 0,097	p = 0,005; K < PS	p = 0,156
REM	p = 0,002	p = 0,048; K < RBD	p = 0,001; K < PS	p = 0,04; RBD < PS
pREM	p < 0,001	p = 0,038; K < RBD	p < 0,001; K < PS	p = 0,035; RBD < PS
tREM	p = 0,005	p = 0,026; K < RBD	p = 0,004; K < PS	p = 0,106

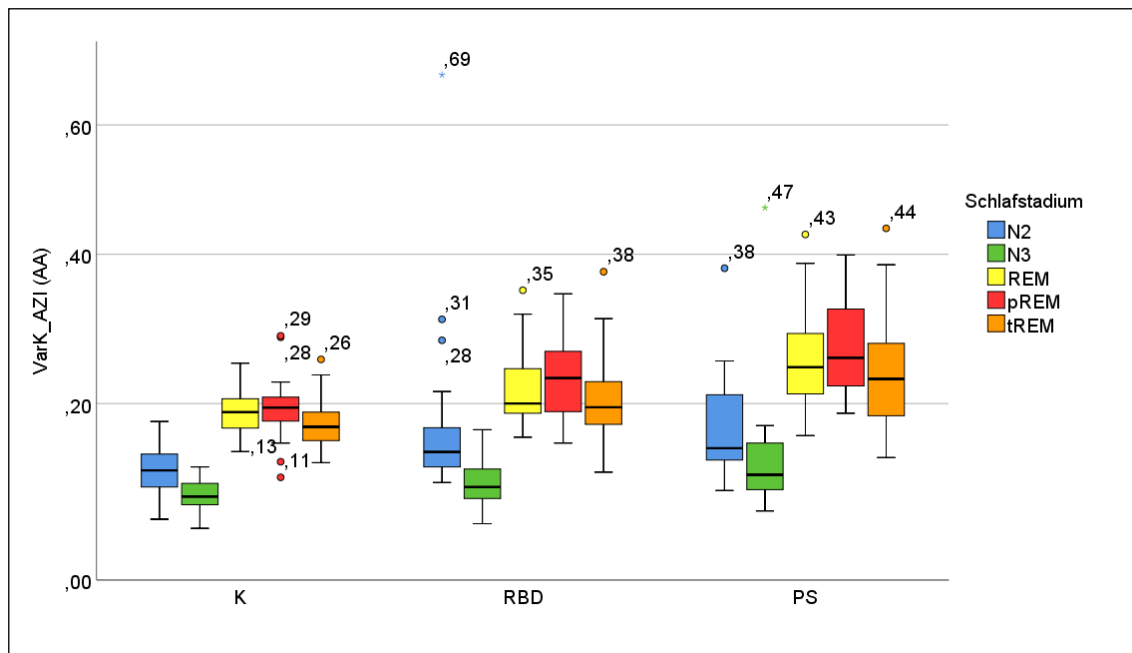


Abb. 21: Box-Plot: VarK_AZI (AA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).

4.4.3.2 VarK_AZI nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen

Nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen konnten die gleichen Gruppenunterscheidungen wie im Zustand mit allen Apnoen zwischen RBD- und K- sowie zwischen PS- und K-Gruppen beobachtet werden (vgl. Tab. 20 und Abb. 22). Allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen RBD- und PS-Probanden im REM- und pREM-Schlaf festgestellt werden. Man sah nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen in der PS-Testgruppe ein Absinken des VarK_AZI in REM- und pREM-Schlaf (vgl. Tab. 17). Somit kann angenommen werden, dass die Anwesenheit obstruktiver und gemischter Apnoen bei den PS-Probanden im REM- und pREM-Schlaf eine Erhöhung des VarK_AZI kausiert.

Tab. 20: K.-W.-Test und *U*-Test des VarK_AZI (ZA).

	K.-W.-Test	<i>U</i> -Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,163	-	-	-
N1	p = 0,436	-	-	-
N2	p = 0,007	p = 0,027; K < RBD	p = 0,003; K < PS	p = 0,322
N3	p = 0,032	p = 0,186	p = 0,013; K < PS	p = 0,116
REM	p = 0,011	p = 0,048; K < RBD	p = 0,006; K < PS	p = 0,139
pREM	p < 0,001	p = 0,044; K < RBD	p < 0,001; K < PS	p = 0,094
tREM	p = 0,011	p = 0,047; K < RBD	p = 0,006; K < PS	p = 0,161

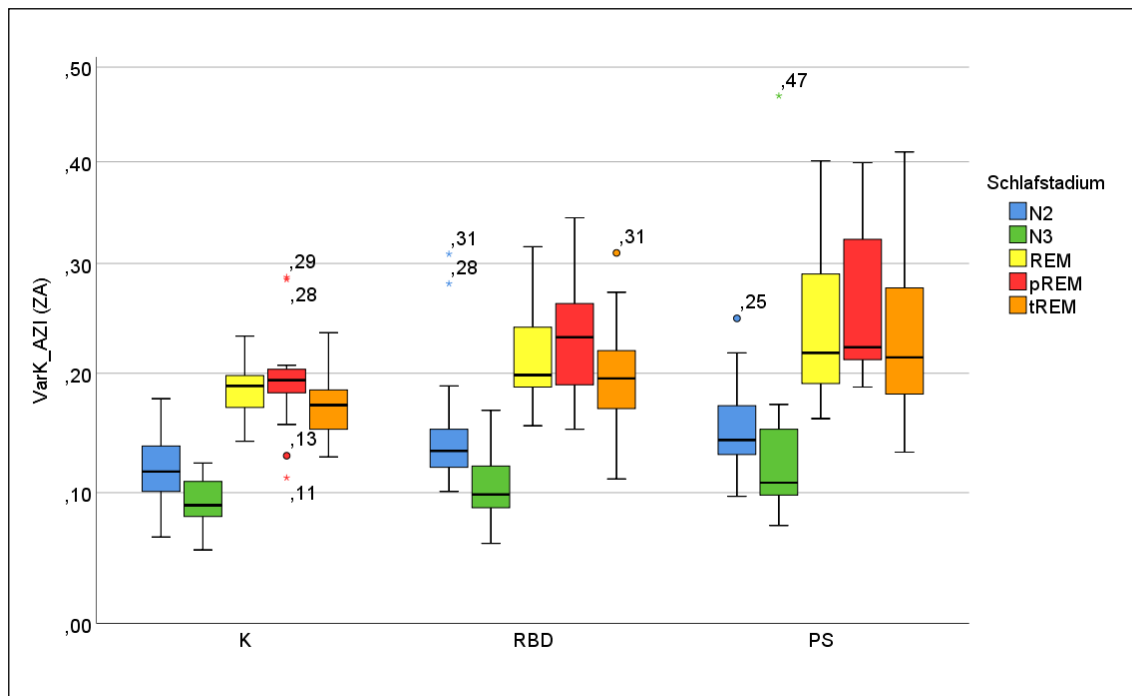


Abb. 22: Box-Plot: VarK_AZI (ZA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).

4.4.3.3 VarK_AZI nach Deletion aller Apnoen

Nach Deletion aller Apnoen ergaben sich die gleichen Unterschiede zwischen den Studiengruppen wie bereits nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen in den Stadien N2, N3, REM-, pREM- und tREM-Schlaf (vgl. Tab. 21 und Abb. 23). Somit spielen zentrale Apnoen hinsichtlich des VarK_AZI im Schlaf eher eine untergeordnete Rolle.

Tab. 21: K.-W.-Test und U-Test des VarK_AZI (OA).

	K.-W.-Test	U-Test		
		K + RBD	K + PS	RBD + PS
W	p = 0,181	-	-	-
N1	p = 0,302	-	-	-
N2	p = 0,009	p = 0,027; K < RBD	p = 0,004; K < PS	p = 0,36
N3	p = 0,025	p = 0,156	p = 0,008; K < PS	p = 0,139
REM	p = 0,015	p = 0,021; K < RBD	p = 0,012; K < PS	p = 0,307
pREM	p < 0,001	p = 0,031; K < RBD	p < 0,001; K < PS	p = 0,1
tREM	p = 0,014	p = 0,034; K < RBD	p = 0,008; K < PS	p = 0,273

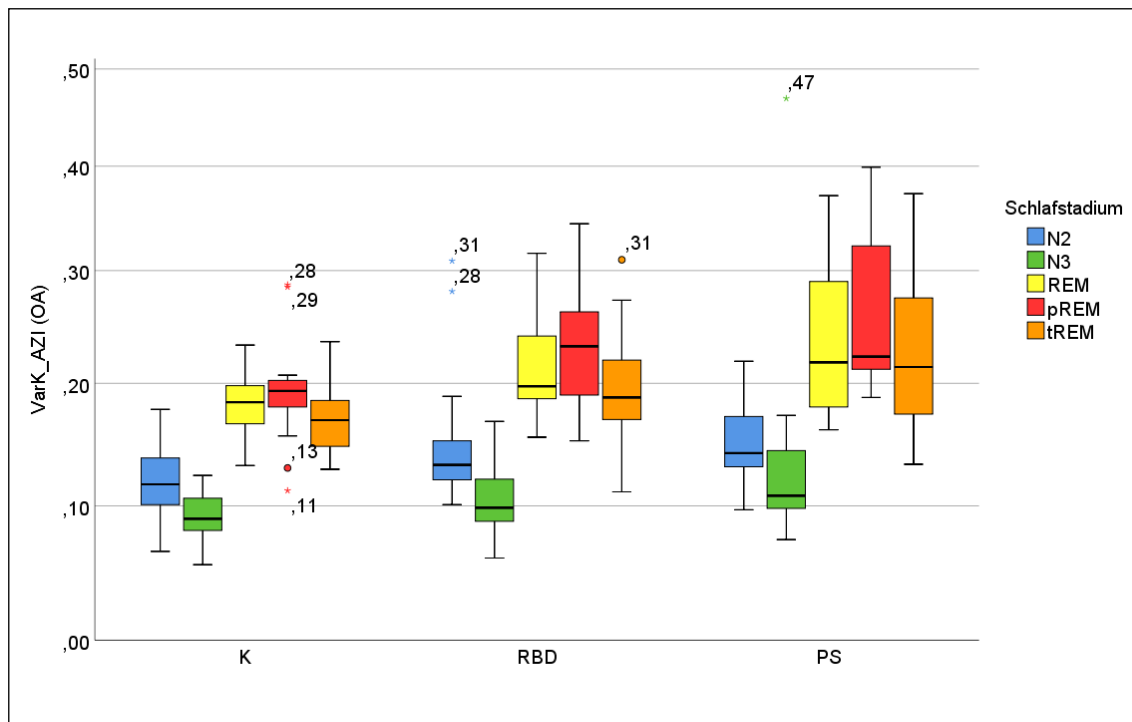


Abb. 23: Box-Plot: VarK_AZI (OA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).

4.5 Der Einfluss von Alter, BMI, PS-Erkrankungsstadium und -dauer auf die Atemzugvariabilität im Schlaf

In der Korrelationsanalyse nach Spearman wurden SD_AZI und VarK_AZI, in den im K.-W.-Test signifikant unterschiedlichen Schlafstadien unter Beibehaltung aller Apnoen, dem Alter, BMI, PS-Stadium nach H&Y und der PS-Erkrankungsdauer gegenübergestellt. Nach der Bonferroni-Adjustierung wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,0167$ angepasst (vgl. 3.4 Statistik). Es konnten keine Korrelationen festgestellt werden (vgl. Tab. 22 und Tab. 23).

Tab. 22: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen SD_AZI [s] bzw. VarK_AZI und Alter sowie BMI.

		Alter		BMI	
		SD_AZI	VarK_AZI	SD_AZI	VarK_AZI
K	N2	$r_s = 0,191$ $p = 0,421$	$r_s = 0,383$ $p = 0,096$	$r_s = -0,189$ $p = 0,424$	$r_s = -0,092$ $p = 0,7$
	N3	$r_s = 0,018$ $p = 0,94$	$r_s = 0,186$ $p = 0,446$	$r_s = 0,257$ $p = 0,288$	$r_s = 0,375$ $p = 0,144$
	REM	$r_s = -0,145$ $p = 0,541$	$r_s = -0,104$ $p = 0,663$	$r_s = -0,077$ $p = 0,748$	$r_s = -0,086$ $p = 0,719$
	pREM	$r_s = -0,172$ $p = 0,467$	$r_s = -0,191$ $p = 0,421$	$r_s = -0,096$ $p = 0,686$	$r_s = -0,026$ $p = 0,912$
	tREM	$r_s = -0,188$ $p = 0,429$	$r_s = -0,078$ $p = 0,745$	$r_s = -0,206$ $p = 0,384$	$r_s = -0,157$ $p = 0,508$
RBD	N2	$r_s = -0,07$	$r_s = -0,172$	$r_s = -0,189$	$r_s = 0,023$

		p = 0,77	p = 0,468	p = 0,424	p = 0,925
	N3	r _s = -0,089 p = 0,709	r _s = 0,006 p = 0,979	r _s = 0,268 p = 0,252	r _s = 0,179 p = 0,451
	REM	r _s = 0,269 p = 0,251	r _s = 0,307 p = 0,188	r _s = -0,196 p = 0,408	r _s = -0,148 p = 0,535
	pREM	r _s = 0,091 p = 0,702	r _s = 0,109 p = 0,646	r _s = -0,022 p = 0,927	r _s = 0,046 p = 0,848
	tREM	r _s = 0,374 p = 0,104	r _s = 0,382 p = 0,096	r _s = -0,29 p = 0,215	r _s = -0,206 p = 0,383
PS	N2	r _s = -0,437 p = 0,079	r _s = -0,322 p = 0,207	r _s = -0,218 p = 0,401	r _s = -0,24 p = 0,352
	N3	r _s = -0,247 p = 0,338	r _s = 0,005 p = 0,985	r _s = -0,301 p = 0,241	r _s = -0,355 p = 0,163
	REM	r _s = -0,357 p = 0,16	r _s = -0,27 p = 0,295	r _s = -0,018 p = 0,944	r _s = 0,164 p = 0,528
	pREM	r _s = -0,271 p = 0,293	r _s = -0,241 p = 0,351	r _s = -0,118 p = 0,653	r _s = 0,101 p = 0,701
	tREM	r _s = -0,337 p = 0,186	r _s = -0,24 p = 0,354	r _s = -0,108 p = 0,68	r _s = -0,031 p = 0,907

Legende: r_s = Korrelationskoeffizient.

Tab. 23: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen SD_AZI [s] bzw. VarK_AZI und PS-Erkrankungsstadium (H&Y) sowie -dauer.

		PS-Stadium nach H&Y		PS-Erkrankungsdauer	
		SD_AZI	VarK_AZI	SD_AZI	VarK_AZI
PS	N2	r _s = -0,459 p = 0,064	r _s = -0,28 p = 0,277	r _s = -0,014 p = 0,958	r _s = 0,161 p = 0,538
	N3	r _s = -0,494 p = 0,044	r _s = -0,237 p = 0,361	r _s = 0,191 p = 0,462	r _s = 0,349 p = 0,169
	REM	r _s = -0,025 p = 0,925	r _s = 0,213 p = 0,411	r _s = -0,008 p = 0,976	r _s = -0,039 p = 0,883
	pREM	r _s = -0,341 p = 0,181	r _s = -0,2 p = 0,441	r _s = 0,009 p = 0,972	r _s = 0,162 p = 0,534
	tREM	r _s = -0,072 p = 0,785	r _s = 0,107 p = 0,682	r _s = 0,041 p = 0,875	r _s = 0,114 p = 0,664

Legende: r_s = Korrelationskoeffizient.

4.6 ROC-Kurvenanalyse des VarK_AZI

Mithilfe der ROC-Kurvenanalyse (receiver operating characteristics) ist es möglich, die diagnostische Wertigkeit eines Tests oder Parameters (in diesem Fall VarK_AZI) gegenüber dem Zufall abzugrenzen und einzuschätzen. Bei AUC = 0,5 kann eine Zufallsdiagnose angenommen werden. Ab AUC ≥ 0,8 wurde in dieser Dissertation von einer relevanten Diskrimination zwischen den getesteten Probandengruppen ausgegangen. Bei Gegenüberstellung von K- und RBD-Testgruppe sowie RBD- und PS-Kohorte zeigte sich

unabhängig von den Apnoen $AUC < 0,8$ (vgl. Tab. 24). Zwischen K- und PS-Probanden war mit Apnoen ein sehr hohes Maß der Differenzierung in N2 ($AUC = 0,82$), im REM- ($AUC = 0,82$) und im pREM-Schlaf ($AUC = 0,91$) zu verzeichnen (vgl. Tab. 24 und Abb. 24). Bei Anwesenheit aller Apnoen wurde der Cut off im pREM-Schlaf bei $VarK_AZI = 0,214$ (Sensitivität = 88,2 % und Spezifität = 89,5 %) festgelegt. Nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen konnte nur noch im Stadium N2 ($AUC = 0,82$) und im pREM-Schlaf ($AUC = 0,91$) eine ausreichend hohe Diskriminationsfähigkeit nachgewiesen werden (vgl. Tab. 24 und Abb. 25). Ohne Apnoen sah man die größte Diskriminationsfähigkeit neben Stadium N2 ($AUC = 0,81$) im pREM-Schlaf mit $AUC = 0,92$ (vgl. Tab. 24 und Abb. 26). Der Cut off ohne Apnoen wurde im pREM-Schlaf als $VarK_AZI = 0,208$ definiert und besaß damit eine gute Sensitivität = 82,4 % und sehr gute Spezifität = 94,7 %.

