

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Das RLS in der älteren Bevölkerung -
Auswertung der Daten der TREND-Studie in Bezug auf
RLS und dessen Zusammenhang zu TCS-Befunden
und Prodromalmarkern für Morbus Parkinson**

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

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

vorgelegt von

**Heine, Eva-Maria
geb. Strohmeier**

2018

Dekan: Professor Dr. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. Wildgruber

Tag der Disputation: 22.03.2018

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Restless Legs Syndrom.....	8
1.1.1 Epidemiologie und Genetik.....	8
1.1.2 Klinik und Komorbidität.....	9
1.1.3 Diagnosestellung.....	11
1.1.4 Bildgebung bei RLS.....	13
1.1.5 Erkrankungsformen	14
1.1.6 Ätiologie und Pathophysiologie des primären RLS.....	16
1.1.6.1 Rolle des Dopaminstoffwechsels	17
1.1.6.2 Rolle des Eisenstoffwechsels	18
1.1.6.3 Eisen-Dopamin-Hypothese.....	19
1.1.6.4 Rolle der Opioide	20
1.1.6.5 Anatomische Lokalisation	20
1.1.7 Differentialdiagnosen.....	21
1.1.8 Therapie	21
1.2 Fragestellung.....	25
2. Teilnehmer und Methoden	26
2.1 Teilnehmer	26
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.1.2 Aufklärung und Einverständnis.....	27
2.1.3 Fallzahl.....	27
2.1.4 Studienablauf TREND	28
2.2 Methoden	30
2.2.1 Diagnose des RLS	30
2.2.2 Lifetime depression	31
2.2.3 Beck Depression Inventory - I (BDI-I).....	32
2.2.4 Polyneuropathie (PNP).....	33
2.2.5 Hyposmie	33

2.2.6	Transkranielle Sonographie (TCS)	34
2.2.7	Diagnosestellung einer Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour- Disorder (RBD).....	37
2.2.8	Prodromalmarker der Parkinson-Erkrankung	37
2.2.9	Statistische Auswertung	38
3.	Ergebnisse.....	39
3.1	Demographische und klinische Daten im Vergleich „RLS“ versus „Gesund“	40
3.2	TCS-Daten im Vergleich „RLS“ versus „Gesund“	43
3.3	Demographische und klinische Daten im Vergleich „RLS mit RBD“ versus „RLS ohne RBD“	44
3.4	TCS-Daten im Vergleich „RLS mit RBD“ versus „RLS ohne RBD“	45
3.5	Daten zu Prodromalmarkern für Parkinson bei Probanden mit RLS..	46
3.6	Gesamtdaten der Studie.....	48
4.	Diskussion	50
4.1	Beurteilung der demographischen und epidemiologischen Daten.....	50
4.2	Beurteilung von lifetime depression/BDI in Bezug auf RLS	51
4.3	Beurteilung der erhobenen Daten in Bezug auf RLS im Zusammenhang mit Hyposmie und RBD.....	54
4.4	Beurteilung eines Zusammenhanges von RLS und RBD	54
4.5	Beurteilung des Zusammenhanges von RLS und TCS-Befund.....	57
4.6	Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges von RLS und Morbus Parkinson.....	60
4.7	Limitationen.....	62
4.8	Abschließende Beurteilung und Perspektive	63
5.	Zusammenfassung	64
6.	Literaturverzeichnis.....	66
7.	Beitrag der Promovendin	81

8. Anhang – Fragebögen	82
8.1 Tabellenverzeichnis.....	82
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	82
8.3 RBDSQ	83
8.4 Beck Depression Inventory (BDI)	85
8.5 Anamnestischer Fragebogen TREND	90
8.6 Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

ADS-L:	Allgemeine Depressionsskala
BDI-I:	Beck-Depression-Inventory-I
BDI:	Beck-Depression-Inventory
CERAD-NP:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychologische Testbatterie
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
ET:	Essentieller Tremor
fMRI:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTMT:	Mitochondriales Ferritin
GDS:	Geriatrische Depressionsskala
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD:	International Classification of Sleep Disorders
IRLS:	Restless Legs Rating Scale
MDI:	Major Depression Inventory
MRT:	Magnetresonanztomographie
MSQ:	Mayo Sleep Questionnaire
PET:	Positronenemissionstomographie
PLM:	Periodic Limb Movements
PLMD:	Periodic Limb Movement Disorder
PNP:	Polyneuropathie
pRBD:	probable RBD
PRIPS:	Prospective Validation of Risk Markers for the Development of Idiopathic Parkinson's Disease
RBD:	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
RBDSQ:	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
RLS-DI:	Restless-Legs-Syndrom-Diagnose-Index

RLS:	Restless Legs Syndrome
SN:	Substantia nigra
SN plus:	Hyperechogenität der Substantia nigra
SPECT:	Single-Photon-Emission-Computertomographie
SSNRI:	Selektive-Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SSRI:	Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TCS:	Transcranial Sonography/transkranielle Sonographie
TDI-Wert:	Threshold-Discrimination-Identification-Wert
TREND:	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration

1. Einleitung

1.1 Restless Legs Syndrom

Bereits im 17. Jahrhundert wurde die heute als Restless Legs Syndrom (RLS) bekannte Erkrankung erstmals durch Willis als eine Symptomatik beschrieben, bei der es den Betroffenen nicht möglich ist zu schlafen, da sie sich auf Grund von „plötzlichen Sehnenkontraktionen (leapings and contractions of the tendons)“ ständig bewegen müssen. Nachdem es längere Zeit kein Gegenstand wissenschaftlicher Beurteilung war, führte Wittmaack Ende des 19. Jahrhunderts das Syndrom wieder in die Medizin ein und zwar als „anxietas tibiaram“, ein Terminus, der die Sorge der Betroffenen vor den Beschwerden beschreibt und das Syndrom als psychiatrische Erkrankung einordnet. Große Akzeptanz fand die Einführung des Begriffes RLS durch Karl-Axel Ekbom in der Mitte des letzten Jahrhunderts. In seinen Publikationen wurden die Symptome erstmals ausführlich und genau beschrieben (Allen and Earley, 2001).

1.1.1 Epidemiologie und Genetik

Die Prävalenz des RLS der westlichen Bevölkerung beträgt zwischen 5 und 15%. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, ebenso nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit dem Alter zu (Hening et al., 2007, Ekbom and Ulfberg, 2009, Ohayon et al., 2012).

Jedoch können auch Kinder schon betroffen sein, wobei die Symptome häufig verkannt werden (Picchiatti et al., 2007). Viele betroffene Erwachsene berichten, dass der Symptombeginn bereits in der Kindheit oder Jugendzeit lag (Walters et al., 1996).

Eine sichere Angabe der Prävalenz ist nicht möglich, da die verwendeten Fragebögen einen zu kleinen positiven prädiktiven Wert (58%) hatten (Salas et al., 2010). Das vermehrte Auftreten des RLS bei Frauen hat einen direkten Zusammenhang mit der Anzahl ihrer Schwangerschaften; so sind Frauen mit drei oder mehr Schwangerschaften deutlich häufiger betroffen als Frauen, die kein Kind geboren haben (Trenkwalder et al., 2009). In Südosteuropa und

Asien ist die Anzahl der Betroffenen deutlich geringer als in Westeuropa oder Nordamerika (Ekbom and Ulfberg, 2009, Trenkwalder et al., 2009).

50-60% der Patienten berichten von einer positiven Familienanamnese (Ekbom and Ulfberg, 2009, Trenkwalder et al., 2009, Salas et al., 2010). Es wird von einem autosomal-dominanten Erbgang mit hoher, jedoch nicht vollständiger Penetranz ausgegangen. Auch die Möglichkeit der Antizipation wurde schon anhand von mehreren großen Stammbäumen beschrieben. Die Unterschiede in Penetranz und Antizipation in den verschiedenen Familien lassen Heterozygotie vermuten (Ekbom and Ulfberg, 2009). In verschiedenen Familienstudien wurden folgende Chromosomen gefunden, die vermutlich in Zusammenhang mit dem RLS stehen: 12q (RLS 1), 14q (RLS 2), 9p (RLS 3), 20p (RLS 4), 2q (RLS 5) (Ekbom and Ulfberg, 2009, Trenkwalder et al., 2009). Außerdem finden sich auch auf 6p, 2p und 15q Genloci, die in Verbindung mit den „unruhigen Beinen“ gebracht werden. MEIS1 auf Chromosom 2p gilt unter diesen Genen als das am stärksten mit dem RLS assoziierte (Ekbom and Ulfberg, 2009). Weitere mit dem RLS verknüpfte Gene sind BTBD9 auf Chromosom 6p, MAP2K5 und LBXCOR1 auf Chromosom 15q, und PTPRD auf Chromosom 9 (Stefansson et al., 2007, Winkelmann et al., 2007, Schormair et al., 2008, Ekbom and Ulfberg, 2009, Trenkwalder et al., 2009).

1.1.2 Klinik und Komorbidität

Beim RLS handelt es sich um ein komplexes Syndrom mit sensorischen und motorischen Komponenten, das einer zirkadianen Rhythmik unterliegt und Auswirkung auf den Schlaf, den Alltag und die Lebensqualität hat. Es kommt zu einer Sensibilitätsstörung (Dysästhesie/Parästhesie) besonders der unteren Extremität und in der Folge zu einem Drang, die Beine zu bewegen oder zu berühren, was die Missempfindungen meist lindert. Diese Symptome treten bevorzugt in Ruhe und gegen Abend oder nachts auf und bessern sich oder enden mit den ersten Bewegungen, wie Strecken, Dehnen oder Herumlaufen, zumindest so lange die Bewegung anhält (Yee et al., 2009, AWMF, 2012, Merlino and Gigli, 2012). Diese genannten Beschwerden sind charakteristisch und stellen die Diagnosekriterien dar, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Neben der unteren Extremität können auch Arme, Schultern oder die Hüfte betroffen sein. Auf Grund der Missempfindungen und des ständigen Bewegungsdranges ist ein erholsamer Schlaf kaum möglich; besonders das Einschlafen fällt den Patienten schwer und ist oft erst in den frühen Morgenstunden möglich.

Vielen Patienten ist es nicht möglich, ihre Beschwerden zu beschreiben, weshalb ein gezieltes Abfragen der Symptome zur diagnostischen Abklärung wichtig ist. Des Weiteren bringen die Patienten ihre Leiden oft nicht in Zusammenhang mit ihrer Krankheit (AWMF, 2012).

Beim RLS besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Panikstörungen, allgemeine Angststörungen, schwere Depressionen und Dysthymien, die häufig erst nach Auftreten der ersten Symptome des RLS bemerkt werden (Winkelmann et al., 2005, Lee et al., 2008). Diese Symptome scheinen auch gegenüber Patienten mit anderen somatischen Störungen erhöht; es kann jedoch momentan noch nicht geklärt werden, ob dies an den gravierenden Schlafstörungen liegt, durch die Medikation der Patienten verursacht ist oder ob psychische Störungen generell als Kofaktor der Erkrankung zu sehen sind (Godau et al., 2010). In diesem Zusammenhang wird auch eine genetische Ursache der begleitenden psychiatrischen Symptome diskutiert (Winkelmann et al., 2005). Sehr wahrscheinlich tragen all diese Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß bei den individuellen Patienten zu den genannten Symptomen bei.

Patienten mit RLS leiden außerdem häufig (80-90%) an Periodic Limb Movements (PLM). Dies sind unwillkürlich einsetzende, rasche Bewegungen der Extremitäten, insbesondere der Beine, die während des Schlafs oder auch in wachem Zustand auftreten können und den Patienten wie Zuckungen vorkommen. Im Falle des alleinigen Erscheinens der zuvor genannten Beschwerden wird dies als Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) bezeichnet (Montplaisir et al., 1997, Merlino and Gigli, 2012).

Alle oben genannten affektiven Störungen haben wie der Schweregrad des RLS einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen (Happe et al., 2009, Godau et al., 2010).

1.1.3 Diagnosestellung

Die Diagnose des RLS wird rein klinisch gestellt. Deshalb ist eine genaue Anamnese bedeutsam (AWMF, 2012). Zur Diagnosesicherung sind folgende vier Kriterien zu erfüllen:

- 1) Ein Drang, die Beine zu bewegen; normalerweise verbunden oder verursacht durch eine unangenehme Wahrnehmung in den Beinen (seltener auch in Armen und Rumpf).
- 2) Der Bewegungsdrang oder die Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich in Ruhe oder bei Inaktivität wie zum Beispiel beim Liegen oder Sitzen.
- 3) Der Bewegungsdrang oder die Missempfindungen enden oder bessern sich durch Bewegung, wie Gehen oder Dehnen, zumindest solange die Bewegung anhält.
- 4) Der Bewegungsdrang oder die Missempfindungen sind abends und nachts schlimmer als tagsüber oder erscheinen nur abends bzw. nachts.

Zur Diagnosestellung müssen alle vier aufgeführten Kriterien vorhanden sein (Allen et al., 2003). Alle Kriterien sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Weitere unterstützende Kriterien und assoziierte Merkmale sind eine positive Familienanamnese, eine Besserung durch Levodopa-Therapie, ein Nachweis von PLM, eine unauffällige neurologische Untersuchung bei der idiopathischen Form, Schlafstörungen und die genaue Medikamentenanamnese sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung zum Ausschluss von sekundären Ursachen (siehe auch Abb. 1) (Trenkwalder et al., 2009). (Siehe 1.1.5 Erkrankungsformen)

Zusätzlich sollten auch Laboruntersuchungen zum Ausschluss sekundärer Ursachen (siehe 1.1.5 Erkrankungsformen) durchgeführt werden.

Zur besseren Diagnosestellung kann der Restless-Legs-Syndrome-Diagnose-Index (RLS-DI) verwendet werden. Er gewichtet diagnostische Kriterien nach ihrer klinischen Relevanz und ermöglicht eine Zuordnung der Diagnosewahrscheinlichkeit (Walters et al., 2014). Wird der RLS-DI von Experten verwendet, liegt die Sensitivität bei 93% und die Spezifität bei 99% (Benes and Kohnen, 2009).

Tab. 1: Diagnosekriterien des Restless Legs Syndroms in Anlehnung an Allen et al. (Allen et al., 2003)

	Essentielle diagnostische Kriterien	Beschreibung
1.	Drang, die Beine zu bewegen; meist zusammen mit unangenehmen Missempfindungen	<ul style="list-style-type: none"> - Bewegungsart ist willkürlich - Oft stereotyper Ablauf - Initiierung der Bewegung unwillkürlich = Art Zwang
2.	Verstärkung oder Beginn in Ruhe/bei Inaktivität	<ul style="list-style-type: none"> - Still Sitzen oder Liegen - Auch im Theater oder Kino - Bei Konzentration oder Anspannung in Ruhe (Krimi, Schachspiel) keine oder weniger Störung durch Sensationen in den Beinen
3.	Beendigung oder Besserung der Sensationen durch Bewegung	<ul style="list-style-type: none"> - Besonders Aufstehen und Gehen sind hilfreich - Andere Möglichkeiten: kalte Dusche, massieren, dehnen
4.	Zirkadianer Rhythmus (= Verschlimmerung gegen Abend oder nachts)	<ul style="list-style-type: none"> - Wichtig zur Unterscheidung von Neuroleptika-induzierter Akathisie oder Polyneuropathie - Beschwerden kommen nur abends oder werden dann schlimmer - Sich Niederlegen als Auslöser - Folge: in 90% Ein- und Durchschlafstörungen

Um eine Einschätzung des Schweregrades des RLS zu erhalten, wurde 2002 von der International Restless Legs Syndrome Study Group die Restless Legs Rating Scale (IRLS) entworfen. Zur Evaluierung werden Symptome wie Missempfindungen, Bewegungsdrang, Schlafstörungen sowie die Lebensqualität innerhalb der vergangenen Woche abgefragt. Der gesamte Fragebogen beinhaltet zehn Fragen, die alle eine ähnliche Form aufweisen und jeweils fünf Antwortmöglichkeiten bieten, welche mit Punkten von 0 bis 4 bewertet sind. Im Gesamten ergibt dies eine Skala von 0 bis 40, wobei 0 Punkte einer völligen Beschwerdefreiheit entspricht. Der Bedarf einer medikamentösen Therapie scheint allgemein ab einem Wert größer sechzehn sinnvoll (Walters et al., 2003).

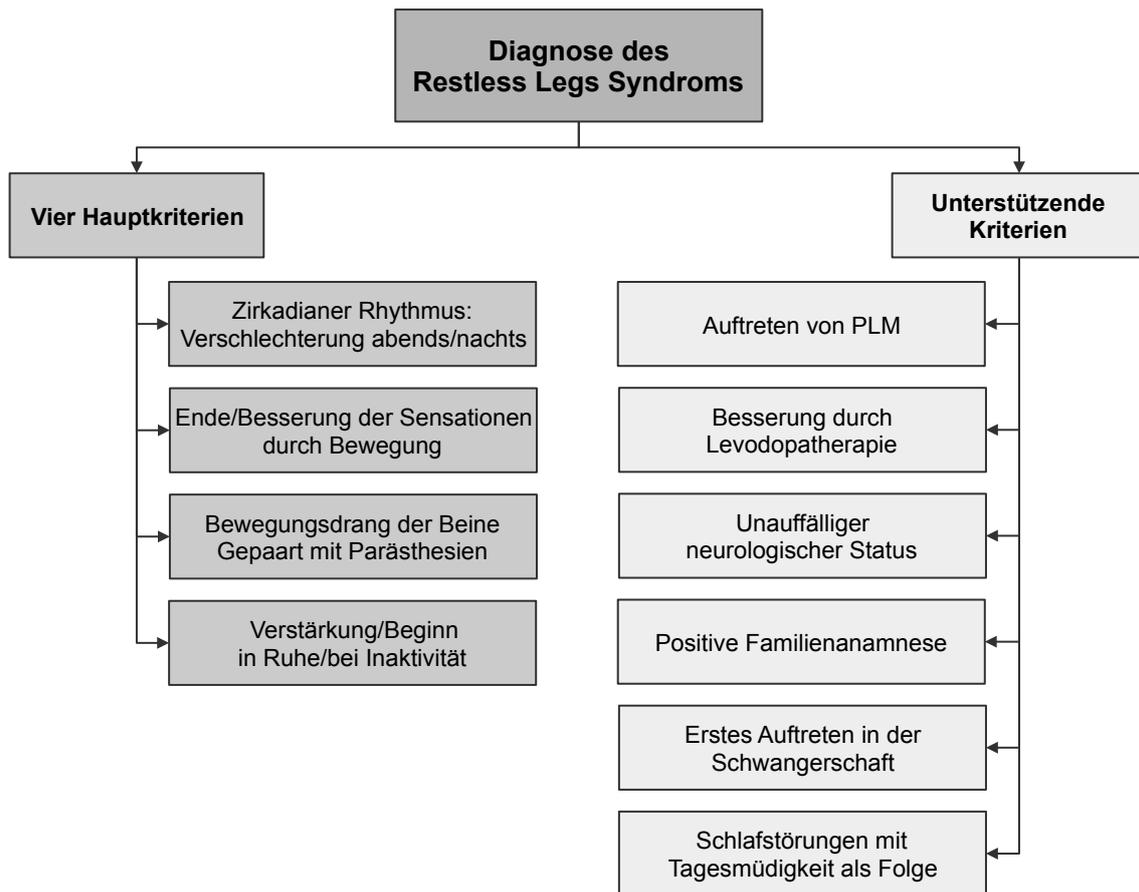


Abb. 1: *Diagnose des idiopathischen RLS. Alle vier Hauptkriterien müssen erfüllt sein.*
 Eigene Abbildung; **RLS:** Restless Legs Syndrom, **PLM:** Periodic Limb Movements

1.1.4 Bildgebung bei RLS

Bisher wird das RLS alleinig klinisch diagnostiziert (siehe 1.1.3 Diagnosestellung). In einigen Studien wurde mittlerweile versucht eine bildgebende Diagnostik für das RLS zu etablieren und auch Möglichkeiten zur Ergründung der Pathophysiologie des RLS im Rahmen der zerebralen Bildgebung zu finden.

Basierend auf dem histologischen Befund eines verminderten Eisengehaltes in der Substantia nigra (SN) (siehe 1.1.6.2 Rolle des Eisenstoffwechsels) wurde mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) und Eisen-sensitiven Sequenzen bereits ein verminderter Eisengehalt im Gehirn nachgewiesen (Allen et al., 2001). Dies scheint in der SN, in jedem Fall aber im Thalamus vorzuliegen

(Godau et al., 2008a, Rizzo et al., 2016). Bei Patienten, die schon früh an RLS leiden, liegt außerdem ein geringerer Eisengehalt vor im Vergleich zu solchen, bei denen das RLS erst später beginnt (Earley et al., 2006). Im Gegensatz dazu sind Hyperintensitäten der weißen Substanz beim Late-Onset-RLS häufiger als bei Patienten mit Early-Onset (Cho et al., 2016).

Positronenemissionstomographie- (PET) und Single-Photon-Emission-Computertomographie- (SPECT)- Studien unterstützen die These einer Dysfunktion des dopaminergen Systems, welche nicht nur die nigrostriatalen, sondern auch die mesolimbischen Bahnen betreffen (Earley et al., 2011, Rizzo et al., 2016).

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der Basalganglien und der SN ist die transkranielle Sonographie (TCS). 2005 wurde erstmalig eine Studie zur verminderten Echogenität der SN bei RLS publiziert (Schmidauer et al., 2005). Die Ergebnisse, welche eine Hypoechogenität zeigen, konnten auch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden (Godau et al., 2007, Godau et al., 2008b). Als Hypoechogenität wurde eine unter der 10. Perzentilen der Normalbevölkerung liegende Flächengröße der SN definiert. Dies entspricht bei der Untersuchung mit den meisten hochauflösenden Ultraschallgeräten einer Fläche kleiner als $0,20 \text{ cm}^2$, wenn die Summe aus den Flächen der SN beider Seiten gebildet wird (Godau et al., 2007).

1.1.5 Erkrankungsformen

Es werden zwei Gruppen der Erkrankung unterschieden: das idiopathische RLS und die symptomatischen bzw. sekundären Formen. Eine Differenzierung und genaue Abklärung, welche Form vorliegt, ist insbesondere auf Grund der Therapiewahl wichtig.

In den meisten Fällen liegt ein idiopathisches oder primäres RLS vor. Es tritt sporadisch oder familiär gehäuft auf, wobei die familiäre Form mit einem früheren Krankheitsbeginn verknüpft ist (Hanson et al., 2004, Winkelmann et al., 2000). Laborchemische, neurologische, neurophysiologische und neuroradiologische Untersuchungen müssen hier ohne pathologische Werte sein (Merlino and Gigli, 2012), wobei ein erniedrigter Eisen- und vor allem Ferritinhalt die Symptomatik verschlechtern kann. Eisenmangel wird bei vielen

RLS-Patienten berichtet. Unter anderem scheint eine mehrfache Blutspende RLS zu induzieren bzw. fortzusetzen (Silber and Richardson, 2003). Außerdem konnte O'Keefe eine Verbindung zwischen dem Serumeisenspiegel und dem Schweregrad des RLS feststellen (O'Keefe et al., 1994).

Bei der sekundären Form sind Schwangerschaft, dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Erkrankungen, die mit einem Eisenmangel einhergehen, als mögliche Ursachen des RLS gut untersucht (Allen and Earley, 2001). In der Schwangerschaft könnte ein Eisen- und Folsäuremangel Grund für die Entstehung des RLS sein (Lee et al., 2001). Eine andere Erklärung könnten die hormonellen Umstellungen während der Schwangerschaft sein (Manconi et al., 2012). Dialysepatienten zeigen Symptome des RLS, wobei die Pathophysiologie bislang unklar ist. Hier scheinen ebenso Eisenmangel (Roger et al., 1991) oder ein Ungleichgewicht zwischen Calcium und Phosphat eine Rolle zu spielen (Takaki et al., 2003, Collado-Seidel et al., 1998). Nach erfolgreicher Nierentransplantation kommt es zur Besserung der Symptome, was auf einen Zusammenhang mit der Urämie schließen lässt (Winkelmann et al., 2002, Molnar et al., 2005).

Weiterhin können folgende Krankheiten mit der sekundären Form in Verbindung gebracht werden (wobei die Ursache für die Assoziation der Erkrankung mit dem RLS häufig unklar ist): Neurologische Erkrankungen wie Polyneuropathie und Radikulopathie, Syringomyelie, Chorea Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Parkinson-Syndrom, Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ II und Spinozerebelläre Ataxie oder Mangelsyndrome wie Vitamin-B12-, Magnesium- und Folsäure-Mangel sowie Patienten nach Billroth-II-OP oder auch Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie Sjögren-Syndrom und rheumatoide Arthritis. Auch medikamenteninduzierte Manifestationen sind bekannt; hier sind insbesondere atypische Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika und Dopaminantagonisten (u.a. auch Antiemetika) zu erwähnen (Allen and Earley, 2001, Yee et al., 2009, Ekblom and Ulfberg, 2009). Eine Übersicht sekundärer Ursachen bietet Tab. 2.

Tab. 2: Beispiele für sekundäre RLS-Formen und Darstellung möglicher Ursachen; eigene Übersicht zu der im vorhergehenden Text verwendeten Literatur

Sekundäre Form	Vermuteter Beitrag zur Pathophysiologie
Schwangerschaft	Vermutlich Eisen- oder Folsäuremangel; erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit im dritten Trimenon
Niereninsuffizienz	Eisenmangel oder Ungleichgewicht im Calcium- und Phosphathaushalt; Urämie
Parkinson-Syndrom	Dopaminerges System spielt in beiden Pathophysiologien eine Rolle
Patienten nach Billroth-II-OP	Vermutlich durch Eisenmangel
Rheumatologische Erkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis)	Vermutlich durch Eisenmangel
Neuroleptika	Antagonistische Wirkung am Dopaminrezeptor
Trizyklische Antidepressiva	Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin
Antihistaminika	Wirkung teilweise über Dopaminrezeptor

1.1.6 Ätiologie und Pathophysiologie des primären RLS

Die Pathophysiologie des primären RLS ist bisher nicht genau geklärt. Alle oben beschriebenen Ursachen des sekundären RLS können auch in der Entstehung des primären RLS eine Rolle spielen.