Tab. 24: ROC-Kurvenanalyse des $VarK_AZI$ in den signifikant getesteten Schlafstadien (*U*-Test).

		K + RBD		K + PS		RBD + PS	
		AUC (95 %-KI)	p-Wert	AUC (95 %-KI)	p-Wert	AUC (95 %-KI)	p-Wert
AA	N2	0,76 (0,62–0,91)	0,005	0,82 (0,68–0,96)	0,001	-	-
	N3	-	-	0,78 (0,62–0,93)	0,005	-	-
	REM	0,68 (0,52–0,85)	0,048	0,82 (0,68–0,96)	0,001	0,7 (0,52–0,87)	0,04
	pREM	0,69 (0,52–0,86)	0,039	0,91 (0,81–1)	< 0,001	0,7 (0,53–0,87)	0,035
	tREM	0,71 (0,54–0,87)	0,026	0,78 (0,62–0,94)	0,004	-	-
ZA	N2	0,71 (0,54–0,87)	0,027	0,82 (0,68–0,95)	0,001	-	-
	N3	-	-	0,74 (0,58–0,91)	0,013	-	-
	REM	0,68 (0,52–0,85)	0,048	0,77 (0,61–0,93)	0,006	-	-
	pREM	0,69 (0,51–0,86)	0,044	0,91 (0,81–1)	< 0,001	-	-
	tREM	0,68 (0,52–0,85)	0,047	0,77 (0,61–0,93)	0,005	-	-
OA	N2	0,71 (0,54–0,87)	0,082	0,81 (0,67–0,95)	0,002	-	-
	N3	-	-	0,76 (0,6–0,92)	0,008	-	-
	REM	0,71 (0,55–0,87)	0,081	0,75 (0,59–0,91)	0,01	-	-
	pREM	0,7 (0,53–0,87)	0,087	0,92 (0,82–1)	< 0,001	-	-
	tREM	0,7 (0,53–0,86)	0,084	0,77 (0,61–0,93)	0,006	-	-

Legende: 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall.

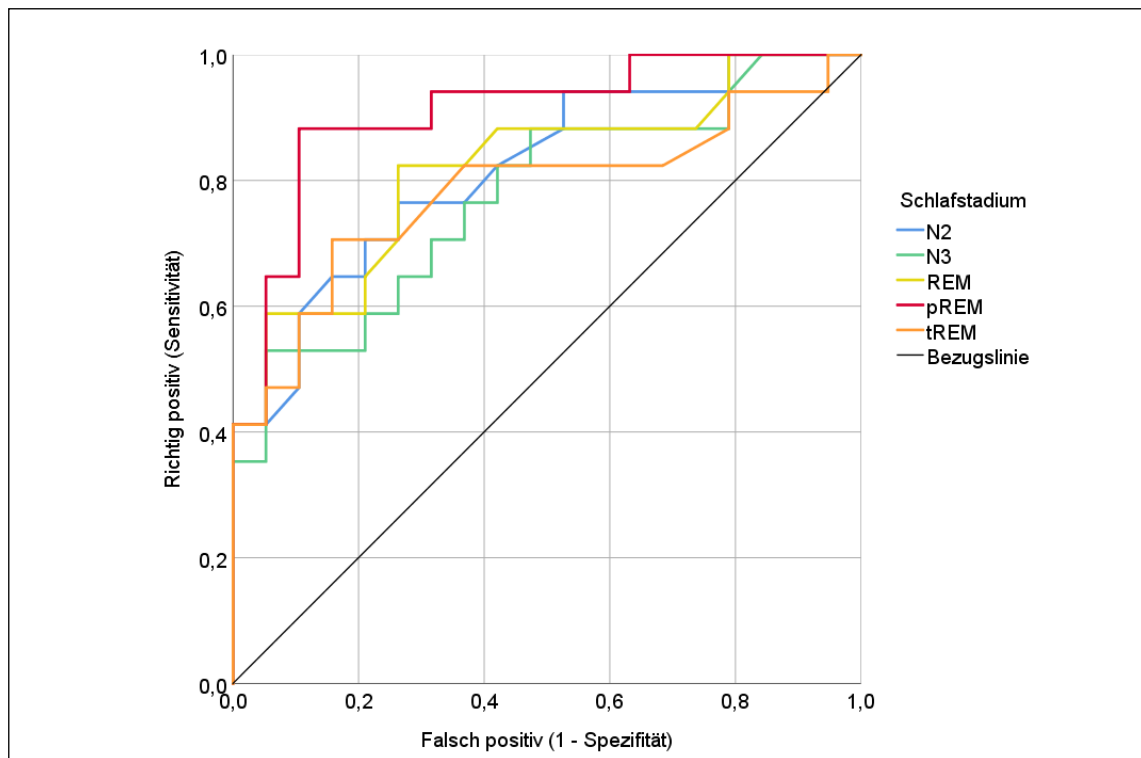


Abb. 24: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (U-Test) unter Beibehaltung aller Apnoen (AA).

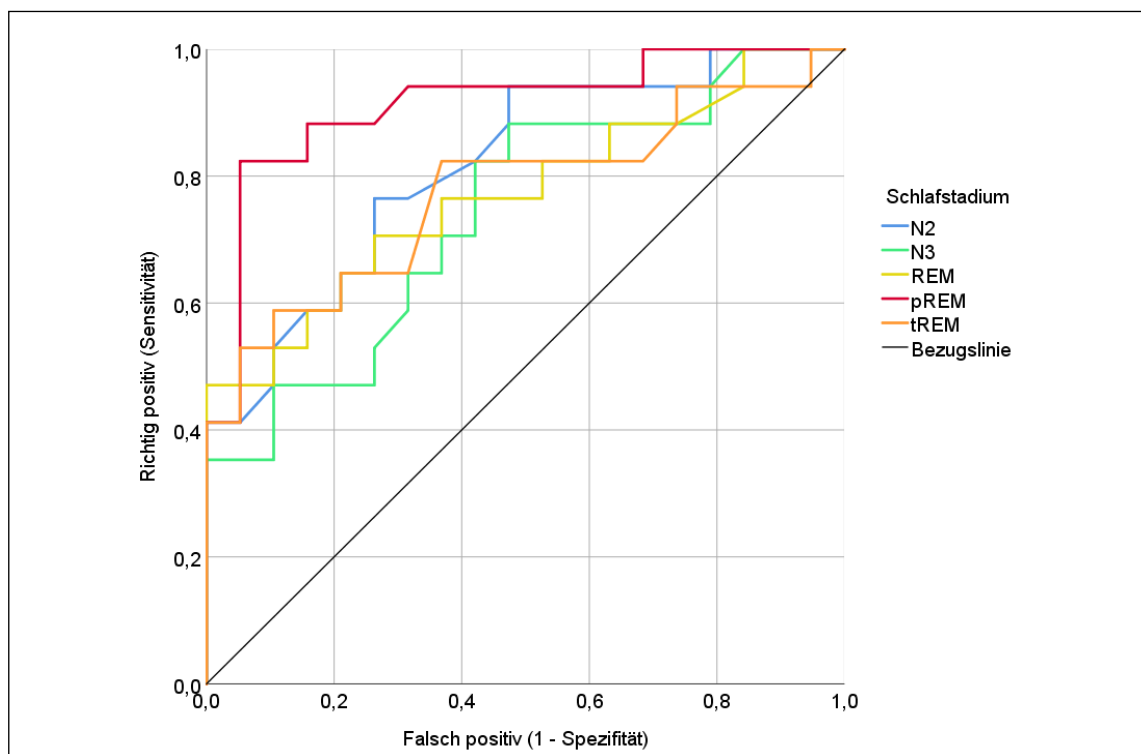


Abb. 25: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (U-Test) nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen (ZA).

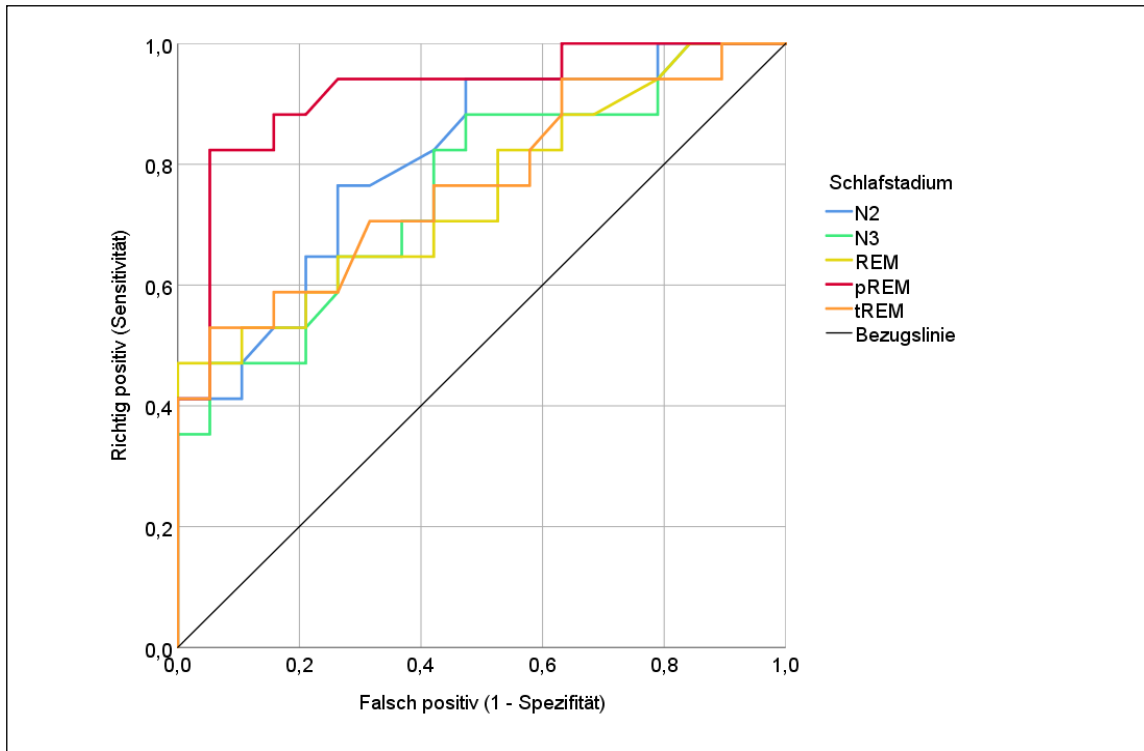


Abb. 26: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (U-Test) nach Deletion aller Apnoen (OA).

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

Die Vorteile des methodischen Vorgehens in dieser Dissertation liegen in der gezielten Rekrutierung der Studienprobanden und der gewissenhaften Erhebung sowie Aufbereitung der Messdaten. Die RBD- und PS-Patienten wurden nach streng definierten Ein- und Ausschlusskriterien gemäß eines Studienprotokolls (vgl. 3.1 *Probandengruppen*) ausgewählt und einer gesunden Kontrollgruppe vergleichbaren Alters und BMI gegenübergestellt. Durch die streng definierte Auswahl der Studienteilnehmer konnte der Biomarker AZV auf seine Diskriminationsfähigkeit im Schlaf zwischen alterskorrelierten gesunden Erwachsenen und Patienten früher sowie fortgeschrittener neurodegenerativer Erkrankungen (RBD bzw. PS H&Y-Stadium 1–3) untersucht werden. Die PSG-Messungen wurden von geschultem Fachpersonal im stationären Setting durchgeführt und die Schlafstadien einheitlich nach den aktuellen AASM-Kriterien zugeordnet. Es wurden die polysomnographischen Aufzeichnungen kompletter Nächte zur Analyse verwendet und die Sequenzen aller Schlafstadien (N1, N2, N3, REM) vollständig untersucht, um stabile Werte von MW_AZI, SD_AZI und VarK_AZI zu akquirieren. Ebenso wurden die nächtlichen Wachphasen in die Auswertung einbezogen. Die manuelle Markierung der phasischen Augenbewegungen ermöglichte es, den REM-Schlaf in phasische und tonische REM-Schlafphasen zur näheren Betrachtung der AZV aufzutrennen. Um einer Verzerrung der Ergebnisse vorzubeugen, wurden die Daten aller Studienteilnehmer während der Datenauswertung mit DOMINO und LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ verblindet. Eine Besonderheit stellte die separate Analyse der AZV im Schlaf in Abhängigkeit vom Vorliegen obstruktiver, gemischter und zentraler Apnoen außerhalb einer relevanten SBAS für alle Probanden dar.

5.1.1 Limitationen der DOMINO und LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ Analyse

5.1.1.1 Analyse der AZV im phasischen und tonischen REM-Schlaf

In der Markierungsphase der phasischen REM-Schlafsequenzen fiel auf, dass während einer pREM-Phase nicht immer durchgehend Augenbewegungen (in Form von EOG-Ausschlägen) auftraten. Dies erschwerte die Unterscheidung zwischen tonischen und phasischen REM-Schlafkomponenten sowie die Abgrenzung zweier phasischer REM-Schlafsequenzen. Es wurde versucht, eine einheitliche Grenze zu ziehen, indem die Markierung für eine pREM-Sequenz ab mindestens zwei hintereinander folgenden EOG-Ausschlägen (rapid eye

movements) gesetzt wurde. Da in der Schlafstadienbestimmung nach *Rechtschaffen* und *Kales* oder der AASM keine Regelungen für die Einteilung in pREM- und tREM-Schlaf beschrieben sind, wurden in der Literatur unterschiedliche Vorgehensweisen geschildert (Berry et al. 2012, Rechtschaffen und Kales 1968). Einige Autoren orientierten sich zur Identifikation des phasischen REM-Schlafes an EMG-Ausschlägen (M. mentalis), Beinbewegungen und schnellen Augenbewegungen (Postuma et al. 2010a, Oksenberg et al. 2001, Lapierre und Montplaisir 1992). Andere Autoren wie *Ermis et al.* bezogen sich, wie in dieser Dissertation, vorrangig auf die Augenbewegungen (rapid eye movements) und wiesen eine tonische REM-Schlafphase zu, wenn die Augenbewegungen im REM-Schlaf mindestens 15 s abwesend waren (Ermis et al. 2010). *Frauscher et al.* ordneten bereits 2016 visuell, ähnlich wie in dieser Dissertation, Augenbewegungen von mindestens 5 s Dauer dem phasischen REM-Schlaf zu (Frauscher et al. 2016).

5.1.1.2 Detektion der Atemzüge

Die LabVIEW Atemkanalanalyse erfolgte über die in 3.3.2 *Auswertung über LabVIEW „Atemstadium_64_sw“* beschriebene Nullstellen Detektion, welche eine einfache und gebräuchliche Biosignalanalysemethode darstellt (Oevermann 2014, Foerster 2013). Ein alternativ anwendbares Verfahren ist die „peak detection“, bei der die Abstände zwischen zwei Atemzugamplituden einen Atemzug definieren. Die „peak detection“ wird anhand der RR-Abstände häufig auch zur Ermittlung der HRV angewandt (Mendez et al. 2006). Es wurde von diesem Vorgehen Abstand genommen, da die Plateaubildung, der durch die nasale Staudruckmessung aufgezeichneten Atemkurve, mit Auslenkungen auf Amplitudenhöhe zu Verfälschungen führen kann. Des Weiteren hätte eine definierte Amplitudenhöhe gewählt werden müssen, ab der der peak für einen Atemzug gewertet wird, da sonst auch Atemoszillationen gezählt worden wären. Aus diesen Gründen entschied ich mich in Absprache mit Herrn Dr.-Ing. Holger Lehnich (Zentrum für medizinische Grundlagenforschung des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) für die Nutzung der Nullstellen Detektion.

5.1.1.3 Auswahl des Atemkanalsignals und Verfahren bei Artefakten

Da nicht für jede Messung derselbe Atemkanal zur Auswertung genutzt werden konnte (vgl. 3.3.1.1 *Atemkanalauswahl*), wurde über den Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) zusätzlich analysiert, ob die AZV im Schlaf bei Verwendung unterschiedlicher Atemkanäle miteinander vergleichbar ist. Zur Überprüfung wurden zwei Probanden einer jeden Testgruppe

zufällig ausgewählt. Für jede Testperson wurden störungsfreie Sequenzen von mindestens 1 min bis durchschnittlich 2 ½ min Dauer jedes Atemkanals (thorakale, abdominale und nasale Atmung) aus allen Schlafstadien analysiert. Es wurde darauf geachtet, dass die Abschnitte in den Atemkanälen die gleiche Zeitdauer besaßen. Anschließend wurden jene Sequenzen in LabVIEW „Atemstadium_64_sw“ eingespielt und die AZI [s] ohne weitere Bearbeitung für jedes einzelne Schlafstadium bestimmt. Mithilfe des ICC konnte anschließend statistisch untersucht werden, wie hoch die Übereinstimmung der AZI in den drei Atemkanälen und den jeweiligen Schlafstadien der Testpersonen ausfiel. Ein ICC < 0,4 sprach dabei für eine schlechte, ein ICC = 0,4–0,59 für eine befriedigende, ICC = 0,6–0,74 für eine gute und ein ICC = 0,75–1 für eine exzellente Übereinstimmung der getesteten Werte (Cicchetti 1994). Wie aus Tab. 25 ersichtlich, konnte an allen Testprobanden der drei Gruppen gezeigt werden, dass die AZI in den drei Atemkanälen gut bis exzellent übereinstimmten.