Risikofaktoren für das RLS sind Schwangerschaft (Manconi et al., 2004a, Manconi et al., 2004b), niedrige Eisenspiegel im Serum (siehe 1.1.5 Erkrankungsformen), ein niedriger oder auch hoher Sozialstatus (Phillips et al., 2000, Eckeli et al., 2011), ein schlechter psychischer (Winkelmann et al., 2005, Kalaydjian et al., 2009, Wesstrom et al., 2010) oder auch physischer Gesundheitszustand (Phillips et al., 2000) und das Alter (Rothdach et al., 2000, Spiegelhalder and Hornyak, 2008). (Siehe 1.1.5 Erkrankungsformen)

Als mögliche Triggerfaktoren gelten bei prädisponierten Personen bzw. Menschen, die unter RLS leiden, Koffein, Alkohol, Wärme und Medikamente (Antihistaminika, Dopaminantagonisten, Antiemetika, Antidepressiva, Neuroleptika,

Betablocker, manche Antikonvulsiva, Lithium) (Garcia-Borreguero et al., 2011). Außerdem steigert eine besonders starke körperliche Belastung tagsüber oder vor der Nachtruhe die Symptome; wohingegen mäßige Bewegung lindernd wirkt (Clarenbach B, 2006).

Einen Zusammenhang mit dem RLS zeigen außerdem Adipositas, arterielle Hypertonie, lautes Schnarchen, mehr als drei alkoholische Drinks täglich, mehr als zwanzig Zigaretten täglich sowie die Einnahme von Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) (Ohayon and Roth, 2002).

Eine eindeutige Erklärung für die Pathophysiologie des RLS konnte bisher noch nicht gefunden werden. Die großen Unterschiede bei Erkrankungsalter, Symptomvielfalt und Familienanamnese machen eine multifaktorielle Genese wahrscheinlich. Eine Störung im zentralnervösen System wird angenommen.

1.1.6.1 Rolle des Dopaminstoffwechsels

Das stärkste Anzeichen für die Rolle des Dopaminstoffwechsels in der Pathophysiologie des RLS beruht auf der Besserung der Symptome nach Gabe von dopaminerger Substanzen, im Besonderen nach Gabe von Levodopa. Die These wird unterstützt durch den unmittelbaren und vollkommenen Verlust der Symptome nach Einnahme von Levodopa und durch die Verschlechterung der Situation nach Einnahme von Dopaminantagonisten wie Metoclopramid, die die Blut-Hirn-Schranke überqueren können (Winkelmann et al., 2001, Allen, 2004). Im Gegensatz hierzu haben Dopaminantagonisten wie Domperidon, die nicht liquorgängig sind, keinen Einfluss auf die Symptomschwere des RLS, was für eine zentrale Genese des RLS spricht (Allen and Earley, 2001).

Auch konnte für die Dopaminexpression ein zirkadianer Rhythmus festgestellt werden, der auch für die Symptome des RLS zutrifft (Khaldy et al., 2002, Clemens et al., 2006). In einigen wenigen bildgebenden Studien konnte bisher eine leichte Reduktion der Dopaminrezeptoren sowohl in der SN als auch im Striatum nachgewiesen werden (Allen, 2004); andere Studien zeigten hingegen keine Auffälligkeiten des dopaminergen Systems.

In Zusammenschau mit pathologischen Befunden weist jedoch eine gesteigerte Aktivität der Tyrosinhydroxylase bei gleichzeitig verminderter Anzahl von Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum sowie eine geringere Aktivität der Dopamintransporter auf der Zelloberfläche und eine erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration trotz nur geringgradiger bildgebender Auffälligkeiten insgesamt auf eine Störung des Dopaminstoffwechsels hin (Connor et al., 2009, Salas et al., 2010). Die erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration scheint bei unbehandeltem RLS mit dem Schweregrad zu korrelieren (Allen et al., 2009, Salas et al., 2010). Dopamin spielt vermutlich auch in der nozizeptiven Signaltransduktion eine Rolle, wie diverse PET-Studien zeigten (Hagelberg et al., 2002a, Martikainen et al., 2005, Cervenka et al., 2006). Offenbar besteht ein Zusammenhang zwischen dopaminergem Hypoaktivität und verminderter Schmerzschwelle (Hagelberg et al., 2002b, Martikainen et al., 2005, Cervenka et al., 2006).

Hierzu passend fanden sich auch Auffälligkeiten im endogenen Opioidstoffwechsel, die im Folgenden noch näher ausgeführt werden (von Spiczak et al., 2005). (Siehe 1.1.6.4 Rolle der Opioiden)

1.1.6.2 Rolle des Eisenstoffwechsels

Die Vermutung, dass der Eisenstoffwechsel eine zentrale Rolle bei der Entstehung des RLS spielt, wird durch Eisenmangel als Grund oder Begleiterscheinung von sekundären Ursachen dieses Krankheitsbildes, wie schwerer renaler Dysfunktion, Schwangerschaft oder Magenoperationen, begründet, ferner durch Besserung der Symptome unter Eisensubstitution (Allen, 2004). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Serumferritin bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt ist und mit dem Schweregrad der Symptome korreliert (O'Keefe et al., 1994). Außerdem zeigt eine hochdosierte intravenöse Gabe von Eisen eine Besserung der Symptomatik (Allen and Earley, 2007, Ondo, 2010).

Ferritin im Liquor war im Vergleich zu gesunden Kontrollen trotz normgerechter Eisenwerte im Serum ebenfalls vermindert, bei gleichzeitig erhöhten Werten für Transferrin (Earley et al., 2000, Connor et al., 2004). Die im Vergleich zum hohen Transferrin sehr niedrigen Eisenwerte im Liquor lassen auf eine verminderte Ver-

ffügbarkeit von Eisen schließen (Earley et al., 2000). Connor et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit RLS Proteine zur Regulation des Eisenstoffwechsels vermindert sind. Diese Proteine, die zeigen, dass Transferrinrezeptoren auf Endothelzellen durch den Eisengehalt innerhalb der Zelle gesteuert werden, kommen auch im Mikrovaskularsystem des Gehirns vor. Durch die Verminderung dieser sogenannten „iron regulatory proteins“ kommt es vermutlich zu einem Ungleichgewicht zwischen zellulärem Eisenspiegel und der Expression von Transferrinrezeptoren auf der Zellmembran und somit zu einer Dysregulation des Eisentransports über die Blut-Hirn-Schranke (Connor et al., 2011). Eine andere Erklärung ist, dass das RLS eine primäre mitochondriale Störung ist, bei der Eisen in Form von FTMT (mitochondriales Ferritin) vermehrt in den Mitochondrien gespeichert wird, es so zu einem Energiemangel der Zelle kommt und in der Folge eine verminderte Proteinproduktion besteht (Dusek et al., 2012).

In einer MRT-Studie konnte des Weiteren zumindest bei Patienten mit früh beginnendem RLS eine Verminderung von Eisen in der SN gezeigt werden (Earley et al., 2006); auch hier scheint das Ausmaß des Eisenverlustes den Schweregrad zu bedingen. Da auch in Autopsien ein Mangel an Ferritin in der SN von RLS-Patienten nachgewiesen wurde, ist eine Auffälligkeit im Eisenstoffwechsel bei RLS unstrittig (Allen, 2004). Die Art des Zusammenhanges von Eisenstoffwechselstörung und der Entstehung von RLS-Symptomen ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (Allen, 2004).

1.1.6.3 Eisen-Dopamin-Hypothese

Eisen ist ein essentieller Cofaktor der Tyrosinhydroxylase in der Synthese von Dopamin und bei der Regulation der Dopaminrezeptoren. Dadurch hat es auch Bedeutung für die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt (Ekbohm and Ulfberg, 2009). Des Weiteren wurde in verschiedenen Tiermodellen gezeigt, dass eine verminderte Eisenkonzentration im Gehirn in einem kausalen Zusammenhang zu einer atypischen dopaminergen Funktion steht. Ratten mit früh in der Entwicklung vermindertem Eisenspiegel im Gehirn zeigen striatale Veränderungen, wie zum Beispiel verminderte Dopamin-D2- und -D1-Rezeptoren (Youdim et

al., 1983, Erikson et al., 2001) und eine erniedrigte Anzahl Dopamintransporter (Erikson et al., 2000).

1.1.6.4 Rolle der Opioide

Eine PET-Studie von Spiczak et al. (von Spiczak et al., 2005) konnte zeigen, dass in Gehirnregionen des medialen affektiven Schmerzsystems (medialer Thalamus, Amygdala, Nucleus caudatus, anteriorer Gyrus cinguli, Inselkortex, orbitofrontaler Kortex) eine negative Korrelation zwischen Opioidrezeptorverfügbarkeit und Schweregrad des RLS besteht. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass durch die Dysästhesien bzw. den Schmerz vermehrt endogene Opioide ausgeschüttet werden, was zu einer Down-Regulation von Rezeptoren führt. Auch durch die negative Korrelation der Opioidrezeptorbindung im anterioren Gyrus cinguli und im orbitofrontalen Kortex mit Schmerzskalen wurde auf einen pathophysiologischen Zusammenhang von Opioiden und RLS im Bezug auf somatosensorisches und motorisches System geschlossen. Je nach Stimulus haben Opioide auch Einfluss auf das dopaminerge System, was die Wirksamkeit von Dopaminagonisten einerseits und Opioiden andererseits erklären könnte (von Spiczak et al., 2005).

Die Opioide scheinen jedoch nur im sensorischen System und nicht im motorischen System vermindert zu sein (Walters et al., 2009).

1.1.6.5 Anatomische Lokalisation

Zur anatomischen Lokalisation gibt es wenige Studien.

Neben den oben aufgeführten Erkenntnissen zur Beteiligung der SN, des dopaminergen und opioiden Systems zeigte eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)- Studie bei Patienten mit RLS und PLMD eine zusätzliche Aktivierung des Hirnstammes in der Nähe der *Formatio reticularis*. Bei lediglich sensorischen Missempfindungen zeigte sich eine bilaterale Aktivierung des Cerebellums und eine kontralaterale Aktivierung des Thalamus. Traten zusätzlich PLM auf, wurde darüber hinaus eine Aktivierung des Hirnstammes und des Nucleus ruber festgestellt. Jedoch trat diese nicht auf, wenn

die Bewegungen willkürlich ausgeführt wurden. Dies lässt vermuten, dass besonders Nucleus ruber und Hirnstamm bei der Generierung der PLM eine Rolle spielen (Bucher et al., 1997).

1.1.7 Differentialdiagnosen

Häufige Differentialdiagnosen des RLS sind: Akathisie, nächtliche Muskelkrämpfe, Polyneuropathie, lumbosakrale Radikulopathie, „Painful legs and moving toes“, Wachstumsschmerzen und ADHS (Ekblom and Ulfberg, 2009, Merlino and Gigli, 2012, Leschziner and Gringras, 2012). Immer ist es notwendig, eine genaue Anamnese der Beschwerden zu erheben und eine ausführliche neurologische Untersuchung anzuschließen, da die Symptome des RLS vielfältig ausgeprägt sein können. Wenn ein Untersucher keine ausreichende Kenntnis des RLS hat oder nicht daran denkt, sind Fehldiagnosen häufig (Garcia-Borreguero et al., 2011). Oft werden bei den zuvor genannten Erkrankungen nicht alle der oben aufgeführten vier Kriterien erfüllt; insbesondere fehlt meist der für das RLS typische Bewegungsdrang bzw. die Besserung auf Bewegung. Können Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden und es werden dennoch nicht alle Kriterien des RLS erfüllt, spricht man vom atypischen RLS (Banno et al., 2000).

1.1.8 Therapie

Nahezu alle Patienten mit idiopathischem RLS zeigen nach der Einnahme von dopaminergen Medikamenten eine Besserung ihrer Symptomatik, weshalb ein sogenannter L-Dopa-Test zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden kann. Hierbei wird dem Patienten eine Einzeldosis L-Dopa/Dopa-Decarboxylasehemmer verabreicht und während der folgenden zwei Stunden die Symptomatik und der Schweregrad beobachtet. Der Test zeigt sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität (Stiasny-Kolster et al., 2006).

Bei der Behandlung mit Levodopa und Dopaminagonisten ist eine geringere Dosis zur Symptomlinderung nötig als bei der Behandlung des Morbus Parkinson; wohingegen alle weiteren Medikamente, die zur Behandlung des RLS

verwendet werden können (zugelassen sind nur Dopaminergika), in der gleichen Dosis verabreicht werden müssen wie für andere Krankheiten (Allen, 2004). Wegen der weitaus geringeren Dosierung als bei der Therapie des Morbus Parkinson wurde von gravierenden Nebenwirkungen bei der dopaminergen Therapie des RLS bis auf die unten beschriebene „Augmentation“ bisher nicht berichtet (Allen, 2004, Trenkwalder et al., 2009).

Die Ursachen der sekundären Form des RLS sollten nach Möglichkeit behoben werden, da so die Symptome ganz verschwinden oder zumindest gemildert werden können.

Eine Eisensubstitution sollte auch bei niedrig-normalen Ferritinwerten angedacht werden, da dies die Symptome lindern kann (O'Keeffe et al., 1994, Winkelmann et al., 2007).

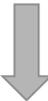
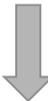
Um Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu umgehen, sollte bei milden Symptomen und intermittierendem RLS vor der Verabreichung von Medikamenten eine Therapie ohne pharmakologische Unterstützung angestrebt werden. Die Patienten sollten auf die Einhaltung einer guten Schlafhygiene mit regelmäßigem Schlafrhythmus und ausreichend Schlaf achten (Simakajornboon et al., 2009). Moderate körperliche Anstrengung, die insbesondere die Beine mit einbezieht, kalte Fußbäder, mäßige geistige Aktivität (z.B. Kreuzworträtsel), sowie ein Verzicht auf Kaffee oder Nikotin kurz vor dem Zubettgehen können hilfreich sein (Silber et al., 2004, Clarenbach B, 2006).

Alkohol, Dopaminantagonisten, Antihistaminika und die meisten Antidepressiva sollten vermieden werden (Winkelmann et al., 2007). Des Weiteren sollten die Patienten gegen Abend keine schweren Mahlzeiten zu sich nehmen (Ferini-Strambi, 2009).

Zeigen die oben genannten Maßnahmen keinen Erfolg und treten die Beschwerden zwei- bis dreimal pro Woche auf oder ist der Leidensdruck sehr hoch und die Lebensqualität durch die Symptome stark eingeschränkt, so kann mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. Eine Indikation hierfür sollte immer individuell gestellt werden (Trenkwalder et al., 2007, Trenkwalder et al., 2008).

Eine Therapie erfolgt nach der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Tab. 3 zeigt eine Übersicht der leitliniengerechten Therapie (AWMF, 2012).

Tab. 3: *Therapie des Restless Legs Syndroms nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF, 2012)*

Dopaminerge Therapie	
Durchschlafstörungen	Leichte Beschwerden: L-Dopa + L-Dopa retard
	Mittelgradige bis starke Beschwerden: Pramipexol oder Ropinirol zwei Stunden vor dem Schlafengehen
Einschlafstörungen	L-Dopa eine Stunde vor dem Schlafengehen
Beschwerden während des Tages	< dreimal/Woche: L-Dopa bei Bedarf
	> dreimal/Woche: Dopaminagonisten
Beschwerden tagsüber und zusätzlich Durchschlafstörungen	Medikamente mit längerer Wirkdauer (Pramipexol retard, Rotigotin transdermal)
 Opioide Therapie (bei Kontraindikationen für dopaminerge Therapie oder keine Wirkung der dopaminergen Therapie)	
Opiate	Kurzwirksam
	Langwirksam
 Bei Kontraindikationen für Opiate oder keine Wirkung der oben genannten Medikamente	
Carbamazepin/Gabapentin	
Pregabalin	
Kurz- oder mittellang wirksame Benzodiazepine (wissenschaftlich nicht untersucht)	

Da die Pathophysiologie bis jetzt unklar ist, gibt es für das idiopathische RLS keine kausale Therapie; die Medikamente stellen lediglich eine symptomatische Behandlung dar. Für alle verwendeten Pharmaka gilt, dass eine möglichst niedrige, jedoch ausreichend hohe Dosierung anzustreben ist, da eine lebenslange Therapie zu erwarten ist und so eine Dosissteigerung bei rezidivierenden Symptomen besser möglich ist. Außerdem muss bei höherer Dosis mit vermehrten Nebenwirkungen und im Falle von dopaminergen Substanzen mit Augmentation gerechnet werden. Die Dosis ist somit auch individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen (Ekbom and Ulfberg, 2009, Trenkwalder et al., 2009, AWMF, 2012).

Als Firstline-Medikamente gelten nach deutschen Leitlinien dopaminerge Substanzen. Für die Verabreichung bei RLS freigegeben sind in Deutschland das Präparat Restex (Levodopa+Benserazid), die Dopaminagonisten Ropinirol und Pramipexol, sowie Rotigotin als Pflaster. Cabergolin ist ein off-label-Produkt, für das aber placebokontrollierte klinische Studien vorliegen und das bei Patienten, die jahrelange gute Erfahrungen mit dem Medikament gemacht haben, in Absprache mit ihrem Arzt weiter verwendet werden kann (AWMF, 2012).

Unter Levodopa kommt es am häufigsten zur Augmentation (= Verstärkung und/oder Ausbreitung und/oder zeitliche Vorverlagerung der Symptomatik durch Medikation) (Trenkwalder et al., 2008). Die Augmentation wird durch hohe Levodopa-Dosen und niedrige Ferritinwerte im Serum wahrscheinlicher und wurde auch bei Einnahme von Dopaminagonisten und Opioiden beschrieben, jedoch mit im Vergleich zu Levodopa geringerer Häufigkeit und erst nach längerer Zeit (Garcia-Borreguero et al., 2007, Hogg et al., 2010, Hogg et al., 2011, AWMF, 2012). Bei allen dopaminergen Substanzen ist die bei stärkeren Beschwerden nötige Anhebung der Medikationsdosis mit einer Augmentation assoziiert. Daher sollte nur eine geringe Steigerung der Dosierung erfolgen. Treten stärkere Beschwerden auf, kann der Wechsel zu einem anderen Dopaminagonisten helfen.

Ein weiteres hilfreiches Konzept zur Vermeidung der Augmentation ist ein häufiger Wechsel des Präparates, stets mit zu Beginn niedriger Dosierung (Schaeffer and Berg, 2016).

Falls Dopaminergika nicht ausreichend ansprechen oder Komplikationen auftreten, kann eine Therapie mit Opioiden oder Antikonvulsiva, im Einzelfall auch in Kombination, begonnen werden. In Frage kommen Oxycodon oder Tramadol, für die praktische Erkenntnisse vorliegen. Pergabalin und Gabapentin-Enacarbil sind die am besten untersuchten Vertreter der Antikonvulsiva, wobei beide in Deutschland zur Therapie des RLS nicht zugelassen sind und Gabapentin-Enacarbil lediglich in den USA bei mittelschwerem und schwerem RLS verabreicht werden darf. Besonders bei schmerzgeplagten Patienten und bei begleitender Polyneuropathie kann die Kombinationstherapie wirksam sein (AWMF, 2012). Vor der Verordnung sollten jedoch die Risiken einer Opiatbehandlung abgewogen werden, ein Abhängigkeitspotential ausgeschlossen und besonders die Atemdepression im Schlaf überwacht werden (Trenkwalder et al., 2008).

Auch Benzodiazepine können die Symptome lindern. Jedoch ist die Studienlage nicht ausreichend und sie sollten nur im Einzelfall verwendet werden (Trenkwalder et al., 2008). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Pramipexol effektiver als Benzodiazepinrezeptoragonisten ist (Shinno et al., 2010).

1.2 Fragestellung

Die Literatur bietet fundierte Daten zu Prävalenz und Altersabhängigkeit des RLS. Ein Zusammenhang von Depression und RLS wurde mehrfach in Studien bestätigt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Daten zu Prävalenz und Altersabhängigkeit von RLS in einer Kohorte älterer Personen zu bestätigen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich der Zusammenhang von Depression und RLS auch in der Bildgebung der TCS widerspiegelt.

Es soll außerdem darauf eingegangen werden, ob Patienten mit RLS Prodromalmarker für Morbus Parkinson aufweisen und inwieweit es als möglichen Hinweis für das Vorliegen eines RLS schon vor Auftreten der motorischen Symptome einer Parkinsonerkrankung eine Assoziation von RLS mit Prodromalmarkern gibt.

2. Teilnehmer und Methoden

Diese Arbeit ist aus Daten der sogenannten TREND-Studie hervorgegangen. TREND steht für „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“. Es handelt sich hierbei um eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie, deren Ziel es ist, Biomarker und Screeningtests für eine frühe Diagnose der neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson zu finden. Die ersten Untersuchungen fanden 2009/2010 statt. Bisher gab es drei Follow-Up-Runden im Jahr 2011/2012, 2013/2014 und 2015/2016.

2.1 Teilnehmer

Die Teilnehmer wurden durch Zeitungsannoncen im Raum Tübingen und Stuttgart sowie bei Informationsveranstaltungen und über Informationsflyer rekrutiert. Alle Interessenten wurden zunächst zu Ein- und Ausschlusskriterien und zur Einteilung in die verschiedenen Kohorten (siehe 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien) in einem Telefoninterview befragt.

Zur Baseline-Untersuchung waren 715 Personen bereit; das erste Follow-Up untersuchte 1102 Personen, da noch 427 Personen einer anderen Longitudinalstudie (PRIPS = Prospective Validation of Risk Markers for Development of Idiopathic Parkinson's Disease) eingeschlossen wurden, und das zweite 1017 Menschen. Die PRIPS-Studie ist eine multizentrische Studie, die versucht, ein Screeningverfahren für das idiopathische Parkinson-Syndrom zu finden (Berg et al., 2013).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Teilnehmer zwischen 50 und 80 Jahren.

Neben neurologisch gesunden älteren Probanden wurden Menschen mit bereits bekannten Risikomarkern für Neurodegeneration in die Studie aufgenommen. Diese sind Personen mit depressiven Episoden oder Dysthymien (aktuell oder in der Anamnese) entsprechend den International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) -Kriterien,

Menschen mit einer REM-Schlafstörung sowie Personen mit einer idiopathischen Geruchswahrnehmungsstörung ohne Hinweis für eine somatische Ursache dieser Riechstörung. Probanden mit einer REM-Schlafstörung wiesen Bewegungen der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität und zusätzlich eines der folgenden drei Kriterien auf:

- 1) (potentiell) gefährdendes Schlafverhalten,
- 2) „Ausleben von Träumen“ oder
- 3) Unterbrechung der Schlafkontinuität (Stiasny-Kolster et al., 2007).

Alle Probanden wurden in Bezug auf ihren jeweiligen Risikomarker einer Kohorte zugeteilt. Teilnehmer mit mehreren Risikomarkern oder ohne Risikomarker bildeten eine je eigene Kohorte.

Ausschlusskriterien waren eine vorliegende neurologische oder psychiatrische Erkrankung (außer den oben genannten), eine Demenz, aktuelle oder anamnestische Hinweise auf eine Abhängigkeitserkrankung, Immobilität (ab Pflegestufe 2), Einnahme klassischer Neuroleptika oder Valproinsäure innerhalb der letzten drei Monate oder in der Vergangenheit für länger als drei Monate sowie eine Benzodiazepineinnahme mit einer Äquivalenzdosis von mehr als 1,5 mg/d. Das Vorliegen eines RLS galt nicht als Ausschlusskriterium.

2.1.2 Aufklärung und Einverständnis

Die Studie wurde in Zielsetzung, Inhalt und Aufbau durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Nr. 90/2009BO2). Vor Beginn der Studie wurden alle Patienten mündlich und schriftlich ausführlich über die anstehenden Untersuchungen (siehe 3.1.4 Studienablauf TREND) informiert und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.1.3 Fallzahl

Die statistische Auswertung der hier vorliegenden Untersuchung erfolgte nach der ersten Follow-Up-Untersuchung 2011/2012. In die Studie wurden 1102 Personen eingeschlossen.

2.1.4 Studienablauf TREND

In der TREND-Studie werden bei den Probanden verschiedene Untersuchungen in einem 2-Jahres-Rhythmus ambulant durchgeführt. Die Probanden unterziehen sich ähnlich wie bei einem Zirkeltraining nacheinander den vorgesehenen Stationen. Zu den Untersuchungen im ersten Follow-Up zählten:

- Neurologische Untersuchung (10 Minuten)
- Blutentnahme (5 Minuten)
- Archimedes-Spiraltest (2 Minuten)
- Nahinfrarot-Spektroskopie (20 Minuten)
- TCS (Darstellung der Messung siehe 3.2.6 Transkranielle Sonographie) und sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (15 Minuten)
- Autonome Testung, dazu zählen Anamnese bezüglich Inkontinenz, Obstipation, orthostatischer Dysregulation, Messung der Herzfrequenzvariabilität (10 Minuten)
- Q-Motor zur Untersuchung der Feinmotorik (25 Minuten)
- CERAD-NP (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychologische Testbatterie) (30 Minuten)
- Purdue Pegboard Test (8 Minuten)
- Bewegungsanalyse mittels Gait and Balance, Grip Force (15 Minuten)
- Anamnese bezüglich demographischer Daten, Vorerkrankungen, Medikation, aktuellen Symptomen/Beschwerden, Familien- und Sozialanamnese (15 Minuten)
- Farbsehtest (10 Minuten)
- Riechfunktion (10 Minuten)
- Vagus-evozierte Potenziale (25 Minuten)
- Fragebögen zu Depression und Schlafqualität

Diese Untersuchungen wurden zu Stationen zusammengefasst, welche nacheinander von den Probanden abgearbeitet wurden. Die Zusammensetzung der Stationen und der Ablauf werden in der folgenden Abbildung (Abb. 2) gezeigt.