Tab. 25: ICC der AZI in den drei Atemkanalsignalmessungen.

	ICC					
	K		RBD		PS	
	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6
W	0,903	0,784	0,947	0,921	0,651	0,695
N1	0,931	0,757	0,932	0,941	0,88	0,934
N2	0,952	0,71	0,946	0,941	0,921	0,667
N3	0,906	0,913	0,975	0,963	0,975	0,873
REM	0,727	0,927	0,989	0,98	0,904	0,768

Wie in 3.3.2.2 *Umgang mit technischen und biologischen Artefakten* erwähnt, wurden Artefakte und falsch gesetzte Nullstellen nach strengen Definitionen aus der Analyse entfernt. Es wurde darauf verzichtet, Nullstellen einzufügen und somit Atemzüge artifiziell zu setzen, um die Manipulationsmöglichkeiten so gering wie möglich zu halten. Andere Autoren verzichteten auf die Differenzierung von Artefakten und wählten zur Analyse der AZV kurze störungsfreie Atemabschnitte (z. B. ca. 100 AZ) unterschiedlicher Schlafstadien aus (Gutierrez et al. 2016, Nguyen et al. 2016). *Immanuel et al.* verwendeten Schlafstadiensequenzen zu je 3 min Dauer unter festgelegten Einschlusskriterien (Abwesenheit von: Körperbewegungen, Apnoen, kardiorespiratorischen Events, Schlafstadienwechsel und technischen Artefakten) (Immanuel et al. 2012). Die in dieser Dissertation angewandte Schlafstadienanalyse kompletter Nächte zur Untersuchung der AZV im Schlaf wurde bisher noch nicht beschrieben.

5.1.2 Der Einfluss der Apnoedichte auf die Atemzugvariabilität im Schlaf

Obwohl das Vorliegen einer relevanten SBAS ($AHI > 15/h$) als ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnehmer galt, traten obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen sowohl bei den gesunden als auch den kranken Probanden im Schlaf auf. Während bei den Kontrollpersonen der durchschnittliche $AHI = 3,7 \pm 3,1/h$ betrug, war er bei den RBD-Patienten mit $AHI = 7 \pm 4,6/h$ und bei den PS-Probanden mit $AHI = 6,8 \pm 4,2/h$ signifikant höher. Erklärbar ist dies dadurch, dass sowohl PS- als auch RBD-Patienten überwiegend maskulinen Geschlechts waren, einen höheren BMI besaßen und älter waren als die Kontrollprobanden (vgl. Tab. 4). Eben diese drei Faktoren erhöhen die OSAS-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Senaratna et al. 2017). Da Apnoen die potenzielle Änderung der AZV durch neurodegenerative Einflüsse überdecken können, wurden getrennte Analysen unter Beibehaltung (AA) und Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen (ZA) durchgeführt. Neben obstruktiven respiratorischen Ereignissen finden sich im Schlaf auch physiologische Schwankungen der zentralen Atemregulation, welche sich in zentralen Schlafapnoen widerspiegeln können. Da zentrale Apnoen ebenfalls nicht sicher einem möglichen Neurodegenerationsprozess zugeordnet werden können, erfolgte zusätzlich eine separate Analyse nach Deletion aller Apnoen (OA). Die Atemzugintervalle (MW_AZI) unterschieden sich weder in An- noch Abwesenheit von Apnoen signifikant zwischen den Studiengruppen, was auch durch das Einschlusskriterium eines niedrigen $AHI (\leq 15/h)$ bedingt sein könnte. Eine Studie an 34 OSAS-Patienten (AHI im Durchschnitt $44,5 \pm 18,8/h$) ohne neurodegenerative Erkrankungen ergab eine signifikant erhöhte AZV in den nicht-apnoischen Atemzügen im Schlaf gegenüber Kontrollprobanden ohne OSAS sowie eine positive Korrelation zwischen AZV (breath-to-breath variability) und AHI (Kowallik et al. 2001). Es wurde sich für diese Dissertation bewusst für die Apnoedeletion entschieden, weil dadurch zusammenhängende Zeitsequenzen in voller Länge analysiert werden konnten. Möglicherweise wäre jedoch die Untersuchung apnoefreier Atemabschnitte überlegen. Um diese Theorie zu verifizieren, könnten diese zwei Techniken in Zukunft gegenübergestellt und an Patienten mit unterschiedlichen OSAS Schweregraden verglichen werden. In der PS-Gruppe sank die AZV im REM- und pREM-Schlaf nach Exklusion der obstruktiven und gemischten Apnoen ab und unterschied sich dadurch in diesen Schlafstadien nicht mehr signifikant von den RBD-Probanden (vgl. 4.4.3.2 *VarK_AZI nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen*). In der Literatur konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten häufig ein OSAS aufweisen: Eine Studie von Arnulf et al. ergab, dass bei 20 % der getesteten Patienten mit PS ein $AHI > 15/h$ im Sinne eines OSAS aufzeigt werden konnte (Arnulf et al. 2002). Bekräftigend beobachteten Maria et al., dass SBAS, v. a. obstruktiven Charakters, gehäuft bei iPS auftraten

und eine positive Korrelation zur Erkrankungsschwere aufwiesen (Maria et al. 2003). Als Ursache wurde ein erhöhter oberer Atemwegswiderstand und eine reduzierte Muskelkraft, möglicherweise durch nächtliche Hypo- bzw. Akinesien, der oberen Atemwege diskutiert (Arnulf et al. 2002, Hovestadt et al. 1989). In der ROC-Kurvenanalyse konnte nach Deletion aller Apnoen im pREM-Schlaf die höchste Diskriminationsfähigkeit des VarK_AZI (Cut off = 0,208) zwischen K- und PS-Gruppe mit AUC = 0,92 und einer Spezifität = 94,7 % sowie Sensitivität = 82,4 % gezeigt werden, was den Nutzen der Apnoedeletion zur Untersuchung der AZV im Schlaf in dieser Dissertation hervorhebt. Obwohl nach Deletion aller Apnoen die höchste Diskriminationsfähigkeit gefunden werden konnte, ist die Differenz zum Zustand mit allen Apnoen im pREM-Schlaf und AUC = 0,91 sowie VarK_AZI Cut off = 0,214 (Sensitivität = 88,2 % und Spezifität = 89,5 %) gering. Unter diesem Aspekt gilt es abzuwägen, ob der zeitliche Aufwand der Apnoedeletion den Vorteil der höheren Diskriminationsstärke rechtfertigt. Dennoch konnte nach Deletion aller Apnoen eine wesentlich bessere Spezifität der AZV im pREM-Schlaf als zum Zustand mit Apnoen erreicht werden. Von diesem Standpunkt aus lohnt sich die Apnoedeletion bei Verwendung der AZV im Schlaf als Biomarker zur Früherkennung eines PS bereits ohne vorliegende SBAS. Da bei den Studienprobanden dieser Arbeit mit $AHI \leq 15/h$ bereits ein Einfluss der Apnoen auf die AZV im Schlaf festgestellt wurde, ist bei Patienten mit einer relevanten SBAS ($AHI > 15/h$), wie z. B. einem manifesten OSAS oder zentralen Schlafapnoesyndrom, die Apnoedeletion anzuraten. Da zwischen RBD- und K- sowie RBD- und PS-Gruppe weder unter Beibehaltung der Apnoen noch nach Apnoedeletion eine ausreichend hohe Diskriminationsfähigkeit in der ROC-Kurvenanalyse erreicht werden konnte, wäre es in nachfolgenden Untersuchungen interessant, den Einfluss von Hypopnoen auf die AZV im Schlaf zu berücksichtigen. Zusätzlich könnte in Folgeuntersuchungen der Friedman-Test zur Erhebung von Unterschieden zwischen den Schlafstadien innerhalb der einzelnen Studiengruppen nach Apnoedeletion wiederholt und mit den hier erhobenen Ergebnissen unter Beibehaltung aller Apnoen verglichen werden.

5.1.3 Der Einfluss eines „first-night“-Effekts auf die Atemzugvariabilität im Schlaf

Da jeder Studienteilnehmer der drei Gruppen lediglich eine Schlafmessung durchlief, gilt es außerdem einen potenziellen „first-night“-Effekt zu diskutieren. Dieser beschreibt eine durch die ungewohnte Schlafumgebung bedingte Änderung der Schlafarchitektur während der ersten Schlafmessung im Vergleich zur zweiten (Newell et al. 2012). Es wurde von mehreren Autoren beschrieben, dass die Schlafparameter diesem Effekt auch bei gesunden Probanden deutlich

unterliegen (Hutchison et al. 2008, Le Bon et al. 2003, Agnew Jr et al. 1966). Besonders stark konnte er bei Patienten mit SBAS bezüglich des AHI beobachtet werden (Gouveris et al. 2010, Hutchison et al. 2008, Le Bon et al. 2000). Weitere Autoren beschrieben einen inversen „first-night“-Effekt, bei dem Insomnie-Patienten im Schlaflabor deutlicher besser schliefen, da die Assoziation zwischen gewohnter Schlafumgebung und Schlafstörung im Schlaflabor nicht gegeben war (Riedel et al. 2001). Bei RBD-Patienten konnte der „first-night“-Effekt im Gegensatz zu anderen schlafmedizinischen Erkrankungen in mehreren Untersuchungen nicht verifiziert werden (Cygan et al. 2010, Zhang et al. 2008). Ebenso konnte in einer weiteren Studie bei Parkinson-Patienten kein „first-night“-Effekt im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe gleichen Alters vermerkt werden (Happe et al. 2005). Da in der vorliegenden Arbeit die AZV separat für die einzelnen Schlafstadien sowie für die Wachanteile und nicht für die Gesamtzeit der Schlafaufzeichnung analysiert wurde, ist eine Verfälschung der AZV durch einen „first-night“-Effekt durch z. B. vermehrte Wachphasen auszuschließen. Bisher wurde der „first-night“-Effekt vordergründig als eine Abweichung der Schlafparameter (z. B. weniger TST, geringer Schlafeffizienz, weniger REM-Schlaf und längere REM-Schlaf-Latenz) beschrieben (Le Bon et al. 2003). Auf eine Bedeutung bezüglich der Atemparameter, wie der AZV, wurde er noch nicht näher überprüft, weshalb Folgeuntersuchungen dies analysieren sollten.

5.1.4 Limitationen der statistischen Auswertung

Aufgrund der kleinen Studienpopulation sowie vereinzelt beobachteter Ausreißer konnte bei einigen Merkmalen auch nach Datentransformation durch Logarithmieren keine Normalverteilung erreicht werden. Aus diesem Grund wurden nichtparametrische statistische Testverfahren wie der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney *U*-Test ausgewählt. Diese parameterfreien Testverfahren reagieren robuster auf Modellverletzungen, besitzen aber eine geringfügig niedrigere statistische Power. Mithilfe von umfangreicheren Studienpopulationen innerhalb der Probandengruppen ($n > 30$) bei gleichen Gruppengrößen könnte eventuell ein parametrisches Testverfahren wie die ANOVA Anwendung finden (Bortz und Schuster 2011). Daher wäre eine weiterführende Erhebung mit größerer Fallzahl anzuraten.

5.2 Ergebnisdiskussion: Die Atemzugvariabilität im Schlaf

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die AZV im Schlaf als potenzieller neurodegenerativer Biomarker bei Patienten mit einer prodromalen Parkinsonerkrankung

(RBD) ohne motorische Parkinsonmanifestation und bei Patienten mit einem PS leicht- bis mittelgradigen Ausmaßes (H&Y-Stadium 1–3) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Dabei wurde, basierend auf polysomnographischen Ableitungen, das nächtliche Atemsignal für verschiedene Schlafstadien systematisch analysiert und die AZV über den Variationskoeffizienten des Atemzugintervalls (VarK_AZI) charakterisiert. Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse bei Untersuchung der K-, RBD- und PS-Probandengruppen und der Vergleich dieser Studiengruppen diskutiert werden.

5.2.1 Die Atemzugvariabilität im Schlaf gesunder Kontrollprobanden

Im Rahmen dieser Datenerhebung wurde herausgearbeitet, dass die AZI der Kontrollprobanden mit Apnoen im NREM- signifikant länger waren als im REM-Schlaf. Auch konnte gezeigt werden, dass die Streuung der AZI während des Schlafens in N1 am höchsten sowie in N3 am niedrigsten und der VarK_AZI im pREM-Schlaf am größten und in N3 am geringsten ausfiel. Diese Ergebnisse stimmen mit denen vorhergehender Studien überein, welche an Tieren, Kindern und Erwachsenen belegten, dass sich das Atemmuster im REM-Schlaf schneller, flacher und deutlich unregelmäßiger als im NREM-Schlaf abbildet (Hudgel et al. 1984, Phillipson 1978b, Orem et al. 1977, Hathorn 1974). Bezogen auf die AZV als primären Messparameter der aktuellen Untersuchung findet sich bei Kindern ebenfalls im REM-Schlaf die höchste AZV und im NREM-Schlafstadium N3 (früher N4) die niedrigste respiratorische Variabilität (Immanuel et al. 2012). In Hinblick auf andere respiratorische Parameter ergab eine ältere Studie signifikant höhere Werte des Atemminutenvolumens, des mittleren inspiratorischen Atemflusses, der AF sowie der Variabilität im REM-Schlaf gegenüber dem NREM-Schlaf. In derselben Studie wurden außerdem während des Atmens im REM-Schlaf verminderte Aktivitäten der Interkostalmuskulatur und reduzierte Brustkorbbewegungen nachgewiesen (Tabachnik et al. 1981). In dieser Untersuchung ergaben sich im Tiefschlaf N3 jeweils die geringsten Werte der Standardabweichung und des Variationskoeffizient der AZI. Während sich außerdem die AZI im NREM-Schlaf länger als im W darstellten, waren Streuung und VarK_AZI im W höher als in den Schlafstadien. Übereinstimmend gelang es *Nguyen et al.* an Erwachsenen eine erhöhte AZV im REM- im Vergleich zum NREM-Schlaf sowie eine erhöhte Variabilität im W gegenüber dem NREM- und REM-Schlaf nachzuweisen (Nguyen et al. 2016). *Gutierrez et al.* konnten durch eine Untersuchung der Atemfrequenzvariabilität (AFV) im Schlaf an 38 gesunden Erwachsenen (AHI < 5/h) ebenfalls die höchste AFV im REM-Schlaf sowie im W und die niedrigste in N3 erheben. Zudem beschrieben sie, dass die AFV mit zunehmender Schlaftiefe von N1 bis N3 absank und sich in den Stadien N2 und N3

geringer darstellte als im REM-Schlaf (Gutierrez et al. 2016). Ursächlich für die unterschiedlichen Atemmuster während des Schlafes ist, dass die Atmungskontrolle im NREM-Schlaf primär atemregulatorisch-metabolischen Einflüssen (z. B. Chemoreflex Regulation) unterliegt und die Atmung im REM-Schlaf stärker einer direkten zentral-autonomen Beeinflussung folgt (Rostig et al. 2005, Phillipson 1978a). Gestützt wird diese These durch die Beobachtung, dass metabolische Stimuli an Chemorezeptoren (Inhalation von 100 % O₂ oder Induzieren einer metabolischen Alkalose) sowie eine Blockade des Nervus vagus im REM-Schlaf nicht zu einer Änderung der Atmung führten und dass das unregelmäßige Atemmuster im REM-Schlaf auch während metabolischer Alkalose, Hyperkapnie und Hypoxie persistierte (Phillipson 1978a, Phillipson et al. 1978, Sullivan et al. 1978, Phillipson et al. 1977). Ein weiterer Hinweis der zentral-autonomen Atemregulation ist die Persistenz der unregelmäßigeren Atmung im REM-Schlaf auch nach Vagotomien, Durchtrennung des Rückenmarks auf Höhe Th1/Th2 und afferenter Denervierung der Thoraxwand (Phillipson 1977, Thach et al. 1977, Phillipson et al. 1976, Dawes et al. 1972). Da sowohl im W als auch im REM-Schlaf eine Aktivierung derselben pontinen Zellen in der *Formatio reticularis* nachgewiesen wurde, könnten ähnliche Steuerungseinflüsse für die hohe AZV verantwortlich sein (Siegel und McGinty 1977, Vertes 1977). Im Rahmen dieser Dissertation konnten in der K-Gruppe auch innerhalb des REM-Schlafes unterschiedliche lange AZI beobachtet werden. Die vorgenommene Segmentierung des REM-Schlafes in die Subtypen pREM- und tREM-Schlaf wurde bereits von mehreren Autoren empfohlen, da aufgrund einer erhöhten Arouschwelle sowie einer Aktivierung des thalamokortikalen Netzwerks im pREM-Schlaf von unterschiedlichen zentralnervösen Steuerungseinflüssen in pREM- und tREM-Schlaf auszugehen ist (Ermis et al. 2010, Wehrle et al. 2007). Auch in dieser Arbeit zeigten sich in Hinsicht auf die AZV Unterschiede zwischen den REM-Subtypen: Die AZI (MW_AZI) waren im tREM- signifikant länger als im pREM-Schlaf. Bisher konnte in Studien an Erwachsenen nur gezeigt werden, dass die Atmung während phasischer Augenbewegungen im Vergleich zum REM-Schlaf ohne Augenbewegungen unregelmäßiger und schneller wurde (Aserinsky 1965). Auch nahm mit zunehmender Länge der phasischen Augenbewegungen die AF zu und die Atemzugamplitude ab, was wiederum ein unregelmäßiges Atemmuster zur Folge hatte (Spreng et al. 1968). Ursache dafür scheint ein höherer atemregulatorisch-metabolischer Einfluss auf die Atmung im tREM-Schlaf mit resultierend regelmäßigem Atemmuster zu sein, welcher im pREM-Schlaf mit seinem unregelmäßigen Atemmuster kaum nachweisbar ist (Phillipson 1978a). Diese Literaturbeispiele korrelieren mit der in dieser Dissertation erhobenen verkürzten Dauer der AZI während des pREM-Schlafes.

5.2.2 Die Atemzugvariabilität im Schlaf bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Parkinson-Syndrom

In der Literatur wurde die AZV im Schlaf von RBD- und PS-Patienten bisher nicht über die Bestimmung des VarK_AZI sondern meist nur über eine visuelle Beurteilung des Atemmusters bemessen, wobei häufig keine Unterteilung in die Schlafstadien stattfand (Maria et al. 2003, Schäfer 2001, Apps et al. 1985). Mit den in dieser Arbeit erhobenen Atemparametern (MW_AZI und SD_AZI) und Berechnung des VarK_AZI aus Schlafaufzeichnungen kompletter Nächte war es möglich, eine differenzierte Betrachtung der AZV zwischen den Schlafstadien innerhalb der einzelnen RBD- und PS-Probandengruppen vorzunehmen. Die AZV dieser beiden Patientengruppen zeigten sich wie bereits in der K-Gruppe im Tiefschlaf N3 am niedrigsten und innerhalb des REM-Schlafes ergaben sich im tREM-Schlaf die signifikant längeren AZI als im pREM. Während die höchste AZV bei Patienten mit RBD in N1 beobachtet wurde, konnte sie bei den PS-Probanden im pREM-Schlaf festgestellt werden. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass sich möglicherweise die fortschreitende Neurodegeneration bei PS speziell im phasischen REM-Schlaf demaskiert.

5.2.3 Vergleich der Atemzugvariabilität im Schlaf zwischen den Studiengruppen

Bei sowohl Patienten mit PS als auch RBD, welche eine prodromale Parkinsonerkrankung darstellen kann, konnte im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte AZV in den Schlafstadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf nachgewiesen werden. Zusätzlich war auch im Stadium N3 der PS-Patienten die AZV größer als die der K-Gruppe. Eine mögliche Ursache für die höhere AZV im pREM-Schlaf bei RBD und PS könnte eine potenziell gestörte Atmungskontrolle im phasischen REM-Schlaf darstellen, ausgelöst durch Neuroläsionen im zentralen Nervensystem wie z. B. dem Prä-Bötzinger Komplex in der Medulla oblongata (vgl. *5.3.2 Die Atemzugvariabilität im Schlaf als diagnostischer Biomarker für das Parkinson-Syndrom*). Zwar wurde in der Literatur die AZV im Schlaf an Parkinson- und RBD-Patienten noch nicht ausreichend untersucht, sodass kaum Vergleichsliteratur vorliegt, jedoch gelang es *Sunwoo et al.* kürzlich an 13 Patienten mit iRBD im Vergleich zu Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte, pathologische Motorcortex Aktivität im pREM-Schlaf nachzuweisen (Sunwoo et al. 2019). Es wäre denkbar, dass die beschriebene pathologische Motorcortex Aktivität und erhöhte funktionelle Konnektivität im pREM-Schlaf im fortgeschrittenen

Krankheitsprozess wie einer Parkinsonerkrankung auch Einfluss auf andere neuronale Steuerungszentren wie z. B. das Atmungszentrum nimmt. Es gilt allerdings zu diskutieren, ob die durch *Sunwoo et al.* beschriebene erhöhte Aktivität des Motorcortex auch im Zusammenhang mit dem höheren verhaltensbezogenen RBDQ-HK-Score (REM sleep behavior disorder questionnaire-Hong Kong) der untersuchten iRBD-Probanden steht, welcher auf eine stärkere klinische Symptomausprägung und damit hohe motorische Aktivität der Patienten während des Schlafens hinweist (Li et al. 2010). *Schäfer* konnte an 83 PS-Patienten, ohne vorherige schlafmedizinische Untersuchung, im REM-Schlaf einen erhöhten „laboured breathing index“ (LBI), einhergehend mit einer vermehrten Atemanstrengung durch partielle Obstruktion der oberen Atemwege, beobachten. Der LBI wurde aus den Atemzugamplituden der thorakalen und abdominalen Induktionsplethysmographie berechnet. Zudem beschrieb *Schäfer* bei der Mehrheit der PS-Probanden ein auffälliges Atemmuster: 53,3 % wiesen ein obstruktives, 5,3 % ein zentrales und 4 % ein arrhythmisches Atemmuster während des Schlafens auf (Schäfer 2001). *Hibi et al.* beobachteten an 35 japanischen Patienten mit Lewy-Body-Demenz (LBD) und Alzheimerkrankheit (AD) im W (unter Ruhebedingungen), dass die LBD-Patienten eine erhöhte AZV im Vergleich zu den AD- und Kontrollprobanden aufwiesen (Hibi et al. 2013). In Zusammenschau mit den Ergebnissen dieser Arbeit könnte dies dafür sprechen, dass eine erhöhte AZV ein spezifisches Charakteristikum der α -Synuklein vermittelten Neurodegeneration ist, welches in dieser Form bei Tauopathien (z. B. Alzheimerkrankheit) nicht aufzutreten scheint. Ursache hierfür könnte eine vermehrte Neurodegeneration im Hirnstamm sein. So zeigten *Braak et al.* bereits in frühen PS-Erkrankungsstadien (*PS-Stadium 1 nach Braak*) eine Akkumulation von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten im Sinne einer pathologischen α -Synuklein-Ablagerung (Braak et al. 2003). Da sich zwischen RBD- und PS-Patienten in meinen Untersuchungen kein relevanter Unterschied der Messparameter MW_AZI, SD_AZI oder VarK_AZI in den Schlafstadien fand, kann die AZV somit als frühes und stabiles Kennzeichen der prodromalen Parkinson'schen Neurodegeneration charakterisiert werden. Zusätzlich konnte bei beiden Patientengruppen kein Zusammenhang zwischen AZV und Alter oder BMI nachgewiesen werden, was nahelegt, dass ein Zusammenhang zwischen höherer AZV im Schlaf bei RBD- und PS-Patienten und einem neurodegenerativen Prozess, unabhängig von Alter (54–81 Jahre) oder BMI (22,8–38,7 kg/m²), existiert (vgl. Tab. 22). Bei allen drei Analysegruppen fiel die AZV im Wachzustand signifikant höher als in den NREM-Stadien (N2, N3) aus. Während in der K- und RBD-Gruppe ebenfalls eine höhere AZV im W als im REM-Schlaf beobachtet wurde, konnte in der PS-Gruppe keine Unterscheidung gesehen werden. Da für die Atemkontrolle im W und REM-Schlaf ähnliche

Steuerungszentren in der *Formatio reticularis* angenommen werden, könnten Neuroläsionen bei Parkinson'schen Erkrankungen Auswirkungen auf die AZV in den Wachphasen und im REM-Schlaf zeigen (Phillipson 1978a, Vertes 1977). Somit wäre möglicherweise erklärbar, weshalb sich in dieser Untersuchung bei der PS-Gruppe, im Gegensatz zu den Kontrollprobanden, keine Unterschiede zwischen W und REM-Schlaf ergaben. Die Beobachtung, dass sich im W keine der drei Versuchsgruppen unterschied, verdeutlicht die Notwendigkeit der Schlafaufzeichnung zur Untersuchung der AZV. Hinsichtlich des potenziellen Nutzens der AZV im Schlaf als neurodegenerativer Biomarker einer Parkinsonerkrankung zeigte sich in den ROC-Analysen im pREM-Schlaf die höchste Diskriminationsfähigkeit zwischen PS- und K-Probanden mit $AUC = 0,92$ ($p < 0,001$) und Cut off des $VarK_AZI = 0,208$ (Spezifität = 94,7 %, Sensitivität = 82,4 %) (vgl. Tab. 24).

5.3 Die AZV als potenzieller Biomarker für Parkinson'sche Erkrankungen

5.3.1 Etablierte Biomarker der frühen α -Synuklein-assoziierten Neurodegeneration

Als Biomarker gelten spezielle Indikatoren, mit denen sich objektiv biologische oder pathologische Prozesse erfassen sowie das pharmakologische Ansprechen auf eine Therapieintervention nachweisen lassen. Sie werden in der Medizin häufig dazu genutzt, Diagnosen zu bekräftigen oder Erkrankungsverläufe abzuschätzen. Für den Parkinson'schen Erkrankungskreis ist das Finden von frühen neurodegenerativen Biomarkern von besonderer Bedeutung, da bei Auftreten der klinisch motorischen Diagnosekriterien (Rigor, Tremor und Hypokinese) bereits 60 % der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra degeneriert sind (Mollenhauer et al. 2013). Zur Entwicklung potenziell neuroprotektiver Therapien ist eine frühe Diagnosestellung, d. h. vor dem Auftreten von motorischen Symptomen daher essenziell. Motorische Frühsymptome sind leichte motorische Einschränkungen (mild motor abnormalities), die noch nicht den klinischen Diagnosekriterien des PS entsprechen (Rupperecht et al. 2013). Hierbei bleibt jedoch unklar, ob diese Veränderungen nicht bereits den nigrostriatalen Neurodegenerationsprozess widerspiegeln. Besondere Aufmerksamkeit verdienen daher Marker im Bereich der nicht-motorischen Symptome, die meist vor Beginn der nigrostriatalen Neurodegeneration nachweisbar sind (z. B. Riechstörungen, Schlafstörungen, Obstipation, neuropsychiatrische und kognitive Defizite) (Gaenslen et al. 2011). *Braak et al.* unterteilten den Verlauf der Parkinson'schen Neurodegeneration anhand von α -Synuklein-Ablagerungen in sechs Stadien. Ihnen gelang es dabei, α -Synuklein positive Lewy-Körperchen

und Lewy-Neuriten auch in Arealen nachzuweisen, welche entscheidend für die Ausbildung der nicht-motorischen Symptome sind (Del Tredici und Braak 2012). Im *Stadium I* fanden sie eine Akkumulation von α -Synuklein im Nukleus dorsalis nervi vagi, im Bulbus olfactorius und im Nukleus olfactorius anterior, wodurch sich die prämotorischen Riechstörungen erklären lassen (Braak et al. 2003). In Bezug auf das PS stellen Riechstörungen wie Hyposmie oder Anosmie typische nicht-motorische Symptome dar, welche bereits viele Jahre vor Erkrankungsbeginn auftreten und bei über 90 % der Patienten mit manifestem iPS nachgewiesen werden konnten (Doty 2012, Haehner et al. 2009, Ross et al. 2008, Haehner et al. 2007, Ponsen et al. 2004). Da Riechstörungen wie die Hyposmie allerdings eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (20 %) und speziell im höheren Lebensalter (bis zu 40 % bei über 70-Jährigen) aufweisen, sind sie als Biomarker für Parkinsonerkrankungen zu unspezifisch (Rawson 2006, Doty et al. 1984). In frühen Parkinsonstadien lagert sich α -Synuklein auch in peripheren sympathischen Ganglienzellen und Hirnstammarealen des autonomen Nervensystems ab, was frühzeitig autonome Symptome wie z. B. Hypo- oder Hyperhidrosis, orthostatische Hypotension, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Stridor, Dysphonie, Dysphagie, REM-Schlafstörungen, urogenitale Störungen, Pupillenfunktionsstörungen sowie eine veränderte Blutdruck- und Herzratenvariabilität zur Folge hat (Riemer und Rados 2019, Dahms et al. 2016). Änderungen der autonomen Regulation von Blutdruck- und Herzratenvariabilität sind zwar hochsensitiv für einen frühen α -Synuklein-assoziierten Neurodegenerationsprozess und regelhaft bei RBD-Patienten nachweisbar, besitzen aber eine geringe Spezifität aufgrund multifaktorieller Einflüsse auf die Aktivität des autonomen Nervensystems im fortgeschrittenen Lebensalter (Dahms et al. 2016). Patienten mit iRBD, Hyposmie und einem verminderten Befund in der Dopamin-Transporter-Szintigraphie (DaTSCAN) lassen sich in das *Stadium II* einordnen, in welchem α -Synuklein-Aggregate im Bulbus olfactorius und zusätzlich auch in Teilen der Medulla oblongata, des Tegmentum pontis, der Formatio reticularis und des coeruleus-subcoeruleus Komplex gefunden wurden (Stiasny-Kolster et al. 2004, Braak et al. 2003). Die RBD gilt als wichtigstes und klar charakterisiertes Frühzeichen des PS und besitzt den höchsten Vorhersagewert der klinischen Marker prodromaler PS-Erkrankungen (Postuma et al. 2015a). In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass in 4 Jahren 33 % und in 14 Jahren 81 % der RBD-Patienten eine Synukleinopathie entwickelten (Postuma et al. 2015b, Schenck et al. 2013b). Post mortem Analysen der an Synukleinopathien erkrankten RBD-Patienten stellten dabei eine Lewy-Körper Pathologie fest (Postuma 2014). Im *Stadium III* wurden die Proteinablagerungen erstmals in der Substantia nigra nachgewiesen, welches ein pathophysiologisches Korrelat für die Parkinson'schen

Erkrankungen und den Beginn motorischer Symptome darstellt (Braak et al. 2003, Pearce et al. 1995). Die gleichen Einschlusskörperchen, die im zentralen Nervensystem gefunden wurden, konnten auch im enterischen Nervensystem des Darms (z. B. im Auerbachplexus) beobachtet werden (Braak et al. 2004). Die Entdeckung von α -Synuklein-Ablagerungen in Darmbiopsien an PS-Patienten gelang einer Studie zu Folge bereits 2–5 Jahre vor dem Auftreten erster Parkinsonsymptome (Shannon et al. 2012). Fest steht, dass der Nachweis von α -Synuklein-Aggregaten im zentralen Nervensystem zwar als relativ sicherer Biomarker zur Erkennung einer Parkinsonerkrankung genutzt werden kann, er jedoch invasiv und gefährlich für den Patienten und deshalb noch ungeeignet zum Beleg eines prämotorischen PS ist. Die RBD als früher klinischer Marker tritt bei manchen Parkinsonformen (z. B. mit LRRK2-Mutation) erst nach Erkrankungsbeginn auf und kann daher nicht für alle Parkinsonerkrankungen als Biomarker angewandt werden (Pont-Sunyer et al. 2015). Die AZV im Schlaf könnte eine ungefährliche, nicht-invasive und günstige Alternative zur Erkennung einer frühen Parkinson'schen Erkrankung zu bestehenden Biomarkern darstellen. Sie wurde in der Forschung bisher allerdings noch nicht näher betrachtet.