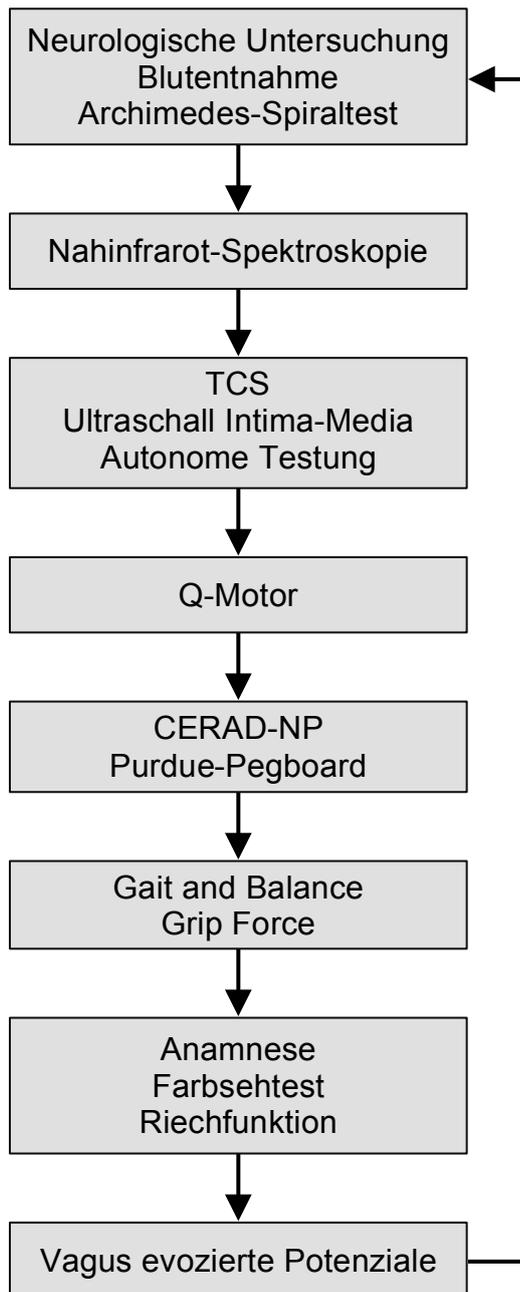


Abb. 2: Ablauf der TREND-Studie in acht Stationen, die von jedem Probanden einmal durchlaufen wurden.

CERAD-NP: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychologische Testbatterie, **Q-Motor:** Quantitative Motor Assessment, **TCS:** Transkranielle Sonographie

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird lediglich detailliert auf die für die Studie relevanten und statistisch verwendeten Untersuchungen eingegangen. Eine detaillierte Darstellung der Untersuchungen, die nicht im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet wurden, finden sich für:

- den Archimedes-Spiraltest in der Inaugural-Dissertation „Die Archimedesspirale - ein potentielles Werkzeug in der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen? Testung von Tremores in der TREND-Studie“ von Saskia Schattauer, 2016
- die Nahinfrarot-Spektroskopie in „State-dependent altered connectivity in late-life depression: a functional near-infrared spectroscopy study“ von Rosenbaum et al. (Rosenbaum et al., 2016)
- Q-Motor in „Quantitative motor assessment of dyskinesias in Parkinson's disease“ von Schaeffer et al. (Schaeffer et al., 2015)
- CERAD-NP in „Prospective longitudinal course of cognition in older subjects with mild parkinsonian signs“ von Lerche et al. (Lerche et al., 2016)
- Purdue Pegboard in „Mild Parkinsonian Signs in the Elderly - Is There an Association with PD? Crosssectional Findings in 992 Individuals“ von Lerche et al. (Lerche et al., 2014)
- die Bewegungsanalyse mit Gait and Balance und Grip Force in der Inaugural-Dissertation „Exekutivfunktionen und Priorisierung während des Geradeaus-Gehens und Drehens unter erschwerten Dual Task Bedingungen“ von Carolin Desirée Bellut, 2015, und
- Vagus-evozierte Potenziale in „The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders“ von Hagen et al (Hagen et al., 2015).

2.2 Methoden

2.2.1 Diagnose des RLS

Die Diagnose eines RLS sollte laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nach klinischen Kriterien erfolgen.

Im Rahmen der TREND-Studie wurden die Probanden gefragt, ob bereits durch einen Arzt ein RLS diagnostiziert wurde oder ob sie selbst nach den vier klinischen Kriterien davon ausgehen unter einem RLS zu leiden. Wurde eine

dieser beiden Fragen mit „ja“ beantwortet, wurden diese Probanden im weiteren Verlauf in die Gruppe „RLS“ eingeteilt.

Eine Einteilung nach Schweregrad mit Hilfe der IRLS erfolgte nicht.

2.2.2 Lifetime depression

Zur Eruierung einer Depression sollten die Probanden angeben, ob bei ihnen in ihrem Leben bereits eine Depression festgestellt wurde.

Außerdem wurden zur besseren Evaluierung bezüglich der aktuellen Stimmung die geriatrische Depressionsskala (GDS), die allgemeine Depressionsskala (ADS-L) und der Beck Depression Inventory-I (BDI-I) verwendet. Da in unserer Studie nur Werte aus dem im Rahmen von RLS-Studien häufig verwendeten BDI-I statistisch ausgewertet wurden, wird lediglich dieser Test unter 3.2.3 näher erläutert.

Um eine derzeit manifeste Depression zu diagnostizieren, wurden des Weiteren die Diagnosekriterien der ICD-10 und das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) verwendet und die Probanden auf deren Kriterien hin befragt.

Die Diagnose F32 (depressive Episode) nach ICD-10 wird anhand von folgenden Kardinal- und Nebensymptomen diagnostiziert. Jeweils zwei Symptome aus der jeweiligen Gruppe müssen über mindestens zwei Wochen bestehen.

Kardinalsymptome sind: gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit sowie verminderter Antrieb und Aktivität. Als Nebensymptome gelten: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, mangelndes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, verminderter Appetit, pessimistische Zukunftsperspektive, Suizidgedanken/-handlungen sowie Schlafstörungen. Die Symptome der ICD-10 können anhand des Major Depression Inventory (MDI) abgefragt werden. Hierdurch wird außerdem eine Einteilung in eine leichte, mittelschwere und schwere Episode der Depression ermöglicht.

Die DSM-IV umfasst neun Kriterien, von denen in den vergangenen zwei Wochen fünf vorhanden sein müssen. Unter den fünf vorhandenen Merkmalen sind die ersten beiden der im Folgenden genannten zwingend aufzuweisen.

Die Kriterien lauten:

- 1) depressive Verstimmung fast den ganzen Tag,
- 2) Verlust von Interesse oder Freude,
- 3) psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung,
- 4) Müdigkeit/Energieverlust,
- 5) Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle,
- 6) Konzentrations- und Denkstörungen,
- 7) deutliche Appetitstörung oder Gewichtsänderung,
- 8) Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, vermehrter Schlaf) sowie
- 9) Suizidgedanken/-handlungen.

Es ist des Weiteren darauf zu achten, dass die Symptomatik nicht den Kriterien einer bipolaren Störung entspricht. Außerdem muss durch die Beschwerden ein Leidensdruck bestehen. Durch Medikamenteneinfluss, eine somatische Krankheit oder durch die aktuelle Lebenssituation (z.B. Verlust einer geliebten Person innerhalb der letzten zwei Monate) sind die Symptome nicht zu erklären.

Alle Probanden, die während ihres Lebens oder auch aktuell an einer Depression erkrankt waren, wurden mit dem Merkmal „Depression“ belegt.

2.2.3 Beck Depression Inventory - I (BDI-I)

Der Beck Depression Inventory (BDI) wurde 1961 von Beck et al. eingeführt und ist das weltweit am weitesten verbreitete Instrument zur Eigenbeurteilung des Depressionsschweregrades. Der ursprüngliche Fragebogen beinhaltet 21 Fragen, die die Stimmungslage des Patienten während der vergangenen Woche erfragen (Beck et al., 1961). Seither wurde der Bogen zweimal revidiert; der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen, der BDI-I, enthält weiterhin 21 Fragen, wobei es zu jeder Frage vier Antwortmöglichkeiten gibt, die mit einer Skala von 0 bis 3 bewertet werden. Es kann so ein maximaler Wert von 63 Punkten erreicht werden. Ein Wert von achtzehn und mehr Punkten spricht für das Vorliegen depressiver Symptome, die abgeklärt werden sollten (Hautzinger, 1991). Der Fragebogen ist gut reliabel und valide und

kann sowohl in Quer- als auch in Längsschnittstudien verwendet werden. Außerdem weist er eine gute Änderungssensitivität auf und differenziert gut zwischen Gesunden und Kranken (Kuhner et al., 2007).

2.2.4 Polyneuropathie (PNP)

Bezüglich des möglichen Vorliegens einer Polyneuropathie (PNP) wurden in TREND die Probanden neurologisch auf eine mögliche Hypästhesie für Berührung, Pallhypästhesie und abgeschwächte Muskeleigenreflexe untersucht. Alle Probanden mit einem Cut-off kleiner/gleich 4/8 bei Testung der Pallästhesie galten als positiv getestet. Auf eine Elektrophysiologie wurde verzichtet.

2.2.5 Hyposmie

Zur Beurteilung der Hyposmie wurde der erweiterte Test Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH verwendet (Hummel et al., 2001). Hiermit kann eine quantitative Beurteilung der Riechleistung stattfinden.

Die Sniffin' Sticks enthalten insgesamt zwölf Riechstifte. Diese werden dem Probanden, der seine Augen geschlossen halten soll, in vorgegebener Reihenfolge in etwa 2 cm Abstand zur Nase für zwei bis drei Sekunden vom Untersucher vorgehalten. Aus einer Auswahl von vier Möglichkeiten soll dann die richtige ausgewählt werden; auch eine unschlüssige Antwort soll gegeben werden, um selbst Anosmiker zu erkennen. Zur exakten Untersuchung der Riechleistung erfolgte zunächst ein Schwellentest, gefolgt von einem Test zur Diskrimination und hiernach ein Identifikationstest. Eine Erholung der Riechfunktion wird durch eine Pause von drei bis fünf Minuten zwischen den Tests ermöglicht.

Der **Schwellentest** setzt sich aus 48 Riechstiften zusammen, von denen 16 den Duftstoff Buthanol in verschiedenen Konzentrationen enthalten; die übrigen 32 sind ohne Duftstoff. Die Riechstifte werden dem Probanden in Triplets dargeboten, von denen er jeweils den Stift, der Buthanol beinhaltet, erkennen soll. Für den Untersucher sind die treffenden Stifte farblich markiert. Begonnen wird in der Reihe der niedrigsten Konzentration Buthanol. Wenn der kor-

rekte Riechstift nicht unmittelbar erkannt wird, gilt diese Konzentrationsreihe als falsch. Alle korrekt erkannten Stifte werden dem Probanden erneut angeboten. Eine Reihe wird als richtig gewertet, wenn sie auch beim zweiten Versuch als richtig erkannt wird. Andernfalls gilt auch diese Reihe als falsch. Die Reihen werden dem Probanden in einer randomisierten Reihenfolge in auf- und absteigender Verdünnungsreihe zum Riechversuch vorgehalten. Hierdurch werden sieben Wendepunkte analysiert, woraus die Riechschwelle ermittelt wird.

Auch der **Diskriminationstest** besteht aus 16 Riechtriplets, wobei hier ein anders riechender von zwei gleich riechenden Stiften unterschieden werden soll. Für den Untersucher sind auch hier die Stifte farblich markiert. Jedes Triplet wird dem Probanden nur einmalig angeboten.

Der **Identifikationstest** besteht aus 16 Stiften, die in unserem Kulturkreis alltägliche Gerüche enthalten. Dem Probanden werden während der Darbietung der Stifte jeweils vier Möglichkeiten vorgelesen. Hieraus soll er den richtigen Duft auswählen.

Aus den oben beschriebenen Tests wird ein Summenscore, der sogenannte ThresholdDiscriminationIdentification (TDI)- Wert, ermittelt. Ein niedriger Wert steht für eine schlechtere Riechleistung. Anhand von nach Alter angepassten Tabellen mit Normwerten kann somit die Riechleistung quantifiziert werden. Korrekte Antworten in weniger als 75% werden als Hyposmie gewertet.