5.3.2 Die Atemzugvariabilität im Schlaf als diagnostischer Biomarker für das Parkinson-Syndrom

In dieser Untersuchung fand sich in den Stadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf bei RBD- und PS-Patienten eine höhere AZV als bei den Kontrollprobanden. Die erhöhte AZV spiegelte sich in einer exzellenten Diskrimination zwischen gesunden Probanden und PS-Patienten mit $AUC = 0,82$ in N2, $AUC = 0,82$ im REM- und $AUC = 0,91$ im pREM-Schlaf wider. Nach Deletion der Apnoen wurde im pREM-Schlaf mit $AUC = 0,92$ im Rahmen der erhobenen Ergebnisse die höchste Diskriminationsrate zwischen K- und PS-Probanden mit Cut off des $VarK_AZI = 0,208$ und einer ausgezeichneten Spezifität = 94,7 % sowie Sensitivität = 82,4 % erreicht (vgl. Tab. 24 und Abb. 26). Da sich kein Unterschied der AZV zwischen RBD- und PS-Gruppen feststellen ließ, die RBD-Probanden jedoch die signifikant höher AZV als die gesunden Kontrollpersonen (in den Stadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf) aufwiesen, kann die AZV im Schlaf als früher Biomarker der α -Synuklein-assoziierten Neurodegeneration charakterisiert werden. Diese Ergebnisse prädestinieren die AZV im Schlaf als diagnostischen Biomarker zur Früherkennung einer neurodegenerativen Erkrankung wie z. B. eines PS bereits in frühen Erkrankungsstadien. Neurodegenerative Veränderungen im Prä-Bötzing-Komplex im ventrolateralen Teil der Medulla oblongata könnten dabei eine plausible Ursache der AZV-Veränderungen bei manifestem und prodromalen PS sein, da bereits in den Frühstadien der

Parkinson'schen Neurodegeneration α -Synuklein-Ablagerungen in Teilen der Medulla oblongata beschrieben wurden (Braak et al. 2003). Bekräftigend konnte in Tierversuchen an Ziegen gezeigt werden, dass eine Schädigung des Prä-Bötzinger-Komplex eine Tachypnoe, dysrhythmische Atmung, vermehrte Apnoen und eine erhöhte AZV zur Folge hatte (Krause et al. 2009). Eine andere Studie ergab durch unilaterale Ablation des Prä-Bötzinger-Komplex an Ratten ein unregelmäßigeres Atemmuster im REM-Schlaf mit einer höheren Anzahl an zentralen Apnoen und Hypopnoen, während die Atmung im Wachzustand stabil blieb (McKay und Feldman 2008). Wie weitere Tierversuche an Ratten verdeutlichten, scheint vor allem der Verlust von NK1R (Neurokinin 1-Rezeptor) Neuronen im Prä-Bötzinger-Komplex für die Veränderung der Atmung im Schlaf von Bedeutung zu sein (McKay et al. 2005). Bei Multisystematrophie- und Parkinson-Patienten konnte eine deutliche Verminderung dieser Neuronen nachgewiesen werden (Benarroch et al. 2003). Zusammen mit der Beobachtung von *Maria et al.*, dass SBAS gehäuft bei Parkinson-Patienten auftreten und den oben genannten Studienergebnissen der pathologischen Atemmuster nach Prä-Bötzinger-Komplexschädigung, lässt sich ebenfalls eine Beteiligung an der in dieser Dissertation beobachteten erhöhten AZV im Schlaf bei PS-Patienten vermuten (*Maria et al.* 2003). Übereinstimmend mit dieser Hypothese belegte eine aktuelle Studie von *Pyatigorskaya et al.*, dass Schäden an der Medulla oblongata bei Parkinson-Patienten zu einer veränderten HRV und AFV im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden führten (*Pyatigorskaya et al.* 2016). Somit ließe sich möglicherweise die erhöhte AZV im Schlaf bei RBD und PS erklären und aufgrund der hervorragenden Diskriminationsfähigkeit sowie ausgezeichneten Spezifität speziell im pREM-Schlaf als früher diagnostischer Biomarker für Parkinsonerkrankungen qualifizieren. Bei Gegenüberstellung von RBD- und PS-Gruppen konnte keine ausreichend hohe Diskriminationsfähigkeit durch die AZV gezeigt werden (AUC = 0,7). Da jedoch bislang nicht geklärt ist, ob RBD-Patienten mit höherer AZV im Schlaf früher oder wahrscheinlicher an einem PS erkranken, sollte die prognostische Relevanz der AZV im Schlaf an RBD-Patienten weiterführend untersucht werden.

5.3.3 Herzratenvariabilität und ihr Bezug zur Atemzugvariabilität im Schlaf bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Parkinson-Syndrom

Bereits 1972 erkannten *Baust et al.* durch EEG-Aufzeichnungen an schlafenden Katzen einen Zusammenhang zwischen der phasischen Änderungen der Herzrate, der Atemfrequenz und REM-Schlaf spezifischer EEG-Merkmale (*Baust et al.* 1972). *Kantelhardt et al.* gelang es rund 30 Jahre später, Langzeitkorrelationen der Atemzug- und Herzratenintervalle während des

REM-Schlafes nachzuweisen (Kantelhardt et al. 2003). *Beda et al.* postulierten durch Untersuchungen an wachen Gesunden eine Beziehung zwischen der AZV und den niederfrequenten Schwingungsanteilen der HRV (Beda et al. 2014). *Anderson et al.* gelang es an insgesamt 54 Frauen mit erhöhten 24-h-Blutdruckwerten sowohl unter Ruhebedingungen als auch im Schlaf eine erhöhte AFV und erniedrigte HRV, im Sinne einer inversen Korrelation festzustellen (Anderson et al. 2008). *Ferini-Strambi et al.* zeigten erstmals 1991 an 26 medikamentös unbehandelten PS-Patienten leichter Erkrankungsschwere, dass die HRV im Vergleich zu den Kontrollprobanden sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf signifikant erniedrigt war. Während alle Probanden im W noch unauffällige autonome Testwerte aufwiesen, konnte bei den PS-Probanden im Schlaf eine gestörte kardiale autonome Kontrolle verzeichnet werden, welche sich v. a. parasympathischen aber auch sympathischen Charakters präsentierte. Als Ursache nahmen *Ferini-Strambi et al.* an, dass bereits in frühen PS-Erkrankungsstadien, fast zeitgleich mit dem Auftreten von Läsionen in der Substantia nigra, neuronale Läsionen auch im Locus coeruleus (als Ursache für sympathische kardiale Dysregulation) und Nukleus dorsalis nervi vagi (als Ursache für parasympathische kardiale Regulationsstörung) in Erscheinung treten müssen (Ferini-Strambi et al. 1992). 2016 untersuchten *Pyatigorskaya et al.* die Änderung der HRV und AFV im Schlaf an 47 Patienten mit PS (H&Y-Stadium $2,0 \pm 0,6$) und nachgewiesenen Schäden in der Medulla oblongata im Vergleich zu Kontrollprobanden. Sie fanden signifikante Unterschiede der HRV: Sowohl die hoch- als auch niederfrequenten Anteile der PS-Studienprobanden waren im REM-Schlaf geringer als bei der Kontrollgruppe. Im NREM-Schlaf wurden keine Unterschiede nachgewiesen. Analog dazu war auch die AFV nur im REM-Schlaf signifikant geringer bei den PS-Patienten und korrelierte mit den bildmorphologisch nachgewiesenen Schäden in der Medulla oblongata. Zurückzuführen wäre dies darauf, dass sich in der Medulla oblongata der Nukleus tractus solitarii und der Prä-Bötzinger-Komplex befinden, welche für die Atemregulation und -variabilität mitverantwortlich sind (Pyatigorskaya et al. 2016). Dass sowohl HRV und AFV im Vergleich zur Kontrolle reduziert waren, ist vermutlich damit zu begründen, dass sowohl Herzfrequenz als auch AF über Reflexe miteinander gekoppelt sind (Pyatigorskaya et al. 2016, Feldman und Del Negro 2006). Ähnliche kardiale Dysfunktionen im REM-Schlaf konnten auch von anderen Autoren bei PS und iRBD berichtet werden (Valappil et al. 2010, Lanfranchi et al. 2007, Pursiainen et al. 2002). Weitere Wissenschaftler konnten neben dem REM-Schlaf auch im Leichtschlaf von autonomen kardialen Regulationsstörungen bei PS-Patienten referieren (Palma et al. 2013, Sauvageot et al. 2011). Aufgrund aktueller Ergebnisse, welche die HRV als geeigneten Biomarker für α -Synuklein-

assoziierte Erkrankungen diskutieren und der Erkenntnis, dass α -Synuklein-Ablagerungen in autonomen Steuerungszentren des zentralen Nervensystems beobachtet werden konnten, ist die Untersuchung der AZV über den VarK_AZI von besonderem Interesse (Dahms et al. 2016, Braak et al. 2003). Wie die Literaturangaben zeigen, war es in der Vergangenheit mehrfach möglich, über die HRV im Schlaf RBD- und PS-Patienten von gesunden Kontrollprobanden abzugrenzen. Durch die in dieser Arbeit erhobene AZV (VarK_AZI) im Schlaf gelang es, Parkinson-Patienten im Schlafstadium N2, REM- und pREM-Schlaf signifikant von Kontrollprobanden mit und ohne Apnoen zu separieren (vgl. Tab. 24). Es ist denkbar, dass die Kombination von HRV und AZV (VarK_AZI) im Schlaf (speziell im REM-Schlaf) als ein starker autonomer Biomarker zu noch deutlicheren Gruppenunterschieden beitragen und eine bessere Diskrimination zwischen Gesunden, RBD- und PS-Patienten liefern würde. Möglicherweise könnten somit zukünftig über Cut off Werte eines solchen kombiniert-autonomen Biomarkers Risikoprofile für den Parkinson'schen Erkrankungskreis kreiert werden.

5.3.4 Messparameter im Schlaf ohne diskriminativen Wert zur Identifikation von Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung oder Parkinson-Syndrom

Viele der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Atem- und Schlafparameter werden auf der Suche nach einem spezifischen Unterscheidungsmerkmal im Schlaf zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neben der AZV in einer sekundären Analyse weitere polysomnographische Schlafparameter untersucht. Die Parameter TST, prozentuale Schlafstadienanteile, Schlafeffizienz und Schlafstadienwechsel-Index wiesen keine Eignung zur Diskriminierung auf, da sich bereits im Kruskal-Wallis-Test keine Gruppenunterschiede darstellten. Auch in vorherigen Arbeiten konnte bei Betrachtung dieser Messparameter kein Unterschied zwischen PS- und Kontrollprobanden oder zwischen PS-Patienten mit und ohne RBD-Erkrankung gezeigt werden (Zhang et al. 2016, Apps et al. 1985). Andere Autoren beschrieben hingegen signifikante Gruppenunterschiede bzgl. der TST, der prozentualen Schlafstadienanteile, des Schlafstadienwechsel-Index und der Schlafeffizienz an ähnlichen Patientenkollektiven, wobei die Studienteilnehmer bei *Arnulf et al.* eine Nacht, bei *Christensen et al.* mindestens eine Nacht und bei *Wetter et al.* zwei Nächte zur Schlafaufzeichnung durchliefen (Christensen et al. 2016, Arnulf et al. 2015, Wetter et al. 2000). Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Studien inklusive meiner Untersuchungen sind möglicherweise auf einen „first-night“-Effekt zurückzuführen (vgl. 5.1.3 *Der Einfluss eines „first-night“-Effekts*

auf die Atemzugvariabilität im Schlaf). Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse, den in dieser Arbeit nicht bestätigten Gruppenunterschieden und eines nicht auszuschließenden „first-night“-Effekts scheinen die oben aufgeführten polysomnographischen Schlafparameter vermutlich keinen diskriminativen Wert als neurodegenerative Biomarker zu besitzen. Auch hinsichtlich der AF, des gemischten AI und des zentralen AI fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. In der Literatur wird bei Parkinson-Patienten vereinzelt eine erniedrigte HRV im REM-Schlaf einhergehend mit einer im Vergleich zu Kontrollprobanden reduzierten AFV beschrieben (Pyatigorskaya et al. 2016). Obwohl in dieser Dissertation keine signifikante Unterscheidung zwischen AF im NREM- und REM-Schlaf zwischen den Testgruppen gefunden wurde, zeigte sich die AZV Schlafstadien spezifisch zwischen RBD- bzw. PS-Patienten und Kontrollprobanden signifikant different. Die von *Pyatigorskaya et al.* nur als schwach beschriebene Korrelation zwischen HRV und AFV könnte ursächlich dafür sein, dass sich die AF in dieser Dissertation noch nicht signifikant unterschied, jedoch trotzdem Unterschiede hinsichtlich der AZV zwischen den Studiengruppen auftraten. Es könnte somit postuliert werden, dass die AZV im Schlaf möglicherweise einen sensitiveren Marker im Schlaf darstellt oder anderen pathophysiologischen Einflüssen als die AFV unterliegt. Diese Hypothese sollte durch Folgeuntersuchung in Zusammenhang mit der HRV weiter überprüft werden. Ebenso wäre eine Gegenüberstellung von AFV und AZV in unterschiedlichen Schlafphasen und neurodegenerativen Krankheitsstadien von Interesse. Obwohl ein $AHI \leq 15/h$ ein Einschlusskriterium für die Studienteilnehmer darstellte und somit eine relevante SBAS ausgeschlossen wurde, waren Bezug nehmend auf die weiteren respiratorischen Parameter AHI, obstruktiver AI, gesamt ArI und respir. ArI dennoch signifikante Gruppenunterschiede zu verzeichnen. Man erkannte demnach in der RBD-Gruppe mehr respiratorische Arousals und in der PS-Kohorte mehr obstruktiven Apnoen im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Das vermehrte Vorkommen von obstruktiven Atmungsstörungen und Arousals im Schlaf bei Parkinson-Patienten konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (Maria et al. 2003, Arnulf et al. 2002, Greulich et al. 1998). Zusätzlich gelang es in Voruntersuchungen einen Zusammenhang zwischen PS-Erkrankungsschwere und Schwere der SBAS herzustellen (Maria et al. 2003). Als Ursachen wurden eine bei PS gehäuft auftretende Obstruktion der oberen Atemwege und Schwächung der oberen Atemwegsmuskulatur im Schlaf diskutiert (Hovestadt et al. 1989). Allerdings existieren auch gegenteilige Ergebnisse: *Diederich et al.* fanden polysomnographisch keine Unterschiede zwischen PS-Patienten und Kontrollprobanden gleichen Alters, Geschlechts und AHI hinsichtlich des obstruktiven und zentralen AI sowie der Hypopnoen und Arousals. Damit ist

eine Eignung dieser Parameter, auch vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz der SBAS in der älteren Bevölkerung, als neurodegenerative Biomarker anzuzweifeln (Peppard et al. 2013, Diederich et al. 2005). Die AZV stellte sich ebenfalls nicht in allen Schlafstadien als geeignetes Merkmal zur Differenzierung zwischen K- und PS-Gruppe heraus. Obwohl für die Schlafstadien N2 und pREM-Schlaf in der ROC-Kurvenanalyse eine exzellente Diskriminationsfähigkeit (d. h. $AUC > 0,8$) nachgewiesen werden konnte, zeigte sich für die Schlafstadien N3, REM- und tREM-Schlaf trotz relevanter Gruppenunterschiede nur eine eingeschränkte Diskriminationsfähigkeit ($AUC = 0,68-0,78$). Im W und im Schlafstadium N1 waren keine Unterschiede zwischen den Probandengruppen zu verzeichnen. Diese Beobachtung hebt die Bedeutung der differenzierten Betrachtung der einzelnen Schlafstadien zur Verwendung der AZV als neurodegenerativen Biomarker hervor. Außerdem stellte es sich als sehr bedeutsam heraus, den REM-Schlaf bei der Analyse in seine phasischen und tonischen Komponenten zu unterteilen. Inwieweit die Kombination der AZV mit anderen frühen neurodegenerativen Biomarkern die diagnostische Trennschärfe bezüglich der Identifizierung von Menschen mit einem frühen α -Synuklein-assoziierten neurodegenerativen Prozess ermöglicht, muss weiterführend untersucht werden.

5.4 Klinische Umsetzbarkeit und Ausblick der AZV im Schlaf als Biomarker für Parkinson'sche Erkrankungen

Die AZV im Schlaf wurde in dieser Untersuchung durch den VarK_AZI über Erhebung der Atemparameter MW_AZI und SD_AZI charakterisiert. Um die Analyse der AZV optimal zu ergänzen, könnte man zusätzlich die Variabilität der Inspirationszeit (T_i), Expirationszeit (T_e) und der mittleren inspiratorischen Atemflussrate ($\frac{\text{Tidalvolumen}}{T_i}$) im Schlaf als Atemantriebskomponenten („respiratory drive“) bestimmen, da bereits in der Literatur ein erniedrigter Atemantrieb im REM-Schlaf an gesunden Versuchspersonen gezeigt werden konnte (Douglas et al. 1982). Ebenso ging aus Studien an Kindern mit SBAS während apnoefreier Atemsegmente eine erhöhte Variabilität von T_i und T_e im Schlaf gegenüber gesunden Kindern hervor. Innerhalb beider Versuchsgruppen konnte im REM-Schlaf jeweils die höchste Variabilität von T_e , T_i und AZV beobachtet werden (Immanuel et al. 2012). Da durch die in dieser Dissertation erhobenen Ergebnisse ein Einfluss der Apnoen auf die AZV im Schlaf nachgewiesen wurde, sollten in zukünftigen Erhebungen auch eine Korrelationsanalyse zwischen einer SBAS mit $AHI > 15/h$ und der AZV im Schlaf durchgeführt werden. Weiterhin wäre es von Interesse, die Einflussnahme von Hypopnoen auf die AZV durch separate Deletion

zu untersuchen. Zur klinischen Umsetzung der Apnoedeletion ist anzumerken, dass obwohl der VarK_AZI im pREM-Schlaf nach Deletion aller Apnoen die höchste Diskriminationsfähigkeit zwischen PS- und K-Gruppe aufwies (AUC = 0,92; $p < 0,001$), die Differenz zum Zustand mit allen Apnoen im pREM-Schlaf nur sehr gering ausfiel (AUC = 0,91; $p < 0,001$). Insofern könnte bei klinischer Erprobung von Patienten mit $AHI \leq 15/h$ von einer Apnoedeletion abgesehen werden. Gegebenenfalls wäre die Analyse apnoefreier Atemsegmente bei $AHI \leq 15/h$ gleichwertig anwendbar, dies sollte überprüft und mit den hier erhobenen Ergebnissen verglichen werden. Läge allerdings eine relevante SABS ($AHI > 15/h$) vor, wäre es zur Ermittlung der AZV anzuraten, die Apnoen und Hypopnoen vollständig aus der Analyse zu entfernen. Obwohl sich auch im gesamten REM-Schlaf unter Beibehaltung aller Apnoen durch den VarK_AZI eine ausreichend hohe Diskrimination zwischen PS- und K-Probandengruppen ergab (AUC = 0,82; $p = 0,001$), stellte sich die manuelle Unterteilung in phasischen und tonischen REM-Schlafanteil als sehr nützlich heraus, da sich nur im pREM-Schlaf eine deutlich signifikante Diskrimination (AUC > 0,8), unabhängig von der Apnoedichte, abzeichnete. Im gesamten REM-Schlaf hingegen fiel die Diskriminationsfähigkeit zwischen K- und PS-Probanden nach Deletion aller Apnoen auf $AUC < 0,8$ (AUC = 0,75; $p = 0,01$) ab. In Hinblick auf die klinische Umsetzung gilt es den methodischen Aufwand der Markierung phasischer Augenbewegungen im REM-Schlaf gegenüber dem Nutzen des höheren Diskriminationsgrades abzuwägen oder eine alternative Technik zur automatisierten, zuverlässigen Erkennung der EOG-Ausschläge einzusetzen.

Zusammenfassend betrachtet, ist die Umsetzung der AZV-Messung im Schlaf über die Durchführung einer PSG und anschließender Bestimmung des VarK_AZI über eine LabVIEW-Auswertung im klinischen Setting möglich. Es sind jedoch noch Wiederholungsuntersuchungen an umfangreicheren Studienkollektiven anzuraten, um die AZV im Schlaf als nicht-invasiven diagnostischen Biomarker zu optimieren und den Einfluss vermeintlicher Störfaktoren ausschließen zu können. In Zukunft wäre es außerdem interessant, die AZV im Schlaf an weiteren Patientenkollektiven des neurodegenerativen Erkrankungskreises oder α -Synukleinopathien (z. B. Lewy-Körper-Demenz und Multisystematrophie) sowie Tauopathien zu testen. Auch die kombinierte Analyse von HRV und AZV im Schlaf (vgl. 5.3.3 *Herzratenvariabilität und ihr Bezug zur Atemzugvariabilität im Schlaf bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Parkinson-Syndrom*) sollte an RBD- und PS-Probanden durchgeführt und ihr Anwendungspotenzial als autonomer Biomarker für deren Frühdiagnose getestet werden. Im Speziellen könnte durch Kopplung von AZV und HRV im Schlaf möglicherweise eine ausreichend hohe Diskrimination zwischen RBD- und K-Gruppe

erreicht werden. Da sich weiterführend in der Literatur bereits Hinweise auf eine Korrelation zwischen Parkinsonmedikation und Schlaf- sowie Atemparametern finden ließen, sollten diese Sachverhalte bei einer größeren Probandengruppe erneut überprüft werden. Während mehrere Autoren Effekte der Antiparkinsonmedikation (L-Dopa) auf den Schlaf im Sinne einer REM-Schlafsuppression und einer erhöhten REM-Schlaf-Latenz bei Erwachsenen und PS-Patienten nachweisen konnten, zeigten *Sauvageot et al.* keinen Einfluss der Medikation (L-Dopa oder Dopaminagonisten) auf die HRV im Schlaf bei PS-Patienten (Sauvageot et al. 2011, Wetter et al. 2000, Gillin et al. 1973). In Bezug auf die Atmung ergaben Studien, dass sich die Therapie mit L-Dopa positiv auf eine Obstruktion der oberen Atemwege bei wachen Parkinson-Patienten auswirkte und gemäß *Vincken et al.* nach Absetzen der Antiparkinsonmedikation (Dopaminagonisten, L-Dopa) ein Wiederauftreten der Atemwegsobstruktion im Wachzustand beobachtet wurde (Bruin et al. 1993, Vincken et al. 1989). Der Effekt des Einsatzes oder Entzuges der medikamentösen Parkinsontherapie auf die AZV im Schlaf wurde noch nicht hinreichend in der Literatur betrachtet. In einem älteren Fallreport wurde indes ein Zusammenhang zwischen der L-Dopa Therapie bei PS und dem Auftreten von Atmungsstörungen einige Stunden nach der Einnahme im Wachzustand vermutet (Granerus et al. 1974). Auch *Keyser et al.* beobachteten ein unregelmäßigeres Atemmuster und Dyspnoe nach Levodopa-Einnahme (Keyser und Vincken 1985). *Zupnick et al.* stellten nach Einsatz der Parkinsonmedikation eine erhöhte Variabilität der AF und des Atemrhythmus im Wachzustand fest (Zupnick et al. 1990). Ein potenzieller Bezug zur AZV im Schlaf sollte noch weiterreichend untersucht werden. Fortführend wäre eine Erhebung der AZV im Schlaf von PS-Probanden schwerer Erkrankungsstadien (H&Y-Stadium > 3) und Gegenüberstellung mit den Ergebnissen dieser Dissertation, von Patienten leichter Erkrankungsstadien, interessant. Im Anschluss könnte auch die Spearman-Korrelationsanalyse zwischen AZV im Schlaf und fortgeschrittenen PS-Krankheitsstadien wiederholt und mit den hier erhobenen Ergebnissen (vgl. 4.5 *Der Einfluss von Alter, BMI, PS-Erkrankungsstadium und -dauer auf die Atemzugvariabilität im Schlaf*) diskutiert werden. Nach diesem Vorgehen könnten eventuell Abstufungen der AZV im Schlaf in Abhängigkeit von dem PS-Erkrankungsstadium demaskiert werden. Es empfiehlt sich weiterhin, zukünftig die universellere Stadieneinteilung der „unified Parkinson's disease rating scale“ (UPDRS) anzuwenden, da die H&Y-Skala unterschiedlich ausgelegt wird (Goetz et al. 2004). Zudem wäre es erwägenswert, eine Verlaufsmessung an den Studienteilnehmern einige Jahre später vorzunehmen und eine erneute H&Y/UPDRS-Einschätzung der PS-Probanden durchzuführen. Darauf beziehend könnte man die Phänokonversionsrate von RBD zu PS ermitteln und untersuchen, inwieweit sich der VarK_AZI der RBD-Patienten fünf oder zehn

Jahre später, dem in dieser Arbeit generierten Cut off Wert zwischen PS- und K-Gruppe im pREM-Schlaf nach Apnoedeletion ($AUC=0,92$; Cut off des VarK_AZI = $0,208$; Spezifität = $94,7\%$ und Sensitivität = $82,4\%$) angenähert hat. Gleichmaßen wäre die Erhebung der AZV im Schlaf bei Verwandten von PS-Patienten von besonderem Interesse, da in sechs verschiedenen Genen Mutationen gefunden wurden, die eine Parkinsonerkrankung auslösen und autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant weitervererbt werden können (Lohmann-Hedrich et al. 2007). Weil jedoch die humangenetische Testung technisch und finanziell sehr aufwendig und außerdem nicht immer zuverlässig ist, könnte die AZV im Schlaf als alternativer, günstiger und nicht-invasiver Biomarker zur Erstellung von Risikoprofilen oder zur Identifikation früher Parkinsonerkrankungsstadien Verwendung finden. Darauf basierend könnten Menschen mit erhöhtem PS-Risiko oder Patienten mit prämotorischen Parkinsonstadien in Folgestudien zur Erprobung neuroprotektiver Behandlungsansätze gezielt eingeschleust werden und der Forschungsfortschritt im Bereich prophylaktischer Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung effizienter gestaltet sowie beschleunigt werden.

6 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Atemzugvariabilität im Schlaf über die Berechnung des VarK_AZI bei Patienten mit einer beginnenden (RBD) und fortgeschrittenen (PS) α -Synuklein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Es wurden dazu die PSG-Daten von 57 Probanden (20 K, 20 RBD und 17 PS) analysiert. Die AZV wurde separat für die einzelnen Schlafstadien analysiert und begleitend der Einfluss schlafbezogener Atmungsstörungen bei einem $AHI \leq 15/h$ auf die AZV überprüft. Außerdem wurde die Eignung der AZV im Schlaf als potenzieller Biomarker für eine prodromale und manifeste Parkinson'sche Erkrankung diskutiert.

Im gesunden Schlaf fand sich im REM-Schlaf die höchste AZV, welche mit der im Wachzustand vergleichbar war, und die geringste AZV im Tiefschlaf N3. Innerhalb des REM-Schlafes zeigten sich längerer AZI im tonischen als im phasischen REM-Schlafsubtyp, was unterschiedliche zentrale Steuerungsmechanismen der Atmung im pREM- und tREM-Schlaf impliziert. Die Schlafstadien spezifischen Unterschiede in der AZV konnten prinzipiell auch bei Patienten mit RBD und PS beobachtet werden, wobei jedoch bei beiden Patientengruppen eine erhöhte AZV im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden nachweisbar war. Die größten Differenzen der AZV zur Kontrollgruppe zeigten sich in den Stadien N2, REM-, pREM- und tREM-Schlaf (bei RBD und PS) und zusätzlich im Tiefschlaf (nur bei PS). Da sich zwischen RBD- und PS-Probanden keine Unterschiede der AZV ergaben, kann die AZV im Schlaf als frühes Merkmal der prodromalen Parkinsonerkrankung postuliert werden. Eine mögliche Ursache der höheren AZV könnten histopathologisch neurodegenerative Veränderungen der atemregulierenden Zentren im Hirnstamm wie dem Prä-Bötzinger-Kernkomplex darstellen, welche schon in frühen Phasen der α -Synuklein vermittelten Neurodegeneration nachweisbar sind.

Durch die ROC-Kurvenanalyse konnte eine exzellente Diskrimination für Patienten mit frühem PS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Schlafstadium N2 ($AUC = 0,81$; $p = 0,002$) und im pREM-Schlaf ($AUC = 0,91$; $p < 0,001$; Cut off VarK_AZI = 0,214; Spezifität = 94,7 % und Sensitivität = 82,4 %) gezeigt werden, sodass der AZV im Schlaf ein Nutzen als potenziell guter diagnostischer Biomarker der α -Synuklein vermittelten Neurodegeneration zuerkannt werden kann.

Da sich die Diskriminationsfähigkeit der AZV abhängig vom Schlafstadium und mit besten Werten im phasischen REM-Schlaf präsentierte, ist eine detaillierte Schlafstadien bezogene Analyse der AZV unter Berücksichtigung der phasischen und tonischen REM-Schlafanteile notwendig. Fortführend gilt es den Einfluss einer SBAS auf die AZV im Schlaf zu

berücksichtigen. Hinzukommend sollte der potenzielle Einfluss eines „first-night“-Effekts auf die AZV im Schlaf durch z. B. Ableitung mehrerer Polysomnographien an unterschiedlichen Nächten analysiert werden. Obwohl im Rahmen dieser Dissertation bereits eine hervorragende Diskriminationsfähigkeit durch die AZV im Schlaf zwischen PS- und Kontrollprobanden gezeigt werden konnte, sind weitere Untersuchungen an umfangreicheren Probandenkollektiven und Verlaufsuntersuchungen anzuraten, um die Ergebnisse auf Übertragbarkeit zu verifizieren, Störfaktoren auszuschließen und die Korrelation zwischen Erkrankungsschwere und AZV im Schlaf zu testen. Durch Kombination mit anderen Biomarkern, wie z. B. der bei α -Synukleinopathien kleineren HRV, wäre es denkbar, einen starken und robusten autonomen Kombinations-Biomarker zur Erkennung einer manifesten und prodromalen Parkinsonerkrankung sowie weitreichend auch anderer Neurodegenerationen zu entwickeln. Folglich könnte die Forschung an neuen neuroprotektiven Therapieansätzen von der Früherkennung (prodromaler) Parkinsonerkrankungen zur Erstellung von Risikoprofilen profitieren.

7 Literaturverzeichnis

Agnew Jr H, Webb WB, Williams RL. 1966. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2 (3):263-266.

Alessi DR, Sammler E. 2018. LRRK2 kinase in Parkinson's disease. *Science*, 360 (6384):36-37.

American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ. 1990. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American sleep disorders association.

Anderson DE, McNeely JD, Chesney MA, Windham BG. 2008. Breathing variability at rest is positively associated with 24-h blood pressure level. *American journal of hypertension*, 21 (12):1324-1329.

Apps MC, Sheaff PC, Ingram DA, Kennard C, Empey DW. 1985. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 48 (12):1240-1245.

Arnulf I, Neutel D, Herlin B, Golmard J-L, Leu-Semenescu S, Cochen de Cock V, Vidailhet M. 2015. Sleepiness in idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Sleep*, 38 (10):1529-1535.

Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto J, Mesnage V, Welter M, Lacomblez L, Golmard J, Derenne J, Agid Y. 2002. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*, 58 (7):1019-1024.

Ascherio A, Schwarzschild MA. 2016. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15 (12):1257-1272.

Aserinsky E. 1965. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science*, 150 (3697):763-766.

Aserinsky E, Kleitman N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118 (3062):273-274.

Baust W, Holzbach E, Zechlin O. 1972. Phasic changes in heart rate and respiration correlated with PGO-spike activity during REM sleep. *Pflügers Archiv*, 331 (2):113-123.

Beda A, Simpson DM, Carvalho NC, Carvalho ARS. 2014. Low-frequency heart rate variability is related to the breath-to-breath variability in the respiratory pattern. *Psychophysiology*, 51 (2):197-205.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. 2003. Depletion of ventromedullary NK-1 receptor-immunoreactive neurons in multiple system atrophy. *Brain*, 126 (10):2183-2190.

- Bender R, Lange S. 2001. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of clinical epidemiology*, 54 (4):343-349.
- Berg D. 2016. Krankheiten der Basalganglien. In: Hacke W, Hrsg. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 589-623.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn B. 2012. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications*, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV. 2017. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13 (05):665-666.
- Birbaumer N-P. 2010. *Biologische Psychologie*. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Boeve BF. 2010. REM sleep behavior disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184 (1):15-54.
- Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, Shepard JW, Silber MH, Ferman TJ, Ahlskog JE, Benarroch EE. 2007. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Medicine*, 8 (1):60-64.
- Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joesse M. 2003. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 299 (5604):256-259.
- Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, Ivnik RJ, Smith GE, McDade E, Christianson TJ, Knopman DS, Tangalos EG, Silber MH, Petersen RC. 2012. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Annals of neurology*, 71 (1):49-56.
- Borbély AA. 1982. A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*.
- Bortz J, Schuster C. 2011. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*. Springer-Verlag, 88-87.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318 (1):121-134.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24 (2):197-211.

Bruin PFCD, Bruin VMSD, Lees AJ, Pride NB. 1993. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 148:1576-1580.

Bryant PA, Trinder J, Curtis N. 2004. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nature Reviews Immunology*, 4 (6):457-467.

Cajochen C. 2009. Schlafregulation. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 13 (2):64-71.

Canisius S, Ploch T, Cabanel N, Kesper K, Möller C, Cassel W. 2011. Ausmaß der Schlafstörung bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. *Pneumologie*, 65 (S 01):P410.

Cartwright R. 2010. Parasomnias due to medications or substances. . In: Thorpy MJ, Plazzi G, Hrsg. *The parasomnias and other sleep-related movement disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 42-53.

Chokroverty S. 2017. *Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects*. Springer.

Choudhary SS, Choudhary SR. 2009. Sleep effects on breathing and respiratory diseases. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 26 (4):117.

Christensen JAE, Jennum P, Koch H, Frandsen R, Zoetmulder M, Arvastson L, Christensen SR, Sorensen HBD. 2016. Sleep stability and transitions in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 127 (1):537-543.

Cicchetti DV. 1994. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological assessment*, 6 (4):284.

Clark LN, Nicolai A, Afridi S, Harris J, Mejia-Santana H, Strug L, Cote LJ, Louis ED, Andrews H, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Mayeux R, Ottman R, Marder K. 2005. Pilot association study of the β -glucocerebrosidase N370S allele and Parkinson's disease in subjects of Jewish ethnicity. *Movement Disorders*, 20 (1):100-103.

Cygan F, Oudiette D, Leclair-Visonneau L, Leu-Semenescu S, Arnulf I. 2010. Night-to-night variability of muscle tone, movements, and vocalizations in patients with REM sleep behavior disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6 (6):551-555.

Dahms C, Guenther A, Schwab M, Schultze T, Nowack S, Hoyer D, Ehrhardt J, Witte OW, Mayer G, Rupperecht S. 2016. Dysautonomia in prodromal alpha-synucleinopathy: peripheral versus central autonomic degeneration. *European Journal of Neurology*, 23 (5):878-890.