2.2.6 Transkranielle Sonographie (TCS)

Erstmals wurde die transkranielle B-Mode-Sonographie des Hirnstammes zur Diagnostik von Bewegungsstörungen durch Georg Becker beschrieben (Becker et al., 1995b). Während der Untersuchung liegt der Patient. Beidseits wird nacheinander das temporale präaurikuläre Schallfenster mit einem Schallkopf von 1,5 bis 3 MHz aufgesucht, da dies den optimalen Frequenzbereich zur Durchdringung des Schädelknochens darstellt. Es erfolgt ein standardisierter Untersuchungsablauf in vier verschiedenen Ebenen. Zunächst wird versucht über eine parallel zur gedachten orbitomeatalen Linie im Mesencephalon SN, Nucleus ruber und die Raphekerne einzustellen. Durch

eine Kippung des Schallkopfes um 10° nach oben werden der dritte Ventrikel, Vorderhörner der Seitenventrikel, Thalamus und die Stammganglien abgebildet. Wird der Schallkopf nochmals um ca. 25° geneigt, kann die Cella media des Seitenventrikels visualisiert werden. Eine Drehung des Schallkopfes um 45° entgegen des Uhrzeigersinns und eine zusätzliche Kippbewegung um 10° machen eine Darstellung der kontralateralen hinteren Schädelgrube mit viertem Ventrikel, Kleinhirn und Nucleus dentatus möglich (Becker and Berg, 2001, Berg and Becker, 2002, Berg, 2006).

Das Hirnparenchym ist in der Regel echoarm. SN, Nucleus ruber sowie die Raphekerne zeigen sich durch ihre Schwermetalleinlagerungen vermehrt echogen bzw. echoreich (Becker and Berg, 2001, Berg and Becker, 2002). In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Stärke des Echos in der SN von deren Eisengehalt abhängt (Berg et al., 1999b, Berg et al., 2002, Zecca et al., 2005). Die TCS wird seit Mitte der 1990er Jahre in der Beurteilung verschiedener Bewegungsstörungen verwendet, wobei zunächst eine Hyperechogenität beim primären Parkinsonsyndrom dargestellt wurde (Becker et al., 1995b). Auch Patienten mit primärer Dystonie, Chorea Huntington oder Morbus Wilson weisen hyperechogene Strukturen in den Basalganglien auf (Naumann et al., 1996, Postert et al., 1999, Walter et al., 2005). Für das RLS konnte eine Verminderung der Echogenität der SN gezeigt werden, wobei dies vor allem bei der idiopathischen Form auftritt. TCS kann somit als zusätzliches diagnostisches Mittel beim RLS verwendet werden (Godau et al., 2007). Als TCS-morphologisches Korrelat der Depression lässt sich eine Hypoechogenität der Raphe bzw. eine Unterbrechung der Mittellinie der Raphe, welche unter anderem die Raphekerne verbindende Fasern enthält, darstellen (Becker et al., 1994, Budisic et al., 2010).

Für die Untersuchung in der vorliegenden Studie wurde mittels des Farbdopplersonographiergerätes „ACUSON Antares“ (Siemens, Erlangen) mit einem 2,5 MHz phased array Schallkopf (Eindringtiefe 14-16 cm, Messempfindlichkeit -23 - 70 dB) jeweils die ipsilaterale SN in ihrer größten Ausdehnung durch einen erfahrenen Untersucher dargestellt, das Bild wurde eingefroren und dann die echoreiche Region manuell umfahren, um so die Fläche der SN in

der Ebene auszumessen. Zur statistischen Auswertung wird die Summe aus den Flächen der beiden Seiten berechnet, welche zum Nachweis einer Hypoechogenität $< 0,20 \text{ cm}^2$ betragen sollte. Die Flächengröße zum Nachweis einer Hyperechogenität ist abhängig vom verwendeten Gerät und lag in der TREND-Studie bei $> 0,21 \text{ cm}^2$ für eine Seite, was bedeutet, dass von Hyperechogenität der Substantia nigra (= SN plus) gesprochen wurde, wenn auf mindestens einer Seite diese Flächengröße gemessen wurde.

Des Weiteren erfolgte die Untersuchung der Durchgängigkeit der Mittellinie. Diese ist in der Regel als durchgängige Struktur darstellbar und beinhaltet die Raphekerne und Faserverbindungen des basal-limbischen Systems. Bei der Erhebung der Raphe-Echogenität wurde die Raphe als hypoechogen bezeichnet, wenn auf mindestens einer Seite die Raphe als unterbrochen gesehen wurde oder diese gar nicht gesehen werden konnte.

Ferner erfolgte eine Beurteilung des Ventrikelsystems. Das Ventrikelsystem stellt sich als echoarme Fläche zwischen hyperechogenen Grenzen dar. Der dritte Ventrikel gilt als erweitert bei einem Durchmesser $> 4,8 \text{ mm} \pm 1,9 \text{ mm}$ (< 60 Jahre) oder $> 7,6 \text{ mm} \pm 2,1 \text{ mm}$ (≥ 60 Jahre) und vergrößerte Seitenventrikel lagen bei einem Durchmesser $> 16,7 \text{ mm} \pm 2,3 \text{ mm}$ (< 60 Jahre) oder $> 19,0 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ mm}$ (≥ 60 Jahre) vor (Lerche et al., 2015).

Alle erhobenen TCS-Parameter wurden in Tab. 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Für die Studie erhobene transkranielle Sonographie-Parameter

Untersuchte Struktur	Cutoff-Werte
Substantia nigra	Hypoechogenität: $< 0,20 \text{ cm}^2$
	Hyperechogenität (SN plus): $> 0,21 \text{ cm}^2$
Raphe	Unterbrochen/nicht zu sehen: hypoechogen
Ventrikelsystem	Dritter Ventrikel: $> 4,8 \text{ mm} \pm 1,9 \text{ mm}$ (< 60 Jahre) oder $> 7,6 \text{ mm} \pm 2,1 \text{ mm}$ (≥ 60 Jahre)
	Seitenventrikel: $> 16,7 \text{ mm} \pm 2,3 \text{ mm}$ (< 60 Jahre) oder $> 19,0 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ mm}$ (≥ 60 Jahre)

2.2.7 Diagnosestellung einer Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder (RBD)

Die Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder (RBD) ist eine Dysfunktion inhibitorischer Inputs, die verhindert, dass es in der REM-Schlafphase zu einer Muskelatonie kommt und die hierunter leidenden Personen ihre im Traum erlebten Bewegungen ausführen (Schenck and Mahowald, 2002, Postuma et al., 2013).

Um in der TREND-Studie Probanden mit einer RBD herauszufinden, wurden alle Probanden gebeten, den REM Sleep Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) zu beantworten (Stiasny-Kolster et al., 2007). Dieser Fragebogen, der vom Befragten selbst ausgefüllt wird, untersucht zehn Items des Schlafs. Es ist für jede der dreizehn Fragen lediglich eine dichotome Entscheidung zwischen „Ja“ und „Nein“ zu treffen. Ein Score von fünf Punkten wird als positives Ergebnis gewertet. Hierfür liegt die Sensitivität bei 96% und die Spezifität bei 56% (Stiasny-Kolster et al., 2007, Marelli et al., 2016).

Ferner wurde die International Classification of Sleep Disorders (ICSD der American Academy of Sleep Medicine) einbezogen (Thorpy, 2012). Zusätzlich zu einem Score von fünf Punkten im RBDSQ sollten im Anamnesegespräch die Punkte „Sprechen/Schreien im Schlaf“, „starke Bewegung im Schlaf“ und „Alpträume“ als meist passend angegeben werden.

2.2.8 Prodromalmarker der Parkinson-Erkrankung

Prodromalmarker sind Kennzeichen einer Erkrankung, die sich frühzeitig im Rahmen des bereits voranschreitenden neurodegenerativen Prozesses zeigen, noch ehe sich die ersten krankheitsdefinierenden Symptome bemerkbar machen. Diese „Frühmarker“ sind bereits Ausdruck des neurodegenerativen Prozesses. Eine eindeutige Zuordnung der Marker zum neurodegenerativen Prozess (hohe Sensitivität und Spezifität) würde eine frühe neuroprotektive Therapie möglich machen.

Zu den in der TREND-Studie beleuchteten und den in unsere Studie eingegangenen Prodromalmarkern für Morbus Parkinson zählen Hyposmie, Depression/depressive Verstimmung und RBD.

2.2.9 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung und die Datenanalyse wurde die Software SPSS® 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Für die deskriptiven Statistiken wurden Median, Minimum und Maximum berechnet. Zur Bestimmung der absoluten Häufigkeiten von Kombinationen von Merkmalsausprägungen verwendeten wir Kreuztabellen. Gruppenvergleiche dichotomer Variablen wurden mit Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Die Beurteilung der Signifikanz erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher. Zur Überprüfung der Signifikanz numerischer Variablen legten wir den Mann-Whitney-U-Test zu Grunde.

Als statistisch bedeutsam wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

1102 Probanden wurden anhand demographischer und klinischer Daten, Fragebögen zu Depression sowie mit Hilfe sonographischer Bildgebung im Rahmen des ersten Follow-Up der TREND-Studie untersucht.

Die Gesamtkohorte enthielt 56 Probanden, bei welchen durch oben genannte Kriterien (siehe 3.2.1 Diagnose des RLS) ein RLS bereits diagnostiziert war bzw. im Rahmen der Anamnese diagnostiziert wurde. Diese Gruppe wurde „RLS“ benannt und jeweils der Gruppe ohne RLS-Diagnose (= „Gesund“) gegenübergestellt. Hieraus ergibt sich eine Prävalenz des RLS von 5,1%. Siehe Abb. 3.

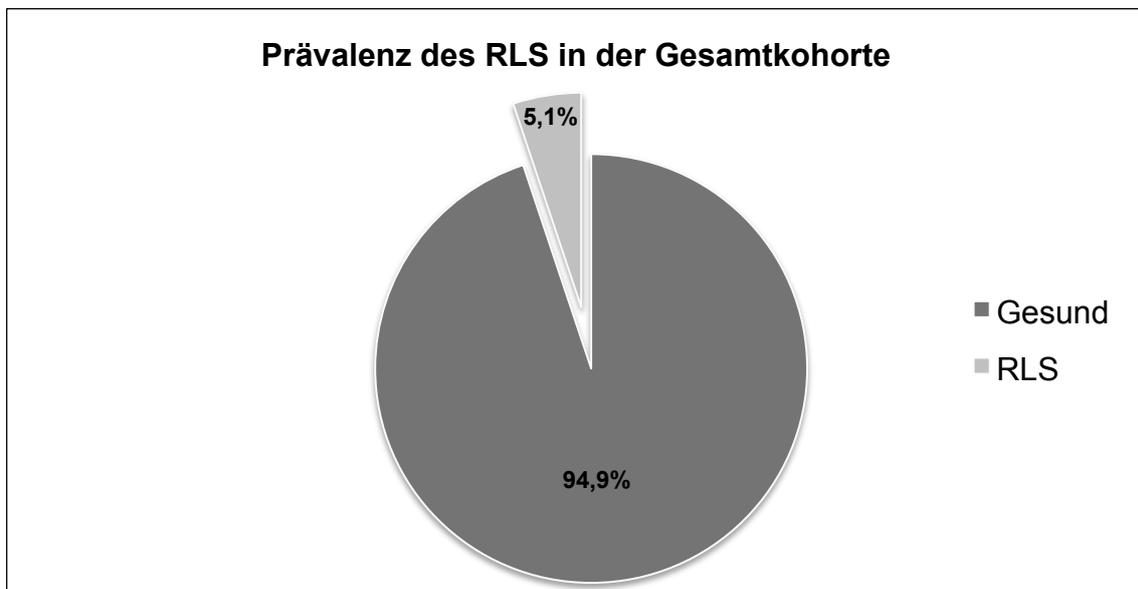


Abb. 3: Prävalenz des RLS in der Gesamtkohorte; n (Gesamtkohorte) = 1102, n (RLS) = 56, **RLS:** Restless Legs Syndrom

Die Kohorte der Probanden mit RLS (56 Probanden) unterteilten wir zur Berechnung im weiteren Verlauf in eine Gruppe mit diagnostizierter RBD (13 Probanden) und eine Gruppe ohne RBD (43 Probanden). Siehe Abb. 4.

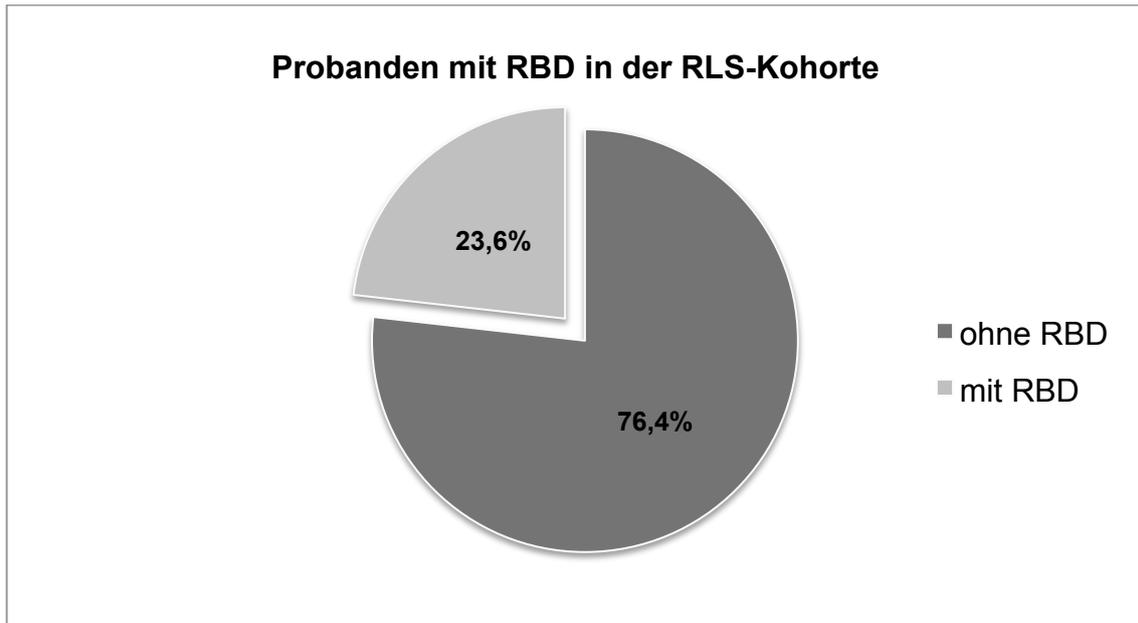


Abb. 4: *Probanden mit RBD in der RLS-Kohorte, n (RLS) = 56, n (RBD + RLS) = 13; RLS: Restless Legs Syndrom, RBD: Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder*

3.1 Demographische und klinische Daten im Vergleich „RLS“ versus „Gesund“

Das Durchschnittsalter der Kohorte „Gesund“ betrug 64 Jahre. Probanden in der „RLS“-Gruppe waren durchschnittlich 65,5 Jahre alt und somit älter, jedoch ohne Signifikanz gegenüber der Gesamtkohorte (Mann-Whitney-U-Test).

Frauen gab es in der „RLS“-Gruppe signifikant mehr als in der Gruppe ohne RLS (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

Auch die Prävalenz einer lifetime depression war in der Gruppe der RLS-Betroffenen signifikant erhöht (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher). Ebenso erreichten Probanden der „RLS“-Gruppe im BDI signifikant höhere Werte (Mann-Whitney-U-Test). Die BDI-Scores wurden in Abb. 5 graphisch aufbereitet.

Probanden der „RLS“-Gruppe hatten signifikant häufiger eine RBD als Probanden ohne RLS (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

Bei der Untersuchung einer PNP mittels Testung der Pallästhesie und bei der Testung der Hyposmie konnten im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test

nach Fisher). Für die Entscheidung „Hyposmie ja“ war der Summenwert der unter „3.2.5 Hyposmie“ beschriebenen Tests ausschlaggebend.

Alle demographischen und klinischen Daten wurden in Tab. 5 zusammengefasst.

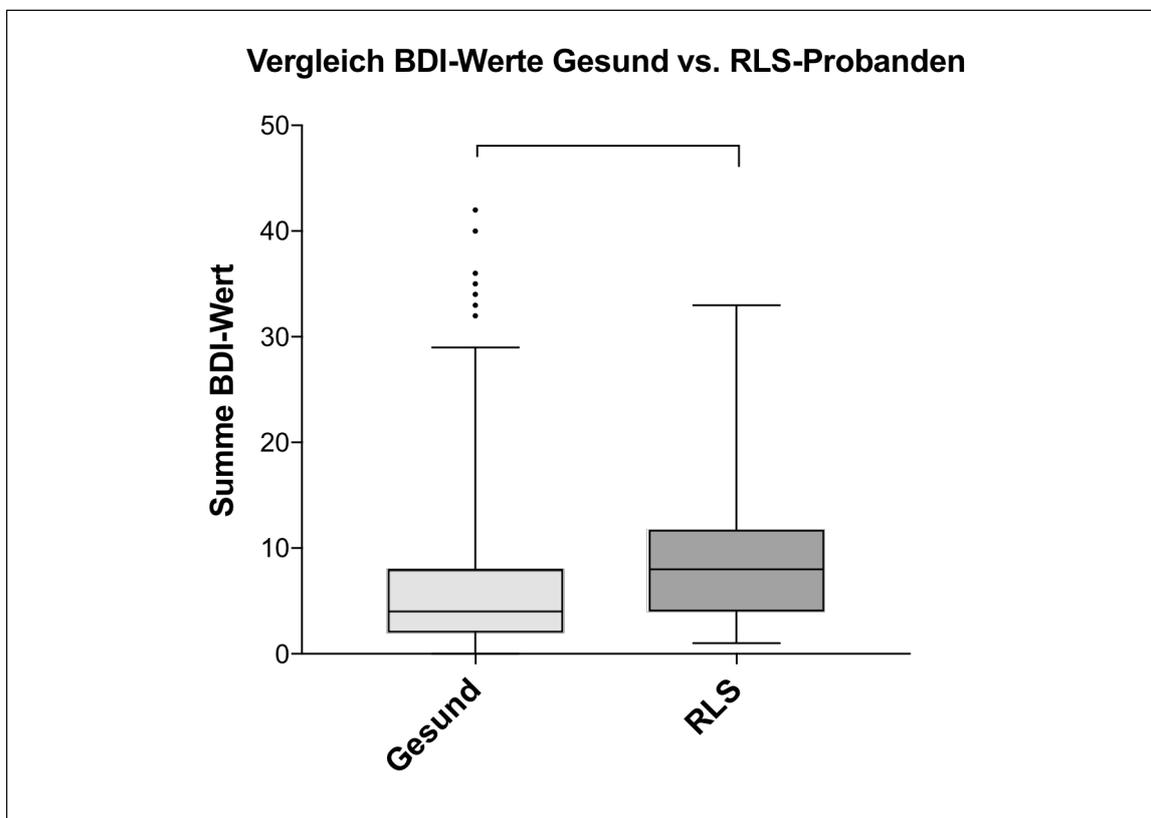


Abb. 5: Vergleich der BDI-Werte in der Kohorte „Gesund“ und in der Kohorte der RLS-Probanden; **BDI:** Beck Depression Inventory, **RLS:** Restless Legs Syndrom

Unter den Probanden mit RLS, die eine lifetime depression angaben, befanden sich elf Personen, die eine antidepressive Therapie einnahmen. Hierunter befanden sich SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin), selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI: Venlafaxin), trizyklische Antidepressiva (Trimipramin, Opipramol), das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin und Johanniskraut als pflanzliches Präparat. Drei der Patienten nahmen eine Doppelmedikation ein. Eine Übersicht zu den Antidepressiva in der Kohorte der RLS-Probanden gibt Tab. 6.

Tab. 5: Demographische und klinische Daten der Probanden

	Gesamtkohorte n = 1102	Gesund n = 1046	RLS n = 56	p-value Gesund vs. RLS
Alter [in Jahren] (Minimum - Maximum)		64,0 (50,0 - 83,0)	65,5 (52,0 - 80,0)	0,776 ¹
Frauen [%]	47,9 (n = 528)	47,0 (n = 492)	64,3 (n = 36)	0,013²
Lifetime depression [%]	25,0 (n = 276)	24,0 (n = 251)	44,6 (n = 25)	0,001²
BDI [Punktwert] (Minimum - Maximum)		4,0 (0,0 - 42,0)	8,0 (1,0 - 33,0)	< 0,001¹
PNP ja [%]	11,6 (n = 126)	11,3 (n = 117)	16,1 (n = 9)	0,282 ²
Hyposmie ja [%]	17,7 (n = 192)	17,5 (n = 180)	21,8 (n = 12)	0,467 ²
RBD ja [%]	9,0 (n = 98)	8,2 (n = 85)	23,6 (n = 13)	0,001²

BDI: Beck Depression Inventory, **n:** Probandenanzahl, **PNP:** Polyneuropathie, **p-value:** Signifikanzwert, **RBD:** Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **%:** prozentualer Anteil, ¹: Mann-Whitney-U-Test, ²: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

Tab. 6: Verteilung der Antidepressiva in der RLS-Kohorte

Medikamentengruppe	Name des Präparats	Anzahl Probanden (n)
SSRI	Citalopram	5
	Escitalopram	1
	Fluoxetin	1
SSNRI	Venlafaxin	1
Trizyklische Antidepressiva	Trimipramin	2
	Opipramol	1
Tetrazyklische Antidepressiva	Mirtazapin	1
Pflanzliche Präparate	Johanniskraut	2

n: Probandenanzahl, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SSRI:** Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, **SSNRI:** Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

3.2 TCS-Daten im Vergleich „RLS“ versus „Gesund“

Die Untersuchung mittels transkranieller Sonographie ergab im Vergleich der beiden Gruppen „RLS“ und „Gesund“ keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test; Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

Eine Unterbrechung der Mittellinienstruktur, welche die Raphekerne verbindende Fasern enthält, wurde im Gegensatz zu früheren Studien bei Patienten mit Depressionen in der TREND-Studie bei RLS-Probanden nicht festgestellt (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher). Dies gilt auch für einen Vergleich von RLS-Probanden mit lifetime depression zu solchen RLS-Probanden ohne lifetime depression (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher; siehe Tab. 7). Für die Depression wurde somit kein morphologisches Korrelat gefunden.

Die SN wies weder in der Gesamtkohorte noch in der Gruppe der Teilnehmer mit RLS eine deutlich veränderte Echogenität auf - weder eine Hyperechogenität als Hinweis für die Veranlagung für eine Parkinsonerkrankung noch eine Hypoechogenität, wie sie in früheren Studien mit RLS-Probanden dokumentiert wurde (Mann-Whitney-U-Test).

Die Ventrikel waren normal groß und somit wurde in keiner der Gruppen eine deutliche Atrophie dokumentiert (Mann-Whitney-U-Test).

Die erhobenen TCS-Daten wurden in Tab. 8 zusammengefasst.

Tab. 7: *Raphe in TCS bei RLS-Probanden ohne lifetime depression und bei RLS-Probanden mit lifetime depression*

	RLS mit lifetime depression; n = 22	RLS ohne lifetime depression; n = 28	p-value
Raphe unterbrochen in TCS [%]	22,7 (n = 5)	28,6 (n = 8)	0,751 ¹

n: Probandenanzahl, **p-value:** Signifikanzwert, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **TCS:** Transkranielle Sonographie, **%:** prozentualer Anteil, ¹: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

Tab. 8: TCS-Daten der Kohorte „Gesund“ und in der Gruppe der RLS-
Probanden

	Gesamt- kohorte n = 1102	Gesund n = 1046	RLS n = 56	p-value Gesund vs. RLS
Größe dritter Ventrikel in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		6,0 (1,4 - 16,0)	5,7 (2,1 - 11,3)	0,298 ¹
Größe Seitenventrikel rechts in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		19,2 (5,9 - 25,6)	19,2 (12,4 - 22,0)	0,889 ¹
Größe Seitenventrikel links in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		19,4 (11,8 - 19,8)	19,3 (12,0 - 25,0)	0,802 ¹
Raphe unterbrochen in TCS [%]	26 (n = 193)	19,2 (n = 180)	19,5 (n = 13)	0,270 ²
SN rechts in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)		0,18 (0,09 - 0,37)	0,17 (0,08 - 0,31)	0,131 ¹
SN links in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)		0,18 (0,07 - 0,38)	0,18 (0,1 - 0,31)	0,951 ¹
SN plus [%]	29,0 (n = 320)	29,2 (n = 305)	26,8 (n = 15)	0,764 ²

n: Probandenanzahl, **p-value:** Signifikanzwert, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra, **SN plus:** Hyperechogenität der SN, **TCS:** Transkranielle Sonographie, %: prozentualer Anteil, ¹: Mann-Whitney-U-Test, ²: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

3.3 Demographische und klinische Daten im Vergleich „RLS mit RBD“ versus „RLS ohne RBD“

Die Gruppen „RLS mit RBD“ und „RLS ohne RBD“ unterschieden sich nicht signifikant in Alter (Mann-Whitney-U-Test) und Geschlecht (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher). Auch lifetime depression, PNP, Hyposmie (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher) und der BDI (Mann-Whitney-U-Test) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Exakte Werte finden sich in Tab. 9.