Dauvilliers Y, Postuma RB, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Högl B, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher

B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. 2013. Family history of idiopathic REM behavior disorder. *Neurology*, 80 (24):2233.

Dawes G, Fox HE, Leduc B, Liggins G, Richards R. 1972. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *The Journal of physiology*, 220 (1):119-143.

Del Tredici K, Braak H. 2012. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Movement disorders*, 27 (5):597-607.

Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. 2005. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20 (11):1413-1418.

Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, Marshall F, Ravina B, Schifitto G, Siderowf A. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68 (5):384-386.

Doty RL. 2012. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8 (6):329-339.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226 (4681):1441-1443.

Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich C. 1982. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37 (11):840-844.

Elder DE, Campbell AJ, Larsen PD, Galletly D. 2011. Respiratory variability in preterm and term infants: Effect of sleep state, position and age. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 175 (2):234-238.

Ermis U, Krakow K, Voss U. 2010. Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep. *Journal of Sleep Research*, 19 (3):400-406.

Fan J, Upadhye S, Worster A. 2006. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 8 (1):19-20.

Feldman JL, Del Negro CA. 2006. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews Neuroscience*, 7 (3):232-241.

Ferini-Strambi L. 2011. Does idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) really exist? What are the potential markers of neurodegeneration in iRBD? *Sleep medicine*, 12:S43-S49.

Ferini-Strambi L, Franceschi M, Pinto P, Zucconi M, Smirne S. 1992. Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. *Gerontology*, 38 (1-2):92-98.

Foerster F. 2013. Computerprogramme zur Biosignalanalyse. Springer-Verlag.

Frauscher B, von Ellenrieder N, Dubeau F, Gotman J. 2016. EEG desynchronization during phasic REM sleep suppresses interictal epileptic activity in humans. *Epilepsia*, 57 (6):879-888.

Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. 2011. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26 (4):653-658.

García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, Pita Lobo P, Poupon C, Benali H, Arnulf I. 2013. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 136 (7):2120-2129.

Gillin JC, Post R, Wyatt RJ, Goodwin FK, Snyder F, Bunney Jr WE. 1973. REM inhibitory effect of L-DOPA infusion during human sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 35 (2):181-186.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK. 2004. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement Disorders*, 19 (9):1020-1028.

Gomez-Choco M, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. 2007. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13 (6):805-808.

Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. 1988. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *The American review of respiratory disease* 138 (4):874-877.

Gouveris H, Selivanova O, Bausmer U, Goepel B, Mann W. 2010. First-night-effect on polysomnographic respiratory sleep parameters in patients with sleep-disordered breathing and upper airway pathology. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 267 (9):1449-1453.

Granerus AK, Jagenburg R, Nilsson NJ, Svanborg A. 1974. Respiratory disturbance during L-dopa treatment of Parkinson's syndrome. *Acta medica Scandinavica*, 195 (1-6):39-43.

Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. 2001. Normal breathing requires preBötzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nature neuroscience*, 4 (9):927-930.

Greulich W, Schäfer D, Georg W-M, Schläfke ME. 1998. Schlafverhalten bei Patienten mit Morbus Parkinson. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 2 (4):163.

Gutierrez G, Williams J, Alrehaili GA, McLean A, Pirouz R, Amdur R, Jain V, Ahari J, Bawa A, Kimbro S. 2016. Respiratory rate variability in sleeping adults without obstructive sleep apnea. *Physiological reports*, 4 (17):e12949.

Hader C, Sanner B, Rasche K. 2004. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom: Diagnostik. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129 (11):566-569.

Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22 (6):839-842.

Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15 (7):490-494.

Handschu R, Schuh A, Lunkenheimer J. 2018. Morbus Parkinson—Therapie im fortgeschrittenen Stadium. *Geriatric-Report*, 13:40-48.

Happe S, Walther BW. 2009. *Schlafmedizin in der Praxis: die internationale Klassifikation der Schlafstörungen in Fallberichten*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Ecomed Medizin.

Happe S, Klösch G, Lorenzo J, Kunz D, Penzel T, Röschke J, Himanen SL, Gruber G, Zeitlhofer J. 2005. Perception of sleep: Subjective versus objective sleep parameters in patients with Parkinson's disease in comparison with healthy elderly controls. *Journal of Neurology*, 252 (8):936-943.

Hathorn M. 1974. The rate and depth of breathing in new-born infants in different sleep states. *The Journal of physiology*, 243 (1):101-113.

Heidbreder A, Mayer G. 2019. Motorik. In: Peter H, Penzel T, Peter JH, Peter JG, Hrsg. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 1-4.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. 2005. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20 (2):190-199.

Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. 1982. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain research*, 239 (1):81-105.

Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. 2013. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ open*, 3 (9):e002870.

Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. 2016. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 46 (4):292-300.

Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. 1975. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189 (4196):55-58.

Hoehn MM, Yahr MD. 1967. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17 (5):427-442.

Högl B, Stefani A. 2015. REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD). *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19 (4):241-247.

Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meché FG, Stigt J. 1989. Pulmonary function in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52 (3):329-333.

Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. 1984. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *Journal of Applied Physiology*, 56 (1):133-137.

Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. 2017. *Neurologie compact*.

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. 1992. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42 (6):1142-1142.

Hutchison KN, Song Y, Wang L, Malow BA. 2008. Analysis of sleep parameters in patients with obstructive sleep apnea studied in a hospital vs. a hotel-based sleep center. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4 (02):119-122.

Immanuel SA, Pamula Y, Kohler M, Martin J, Kennedy D, Kabir MM, Saint DA, Baumert M. 2012. Respiratory timing and variability during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology*, 113 (10):1635-1642.

Iranzo A, Santamaria J. 1999. Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *The American Journal of Medicine*, 107 (4):390-392.

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. 2009. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep medicine reviews*, 13 (6):385-401.

Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. 2006a. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5 (7):572-577.

Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C, Martínez-Rodríguez JE, Vincent A, Santamaria J. 2006b. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Annals of neurology*, 59 (1):178-181.

Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomeña F, Vilas D, Lladó A, Gaig C, Santamaria J. 2013. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12 (5):443-453.

Jung R, Berger W. 1979. Hans Bergers Entdeckung des Elektrenkephalogramms und seine ersten Befunde 1924–1931. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 227 (4):279-300.

Kalaitzakis M, Gentleman S, Pearce R. 2013. Disturbed sleep in Parkinson's disease: anatomical and pathological correlates. *Neuropathology and applied neurobiology*, 39 (6):644-653.

- Kalia LV, Lang AE. 2015. Parkinson's disease. *The Lancet*, 386 (9996):896-912.
- Kallio M, Suominen K, Haapaniemi T, Sotaniemi K, Myllylä VV, Astafiev S, Tolonen U. 2004. Nocturnal cardiac autonomic regulation in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, 14 (2):119-124.
- Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. 2013. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36 (8):1147-1152.
- Kannarkat GT, Boss JM, Tansey MG. 2013. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3:493-514.
- Kantelhardt JW, Penzel T, Rostig S, Becker HF, Havlin S, Bunde A. 2003. Breathing during REM and non-REM sleep: correlated versus uncorrelated behaviour. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 319:447-457.
- Keyser JD, Vincken W. 1985. L-dopa-induced respiratory disturbance in Parkinson's disease suppressed by tiapride. *Neurology*, 35 (2):235-235.
- Klein C, Hagenah J, Landwehrmeyer B, Munte T, Klockgether T. 2011. The presymptomatic stage of neurodegenerative disorders. *Der Nervenarzt*, 82 (8):994-1001.
- Koch D. 2016. HNO Fragen und Antworten. Springer-Verlag.
- Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T. 2014. Pneumologie: ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag.
- Kohn W, Öztürk R. 2013. Statistik für Ökonomen. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Kotterba S. 2015. Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 86 (6):759-771.
- Kowallik P, Jacobi I, Jirmann A, Meesmann M, Schmidt M, Wirtz H. 2001. Breath-to-breath variability correlates with apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*, 119 (2):451-459.
- Krause KL, Forster HV, Kiner T, Davis SE, Bonis JM, Qian B, Pan LG. 2009. Normal breathing pattern and arterial blood gases in awake and sleeping goats after near total destruction of the presumed pre-Botzinger complex and the surrounding region. *Journal of Applied Physiology*, 106 (2):605-619.
- Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J. 2013. Statistik: eine verständliche Einführung. Springer-Verlag, 217-218.
- Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon J-F, Colombo R, Montplaisir J. 2007. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30 (8):1019-1025.

Lange R, Erbguth F. 2017. Morbus Parkinson im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 50 (6):547-559.

Lange T, Dimitrov S, Born J. 2010. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193 (1):48-59.

Lapierre O, Montplaisir J. 1992. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42 (7):1371-1371.

Larsen R. 2018. *Beatmung: Indikationen - Techniken - Krankheitsbilder*. 6., Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.

Le Bon O, Hoffmann G, Tecco J, Staner L, Nosedà A, Pelc I, Linkowski P. 2000. Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. *Chest*, 118 (2):353-359.

Le Bon O, Minner P, Van Moorsel C, Hoffmann G, Gallego S, Lambrecht L, Pelc I, Linkowski P. 2003. First-night effect in the chronic fatigue syndrome. *Psychiatry research*, 120 (2):191-199.

Lemmer B. 2010. *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. 14., Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Li SX, Wing YK, Lam SP, Zhang J, Yu MWM, Ho CKW, Tsoh J, Mok V. 2010. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Medicine*, 11 (1):43-48.

Lohmann-Hedrich K, Brüggemann N, Hagenah J, Klein C. 2007. Das Parkinson-Syndrom und seine genetischen Ursachen - eine Standortbestimmung. *Aktuelle Neurologie*, 34 (03):151-161.

Lu J. 2006. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441 (7093):589-594.

Mahowald MW, Schenck CH, Cramer Bornemann MA. 2007. Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7 (2):167-172.

Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, Nikolaos SM. 2003. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respiratory medicine*, 97 (10):1151-1157.

Marx C. 2016. *Gesunder Schlaf*. Springer.

Mayer G, Kotterba S. 2004. Parasomnien im Erwachsenenalter. *Deutsches Ärzteblatt International*, 101 (34-35):2323-2328.

McKay LC, Feldman JL. 2008. Unilateral ablation of pre-Bötzinger complex disrupts breathing during sleep but not wakefulness. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178 (1):89-95.

McKay LC, Janczewski WA, Feldman JL. 2005. Sleep-disordered breathing after targeted ablation of preBötzinger complex neurons. *Nature neuroscience*, 8 (9):1142-1144.

McNicholas WT, Rutherford R, Grossman R, Moldofsky H, Zamel N, Phillipson EA. 1983. Abnormal respiratory pattern generation during sleep in patients with autonomic dysfunction. *American Review of Respiratory Disease*, 128 (3):429-433.

Meier-Ewert K, Schulz H. 2013. *Schlaf und Schlafstörungen*. Springer-Verlag, 33-35.

Mendez M, Bianchi AM, Villantieri O, Cerutti S. 2006. Time-varying analysis of the heart rate variability during REM and non REM sleep stages. 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 3576-3579.

Mollenhauer B, Sixel-Döring F, Storch A, Schneider C, Hilker R, Kalbe E. 2013. Früherkennung der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 84 (8):918-926.

Müller T. 2017. Parkinson-Syndrom: Diagnose und Symptome. *Heilberufe*, 69 (11):31-34.

Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. 1982. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clinical neuropharmacology*, 5 (2):183-194.

Neukäter W, Jörg J. 2000. Schlafstörungen bei der Parkinson-Krankheit. *Aktuelle Neurologie*, 27 (05):212-219.

Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. 2012. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry research*, 200 (2-3):795-801.

Nguyen CD, Kim JW, Grunstein RR, Thamrin C, Wang D. 2016. Respiratory variability during sleep in methadone maintenance treatment patients. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12 (4):607.

Oczenski W. 2008. *Atmen-Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik; 53 Tabellen*. Georg Thieme Verlag.

Oerlemans WG, de Weerd AW. 2002. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease: A self-reported, community-based survey. *Sleep medicine*, 3 (2):147-149.

Oertel W, Depboylu C, Krenzer M, Vadasz D, Ries V, Sixel-Döring F, Mayer G. 2014. REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of α -synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy. *Der Nervenarzt*, 85 (1):19-25.

Oevermann J. 2014. *Rekonstruktion des Atmungssignals aus Mehrkanal-EKGs*. Bachelorarbeit Institut für Physik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Ohayon MM, Schenck CH. 2010. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep medicine*, 11 (9):941-946.

Oksenberg A, Gordon C, Arons E, Sazbon L. 2001. Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients. *Sleep*, 24 (6):703-706.

Onofrij M, Luciano A, Thomas A, Iacono D, d'Andreamatteo G. 2003. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology*, 60 (1):113-115.

Orem J, Netick A, Dement WC. 1977. Breathing during sleep and wakefulness in the cat. *Respiration physiology*, 30 (3):265-289.

Oudiette D, Dodet P, Ledard N, Artru E, Rachidi I, Similowski T, Arnulf I. 2018. REM sleep respiratory behaviours match mental content in narcoleptic lucid dreamers. *Scientific Reports*, 8 (1):2636.

Palma J-A, Urrestarazu E, Alegre M, Pastor MA, Valencia M, Artieda J, Iriarte J. 2013. Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 124 (6):1163-1168.

Parish JM. 2007. Violent dreaming and antidepressant drugs: or how paroxetine made me dream that I was fighting Saddam Hussein. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3 (5):529-531.

Parkinson J. 2002. An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14 (2):223-236.

Pearce RKB, Hawkes CH, Daniel SE. 1995. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 10 (3):283-287.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. 2013. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*, 177 (9):1006-1014.

Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert Pv. 2013. *Schlaf—Atmung—Kreislauf*. Springer-Verlag.

Phillipson E, Kozar L, Rebeck A, Murphy E. 1977. Ventilatory and waking responses to CO₂ in sleeping dogs. *American Review of Respiratory Disease*, 115 (2):251-259.

Phillipson EA. 1977. Regulation of breathing during sleep. *American Review of Respiratory Disease*, 115 (S):217-224.

Phillipson EA. 1978a. Control of breathing during sleep. *American Review of Respiratory Disease*, 118 (5):909-939.

Phillipson EA. 1978b. Respiratory adaptations in sleep. *Annual review of Physiology*, 40 (1):133-156.

Phillipson EA, Bowes G. 2011. Control of Breathing During Sleep. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.

Phillipson EA, Murphy E, Kozar LF. 1976. Regulation of respiration in sleeping dogs. *Journal of applied physiology*, 40 (5):688-693.

Phillipson EA, Sullivan CE, Read D, Murphy E, Kozar LF. 1978. Ventilatory and waking responses to hypoxia in sleeping dogs. *Journal of Applied Physiology*, 44 (4):512-520.

Pollmächer T, Lauer C. 1992. Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. In: Berger M, Hrsg. *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1-44.

Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56 (2):173-181.

Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig C, Fernández-Arcos A, Vilas D, Valldeoriola F, Compta Y, Fernández-Santiago R, Fernández M, Bayés A. 2015. Sleep disorders in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 mutation carriers. *PLoS One*, 10 (7).

Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Fantini M, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. 2009. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72 (15):1296-1300.

Postuma RB. 2014. Prodromal Parkinson's disease – Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20:S1-S4.

Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. 2010a. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74 (3):239.

Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. 2010b. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 25 (14):2304-2310.

Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. 2011. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 69 (5):811-818.

Postuma RB, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Marchand DG, Montplaisir JY. 2015a. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84 (11):1104-1113.

Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. 2012a. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27 (5):617-626.

Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Dauvilliers Y, Ju YE. 2015b. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Annals of neurology*, 77 (5):830-839.

Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, Dauvilliers Y, Oertel W, Iranzo A, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Hogl B, Manni R, Miyamoto T, Mayer G, Stiasny-Kolster K, Puligheddu M, Ju Y, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Fantini ML, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Cochen De Cock V, Wolfson C. 2012b. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder. A multicenter case-control study, 79 (5):428-434.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. 2014. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, 29 (13):1583-1590.

Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. 2002. Circadian heart rate variability in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 249 (11):1535-1540.

Pyatigorskaya N, Mongin M, Valabregue R, Yahia-Cherif L, Ewencyk C, Poupon C, Debellemanniere E, Vidailhet M, Arnulf I, Lehericy S. 2016. Medulla oblongata damage and cardiac autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Neurology*, 87 (24):2540-2545.

Rawson NE. 2006. Olfactory loss in aging. *Science of aging knowledge environment*, 2006 (5):pe6.

Rechtschaffen A, Kales A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 1968. Bethesda, MD: US National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network.

Reichmann H. 2017. Diagnose und Therapie des Parkinsonsyndroms. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 159 (1):63-72.

Respondek G, Decker S, Steinmeyer L, Oertel WH, Höglinger GU. 2010. Differenzialdiagnosen der Parkinson-Krankheit: aktuelle Konsensuskriterien und Ausblicke. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 78 (S 01):S8-S15.

Riedel BW, Winfield CF, Lichstein KL. 2001. First night effect and reverse first night effect in older adults with primary insomnia: does anxiety play a role? *Sleep medicine*, 2 (2):125-133.

Riemann D, Kühnel A, Freyer T, Hornyak M, Voderholzer U. 2005. Schlaf, Depression und insomnische Beschwerden. *Verhaltenstherapie*, 15 (4):234-243.

Riemer B, Rados M. 2019. Autonome Biomarker bei Parkinson und Multisystematrophie. *psychopraxis neuropraxis*, 22 (4):171-175.

Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, Ross GW, Strickland D, Van Den Eeden SK, Gorell J. 2007. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64 (7):990-997.

Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 63 (2):167-173.

Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung K-H, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD. 2000. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *Jama*, 283 (20):2674-2679.

Rostig S, Kantelhardt JW, Penzel T, Cassel W, Peter JH, Vogelmeier C, Becker HF, Jerrentrup A. 2005. Nonrandom variability of respiration during sleep in healthy humans. *Sleep*, 28 (4):411-417.

Rupprecht S, Walther B, Gudziol H, Steenbeck J, Freesmeyer M, Witte OW, Günther A, Schwab M. 2013. Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 14 (11):1064-1070.

Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. 2013. Factors associated with the effect of pramipexole on symptoms of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19 (2):153-157.

Sateia MJ. 2014. International classification of sleep disorders. *Chest*, 146 (5):1387-1394.

Sauvageot N, Vaillant M, Diederich NJ. 2011. Reduced sympathetically driven heart rate variability during sleep in Parkinson's disease: A case-control polysomnography-based study. *Movement disorders*, 26 (2):234-240.

Schäfer D. 2001. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Art und Behandlungsansätze. *Somnologie*, 5 (3):103-114.

Schäfer T, Schläfke ME. 1997. Zusammenspiel von Schlaf und Atmung: Untersuchungen zur Atmungsregulation im Schlaf. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 1 (1):21-26.

Schäuble B, Mathis J, Hess CW. 2005. Neurobiologie des Schlafes. *Epileptologie* 22:135-142.

Schenck C, Montplaisir J, Frauscher B, Hogl B, Gagnon J-F, Postuma R, Sonka K, Jennum P, Partinen M, Arnulf I. 2013a. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy—a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep medicine*, 14 (8):795-806.

Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. 2013b. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*, 14 (8):744-748.

Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. 1986. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9 (2):293-308.

- Schiefer J. 2018. Schlaf und Epilepsie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31 (1):12-21.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2011. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer-Verlag.
- Schrempf W, Reichmann H. 2017. Schlafstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 19 (2):38-49.
- Schröger E. 2010. *Biologische Psychologie*. Springer, 41.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. 2017. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34:70-81.
- Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. 2012. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Movement Disorders*, 27 (6):716-719.
- Siassi B, Hodgman JE, Cabal L, Hon EH. 1979. Cardiac and respiratory activity in relation to gestation and sleep states in newborn infants. *Pediatric Research*, 13 (10):1163-1166.
- Siclari F, LaRocque JJ, Postle BR, Tononi G. 2013. Assessing sleep consciousness within subjects using a serial awakening paradigm. *Frontiers in Psychology*, 4:542.
- Siegel JM, McGinty DJ. 1977. Pontine reticular formation neurons: relationship of discharge to motor activity. *Science*, 196 (4290):678-680.
- Silber M. 1996. REM sleep behavior disorder associated with barbiturate withdrawal. *Journal of Sleep Research* 25:371.
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. 2020. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36 (1):1-12.
- Sixel-Döring F, Muntean ML. 2016. Die REM-Schlafverhaltensstörung bei neurodegenerativen Erkrankungen. *Klinische Neurophysiologie*, 47 (03):125-130.
- Sixel-Döring F, Schweitzer M, Mollenhauer B, Trenkwalder C. 2011. Intraindividual variability of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a comparative assessment using a new REM sleep behavior disorder severity scale (RBDSS) for clinical routine. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 7 (1):75.
- Spira AP, Chen-Edinboro LP, Wu MN, Yaffe K. 2014. Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Current opinion in psychiatry*, 27 (6):478-483.
- Spreng LF, Johnson LC, Lubin A. 1968. Autonomic correlates of eye movement bursts during stage REM sleep. *Psychophysiology*, 4 (3):311-323.

Steinberg R, Weeß H-G, Landwehr R. 2010. Schlafmedizin Grundlagen und Praxis. 2. Aufl.: UNI-MED-Verlag.

Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. 2004. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128 (1):126-137.

Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. 2007. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Movement disorders*, 22 (16):2386-2393.

Stuck B. 2018. Praxis der Schlafmedizin: Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern. 3., Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.

Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Stuck BA, Weea H-Gn. 2009. Praxis der Schlafmedizin. Springer.

Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner W. 2006. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66 (7):976-982.

Sullivan CE, Kozar LF, Murphy E, Phillipson EA. 1978. Primary role of respiratory afferents in sustaining breathing rhythm. *Journal of Applied Physiology*, 45 (1):11-17.

Sung VW, Nicholas AP. 2013. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurologic Clinics*, 31 (3, Supplement):S1-S16.

Sunwoo J-S, Cha KS, Byun J-I, Kim T-J, Jun J-S, Lim J-A, Lee S-T, Jung K-H, Park K-I, Chu K. 2019. Abnormal activation of motor cortical network during phasic REM sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 42 (2):zsy227.

Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. 1981. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *Journal of Applied Physiology*, 51 (3):557-564.

Thach B, Abroms I, Frantz I. 1977. REM sleep breathing pattern without intercostal muscle influence. *Federation Proceedings*, 36:445.

Thümler R. 2013. Morbus Parkinson: ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer-Verlag.

Ulmer WT. 2001. Die Lungenfunktion: Methodik und klinische Anwendung; mit 23 Tabellen. Thieme.

Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, Carrillo O, Frenette E, Sullivan SS, Goldman SM, Tanner CM, Langston JW. 2010. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Movement disorders*, 25 (14):2296-2303.

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG. 2004. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304 (5674):1158-1160.

Vertes RP. 1977. Selective firing of rat pontine gigantocellular neurons during movement and REM sleep. *Brain Research*, 146 (128):146-152

Vincken WG, Darauay CM, Cosio MG. 1989. Reversibility of upper airway obstruction after levodopa therapy in Parkinson's disease. *Chest*, 96 (1):210-212.

Virchow JC. 2004. *Handbuch Schlafmedizin*. 3. Aufl. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Feistle.

Weeß H-G, Landwehr R. 2009. *Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. Psychotherapie im Dialog - Traum und Schlaf*, 10 (02):101-106.

Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmächer T, Czeisler M. 2007. Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. *European Journal of Neuroscience*, 25 (3):863-871.

Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. 2015. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30 (2):121-127.

Weiß C. 2018. ROC-Analysen. *Notfall + Rettungsmedizin*, 21 (8):704-706.

Wellach I. 2015. *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*. Georg Thieme Verlag.

Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C. 2000. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.

Wing YK, Lam SP, Li SX, Yu MW, Fong SY, Tsoh JM, Ho CK, Lam VK. 2008. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79 (12):1415-1416.

Winkelman JW, James L. 2004. Serotonergic Antidepressants are Associated with REM Sleep Without Atonia. *Sleep*, 27 (2):317-321.

Winterholler M. 2016. *Schlafmedizin bei Neurodegenerativen Erkrankungen. Das Neurophysiologie-Labor*, 38 (3):117-126.

Xi Z, Luning W. 2009. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep medicine*, 10 (1):143-146.

Yacoubian TA, Standaert DG. 2009. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-Molecular basis of disease*, 1792 (7):676-687.

Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Adami H-O, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. 2014. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, 138 (2):269-275.

Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. 2017. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Der Nervenarzt*, 88 (4):356-364.

Zambelis T, Paparrigopoulos T, Soldatos C. 2002. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72 (6):821-822.

Zhang J, Lam SP, Ho CKW, Li AM, Tsoh J, Mok V, Wing YK. 2008. Diagnosis of REM sleep behavior disorder by video-polysomnographic study: is one night enough? *Sleep*, 31 (8):1179-1185.

Zhang L-Y, Liu W-Y, Kang W-Y, Yang Q, Wang X-Y, Ding J-Q, Chen S-D, Liu J. 2016. Association of rapid eye movement sleep behavior disorder with sleep-disordered breathing in Parkinson's disease. *Sleep medicine*, 20:110-115.

Zhang X, Sun X, Wang J, Tang L, Xie A. 2017. Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurological Sciences*, 38 (1):163-170.

Zupnick HM, Brown LK, Miller A, Moros DA. 1990. Respiratory dysfunction due to L-Dopa therapy for parkinsonism: Diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *The American Journal of Medicine*, 89 (1):109-114.

Zwiener U, Hoyer D, Wicher C, Hardraht H. 2002. Autonome Funktionen beim Gesunden
Autonome Steuerung von Herzkreislauf- und Lungenfunktion und deren Koordination. *Der Internist*, 43 (9):1041-1054.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien der RBD nach ICSD-3 aus (Sixel-Döring und Muntean 2016).	19
Tab. 2: Die RBD-Schweregradskala (RBD-SS). Aus (Sixel-Döring und Muntean 2016).	20
Tab. 3: Modifizierte H&Y-Skala zur Erfassung der PS-Erkrankungsschwere. Angelehnt an (Hoehn und Yahr 1967).	24
Tab. 4: Demographische Daten der Studienprobanden.	44
Tab. 5: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test von Geschlecht, Alter und BMI (AA).	44
Tab. 6: Deskriptive Statistik und K.-W.-Test der Schlafparameter (AA).	45
Tab. 7: Deskriptive Darstellung der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI (AA).	45
Tab. 8: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test der Atemparameter AF, AHI, AI und ArI (AA).	46
Tab. 9: Deskriptive Statistik des MW_AZI [s].	48
Tab. 10: Friedman-Test des MW_AZI [s] zwischen den Schlafstadien (AA).	48
Tab. 11: K.-W.-Test des MW_AZI [s] (AA, ZA, OA).	49
Tab. 12: Deskriptive Darstellung der SD_AZI [s].	50
Tab. 13: Friedman-Test der SD_AZI [s] zwischen den Schlafstadien (AA).	51
Tab. 14: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test der SD_AZI [s] (AA).	51
Tab. 15: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test der SD_AZI [s] (ZA).	52
Tab. 16: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test der SD_AZI [s] (OA).	53
Tab. 17: Deskriptive Darstellung des VarK_AZI (AA, ZA, OA).	55
Tab. 18: Friedman-Test des VarK_AZI zwischen den Schlafstadien (AA).	55
Tab. 19: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test des VarK_AZI (AA).	56
Tab. 20: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test des VarK_AZI (ZA).	57
Tab. 21: K.-W.-Test und <i>U</i> -Test des VarK_AZI (OA).	58
Tab. 22: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen SD_AZI [s] bzw. VarK_AZI und Alter sowie BMI.	59
Tab. 23: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen SD_AZI [s] bzw. VarK_AZI und PS-Erkrankungsstadium (H&Y) sowie -dauer.	60
Tab. 24: ROC-Kurvenanalyse des VarK_AZI in den signifikant getesteten Schlafstadien (<i>U</i> -Test).	61
Tab. 25: ICC der AZI in den drei Atemkanalsignalmessungen.	66

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modell der Schlafregulation nach <i>Borbély</i> . C = zirkadianer Prozess C, S = homöostatischer Prozess S, gepunktete Linie = Verlauf von S, wenn eine Nacht nicht geschlafen wurde, Einschlafen dann verzögert. Aus (Stuck 2018).....	9
Abb. 2: Pathophysiologie der RBD aus (Boeve 2010). Gepunktete Linie = direkter Weg, gestrichelte Linie = indirekter Weg. eVLOP = erweiterter Teil des ventrolateralen präoptischen Nukleus, LC = Locus coeruleus, LDTN = laterodorsaler tegmentaler Nukleus, LPT = laterales pontines Tegmentum, MCRF = magnozellige retikuläre Formation, PC = Prä-Coeruleus Region, PPN = pedunkulopontiner Nukleus, RN = Raphe-Kern, SLD = sublaterodorsaler Nukleus, vIPAG = ventrolateraler Teil des periaquäduktalen Grau.	17
Abb. 3: Funktionseinschränkungen bei Parkinsonerkrankung. Aufteilung in Prodromalstadium (links) und Zeit nach Parkinsondiagnose (rechts). EDS = excessive daytime sleepiness, MCI = mild cognitive impairment. Aus (Kalia und Lang 2015).....	23
Abb. 4: DOMINO: Marker 41 und 42 (rot eingekreist) markieren die EOG-Ausschläge innerhalb einer phasischen REM-Schlafsequenz.....	34
Abb. 5: DOMINO: Technisches Artefakt während des Aufwachens (W).	34
Abb. 6: LabVIEW: schwarzer Balken = pREM-Schlaf, Nullstellen = grün umrandet.....	36
Abb. 7: LabVIEW: 1) abdominelles Atemsignal 2) thorakales Atemsignal 3) nasale Atemmessung, Inspirationsphase = rot, Expirationsphase = blau, Nullstellen = grün umrandet.	37
Abb. 8: LabVIEW: Die Flag (roter Balken) markiert die Unterbrechung der Atemsignalaufzeichnung.....	38
Abb. 9: LabVIEW: gelöschte Nullstellen (rot eingekreist) aufgrund technischer Artefakte...	39
Abb. 10: LabVIEW: Seufzer zwischen blauer und grüner Markierung in abdominaler Atemkurve.....	39
Abb. 11: LabVIEW: Wechsel von N1 zu W, EEG-Arousal zwischen blauer und grüner Markierung.....	40
Abb. 12: DOMINO: Apnoe im Stadium N1, Oszillationen um Nulllinie spiegeln fortgeleitete Herzaktionen wider (vgl. EKG).....	41
Abb. 13: LabVIEW Korrelat zu Abb. 12: gelöschte Nullstellen = rot eingekreist, bleibende Nullstellen = grün eingekreist.....	41
Abb. 14: DOMINO: Obstruktive Apnoe (blau markiert) im nasalen Atemkanal während REM-Schlaf.	42
Abb. 15: LabVIEW Korrelat zu Abb. 14: Flag (roter Balken) während obstruktiver Apnoe.	42

Abb. 16: Box-Plot: AHI und obstruktiver AI in den Studiengruppen.	46
Abb. 17: Box-Plot: ArI und respir. ArI in den Studiengruppen.....	47
Abb. 18: Box-Plot: SD_AZI [s] (AA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).	52
Abb. 19: Box-Plot: SD_AZI [s] (ZA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).	53
Abb. 20: Box-Plot: SD_AZI [s] (OA) in den signifikant unterschiedlichen Schlafstadien (K.-W.-Test).	54
Abb. 21: Box-Plot: VarK_AZI (AA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).	57
Abb. 22: Box-Plot: VarK_AZI (ZA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).	58
Abb. 23: Box-Plot: VarK_AZI (OA) in den signifikant unterschiedlichen Stadien (K.-W.-Test).	59
Abb. 24: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (<i>U</i> -Test) unter Beibehaltung aller Apnoen (AA).	62
Abb. 25: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (<i>U</i> -Test) nach Exklusion obstruktiver und gemischter Apnoen (ZA).	62
Abb. 26: ROC-Kurve: Diskrimination von K- und PS-Probanden durch VarK_AZI in den signifikanten unterschiedlichen Schlafstadien (<i>U</i> -Test) nach Deletion aller Apnoen (OA)...	63

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen größten Dank aussprechen. Ohne die vielfältig erfahrene Hilfe zahlreicher Personen hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können.

Zunächst gilt mein ausdrücklicher Dank gleichermaßen meinem Betreuer Herrn apl. Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol und meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Thomas Bitter für die exzellente Betreuung, stetige Erreichbarkeit und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Die hervorragende Betreuung meiner Dissertation empfinde ich als außergewöhnlich und ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich dafür bedanken.

Außerdem möchte ich mich außerordentlich bei Herrn Dr. med. Sven Rupprecht bedanken, der mich im gesamten Arbeitsprozess betreut und fortlaufend mit produktiven, fachlich hochkompetenten Anregungen begleitet hat. Zusätzlich danke ich ihm herzlichst für die freundliche Bereitstellung der verblindeten Patientendaten, ohne die diese Dissertation nicht zu verwirklichen gewesen wäre.

Für die technische Unterstützung über Programmierung, Bereitstellung und Einführung in das LabVIEW Programm „Atemstadium_64_sw“ möchte ich Herrn Dr.-Ing. Holger Lehnich meinen tiefen Dank aussprechen.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. pol. Thomas Lehmann bedanken, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung stets Beistand leistete.

Des Weiteren möchte ich gegenüber Herrn Torsten Schultze meinen Dank äußern, der mich geduldig in die DOMINO Software eingearbeitet hat und mir bei der praktischen Datenauswertung im Schlaflabor stetig mit Rat und Tat zu Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden vor allem meiner Mutter, die meine Arbeit von Beginn an mit großem Engagement unterstützt hat. Ihr möchte ich für ihre Geduld, ermutigenden Zusprüche und liebevolle Zuwendung während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation herzlich danken.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr apl. Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol,

Herr PD Dr. med. habil. Thomas Bitter,

Herr Dr. med. Sven Rupprecht,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Franziska Zimmer