Tab. 9: Demographische und klinische Daten in den Gruppen „RLS mit RBD“ und „RLS ohne RBD“

	RLS mit RBD n = 13	RLS ohne RBD n = 43	p-value nur RLS-Probanden RLS mit RBD vs. RLS ohne RBD
Alter [in Jahren] (Minimum - Maximum)	65,0 (53,0 - 76,0)	65,5 (52,0 - 80,0)	0,921 ¹
Frauen [%]	53,8 (n = 7)	67,4 (n = 29)	0,510 ²
Lifetime depression [%]	53,8 (n = 7)	41,9 (n = 18)	0,532 ²
BDI [Punktwert] (Minimum - Maximum)	10,0 (2,0 - 33,0)	7,5 (1,0 - 28,0)	0,340 ¹
PNP ja [%]	7,7 (n = 1)	18,6 (n = 8)	0,668 ²
Hyposmie ja [%]	30,8 (n = 4)	19,0 (n = 8)	0,448 ²

BDI: Beck Depression Inventory, **n:** Probandenanzahl, **p-value:** Signifikanzwert, **RBD:** Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **%:** prozentualer Anteil, ¹: Mann-Whitney-U-Test, ²: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

3.4 TCS-Daten im Vergleich „RLS mit RBD“ versus „RLS ohne RBD“

RLS-Probanden mit RBD wiesen im Vergleich zu jenen ohne RBD eine Hyper-echogenität der linken SN auf (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

Alle anderen in der TCS gemessenen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test; Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

Tab. 10 zeigt eine Übersicht der TCS-Daten der RLS-Probanden.

Tab. 10: TCS-Daten der Gruppen „RLS mit RBD“ und „RLS ohne RBD“

	RLS mit RBD n = 13	RLS ohne RBD n = 43	p-value nur RLS-Probanden RLS mit RBD vs. RLS ohne RBD
Größe dritter Ventrikel in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	5,8 (4,4 - 9,3)	5,5 (2,1 - 11,3)	0,297 ¹
Größe Seitenventrikel rechts in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	18,8 (17,6-21,7)	19,2 (12,4 - 22,0)	0,999 ¹
Größe Seitenventrikel links in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	19,7 (14,9 - 21,7)	19,0 (12,0 - 25,0)	0,286 ¹
Raphe unterbrochen in TCS [%]	63,6 (n = 7)	76,9 (n = 30)	0,445 ²
SN rechts in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,17 (0,08 - 0,23)	0,17 (0,09 - 0,31)	0,680 ¹
SN links in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,21 (0,16 - 0,31)	0,18 (0,10 - 0,27)	0,021¹
SN plus [%]	45,5 (n = 5)	23,3 (n = 10)	0,256 ²

n: Probandenanzahl, **p-value:** Signifikanzwert, **RBD:** Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra, **SN plus:** Hyperechogenität der SN, **TCS:** Transkranielle Sonographie, **%:** prozentualer Anteil, ¹: Mann-Whitney-U-Test, ²: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

3.5 Daten zu Prodromalmarkern für Parkinson bei Probanden mit RLS

Im untersuchten Kollektiv fanden sich viele RLS-Probanden, welche einen oder mehrere Prodromalmarker für Parkinson aufwiesen. Die TCS-Daten zeigten hier keine signifikanten Unterschiede und auch keine Hyper- oder Hypoechogenität der SN (Pearson-Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher).

In Tab. 11 finden sich die erhobenen TCS-Daten zugeordnet zur Anzahl der bei den Probanden vorliegenden Prodromalmarkern. Abb. 6 zeigt die Größe der SN in Bezug zur Anzahl der Prodromalmarker bei den RLS-Probanden.

Tab. 11: Prodromalmarker in der Kohorte der Teilnehmer mit RLS

	Kein Prodromal- marker	Ein Prodromal- marker	Zwei Prodromal- marker	Drei Prodromal- marker
Anzahl Probanden [n]	18	17	13	1
Alter [in Jahren] (Minimum - Maximum)	63,0 (57,0 - 75,0)	67,0 (52,0 - 80,0)	64,0 (53,0 - 76,0)	69
Größe dritter Ventrikel in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	5,4 (3,0 - 9,3)	5,9 (2,1 - 7,8)	5,7 (3,8 - 11,3)	6,4
Größe Seitenventrikel rechts in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	19,3 (17,0 - 22,0)	19,2 (12,4 - 21,5)	18,9 (17,6 - 21,7)	21,0
Größe Seitenventrikel links in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	19,0 (15,7 - 25,0)	19,0 (12,0 - 24,0)	19,7 (14,9 - 21,7)	21,6
SN rechts in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,19 (0,10 - 0,31)	0,16 (0,09 - 0,20)	0,19 (0,08 - 0,23)	0,16
SN links in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,18 (0,12 - 0,27)	0,18 (0,10 - 0,22)	0,20 (0,14 - 0,31)	0,18

n: Probandenanzahl, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra, **TCS:** Transkranielle Sonographie

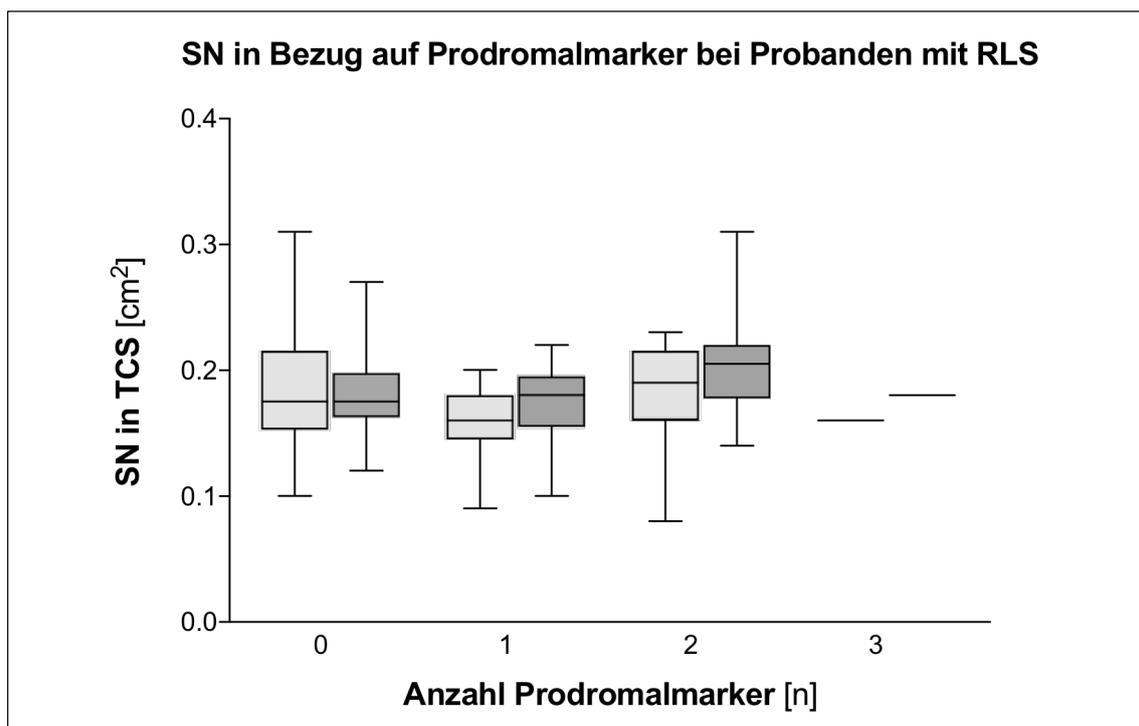


Abb. 6: SN in Bezug auf Prodromalmarker bei Probanden mit RLS;
RLS: Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra

3.6 Gesamtdaten der Studie

Tab. 12: Gesamtdaten der Kohorten "Gesund" und "RLS" im Überblick

	Gesamt- kohorte n = 1102	Gesund n = 1046	RLS n = 56	p-value Gesund vs. RLS
Prävalenz des RLS [%]	5,1 (n = 56)			
Alter (Median) [in Jahren] (Minimum - Maximum)		64,0 (50,0 - 83,0)	65,5 (52,0 - 80,0)	0,776 ¹
Frauen [%]	47,9 (n = 528)	47,0 (n = 492)	64,3 (n = 36)	0,013 ²
Lifetime depression [%]	25,0 (n = 276)	24,0 (n = 251)	44,6 (n = 25)	0,001 ²
BDI [Punktwert] (Minimum - Maximum)		4,0 (0,0 - 42,0)	8,0 (1,0 - 33,0)	< 0,001 ¹
Größe dritter Ventrikel in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		6,0 (1,4 - 16,0)	5,7 (2,1 - 11,3)	0,298 ¹
Größe Seitenventrikel rechts in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		19,2 (5,9 - 25,6)	19,2 (12,4 - 22,0)	0,889 ¹
Größe Seitenventrikel links in TCS [mm] (Minimum - Maximum)		19,4 (11,8 - 19,8)	19,3 (12,0 - 25,0)	0,802 ¹
Raphe unterbrochen in TCS [%]	26 (n = 193)	19,2 (n = 180)	19,5 (n = 13)	0,270 ²
SN rechts in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)		0,18 (0,09 - 0,37)	0,17 (0,08 - 0,31)	0,131 ¹
SN links in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)		0,18 (0,07 - 0,38)	0,18 (0,1 - 0,31)	0,951 ¹
SN plus [%]	29,0 (n = 320)	29,2 (n = 305)	26,8 (n = 15)	0,764 ²
PNP ja [%]	11,6 (n = 126)	11,3 (n = 117)	16,1 (n = 9)	0,282 ²
Hyposmie ja [%]	17,7 (n = 192)	17,5 (n = 180)	21,8 (n = 12)	0,467 ²
RBD ja [%]	9,0 (n = 98)	8,2 (n = 85)	23,6 (n = 13)	0,001 ²

BDI: Beck Depression Inventory, **n:** Probandenanzahl, **PNP:** Polyneuropathie, **p-value:** Signifikanzwert, **RBD:** Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra, **SN plus:** Hyperechogenität der SN, **TCS:** Transkranielle Sonographie, **%:** prozentualer Anteil, ¹: Mann-Whitney-U-Test, ²: Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

Tab. 13: Gesamtdaten der Kohorten "RLS mit RBD" und "RLS ohne RBD" im Überblick

	RLS mit RBD n = 13	RLS ohne RBD n = 43	p-value nur RLS-Probanden RLS mit RBD vs. RLS ohne RBD
Alter (Median) [in Jahren] (Minimum - Maximum)	65,0 (53,0 - 76,0)	65,5 (52,0 - 80,0)	0,921 ¹
Frauen [%]	53,8 (n = 7)	67,4 (n = 29)	0,510 ²
Lifetime depression [%]	53,8 (n = 7)	41,9 (n = 18)	0,532 ²
BDI [Punktwert] (Minimum - Maximum)	10,0 (2,0 - 33,0)	7,5 (1,0 - 28,0)	0,340 ¹
Größe dritter Ventrikel in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	5,8 (4,4 - 9,3)	5,5 (2,1 - 11,3)	0,297 ¹
Größe Seitenventrikel rechts in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	18,8 (17,6-21,7)	19,2 (12,4 - 22,0)	0,999 ¹
Größe Seitenventrikel links in TCS [mm] (Minimum - Maximum)	19,7 (14,9 - 21,7)	19,0 (12,0 - 25,0)	0,286 ¹
Raphe unterbrochen in TCS [%]	63,6 (n = 7)	76,9 (n = 30)	0,445 ²
SN rechts in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,17 (0,08 - 0,23)	0,17 (0,09 - 0,31)	0,680 ¹
SN links in TCS [cm ²] (Minimum - Maximum)	0,21 (0,16 - 0,31)	0,18 (0,10 - 0,27)	0,021 ¹
SN plus [%]	45,5 (n = 5)	23,3 (n = 10)	0,256 ²
PNP ja [%]	7,7 (n = 1)	18,6 (n = 8)	0,668 ²
Hyposmie ja [%]	30,8 (n = 4)	19,0 (n = 8)	0,448 ²

BDI: Beck Depression Inventory, **n:** Probandenanzahl, **PNP:** Polyneuropathie, **p-value:** Signifikanzwert, **RBD:** Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder, **RLS:** Restless Legs Syndrom, **SN:** Substantia nigra, **SN plus:** Hyperechogenität der SN, **TCS:** Transkranielle Sonographie, **%:** prozentualer Anteil, ^{1:} Mann-Whitney-U-Test, ^{2:} Pearson-Chi-Quadrat-Test/Exakter Test nach Fisher

4. Diskussion

Das RLS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen unserer Gesellschaft (AWMF, 2012), die die Lebensqualität der Patienten meist stark einschränkt (Allen et al., 2005). Häufig tritt eine Depression als Komorbidität des RLS auf (Lee et al., 2008, Becker and Sharon, 2014).

Ferner bestehen viele Hinweise, dass RLS häufiger bei Patienten mit Morbus Parkinson auftritt (Fereshtehnejad et al., 2015, Marchesi et al., 2016).

Die vorliegende Studie setzte sich mit den in der Literatur vorhandenen Daten zur Prävalenz des RLS in einer Kohorte älterer Personen auseinander. Außerdem wurde untersucht, ob bei Patienten mit RLS und Depression in der TCS ein bildgebendes Korrelat gefunden werden kann. Des Weiteren wurden die erhobenen Daten in Bezug auf bei RLS vorliegenden Prodromalmarkern für Parkinson analysiert. Es erfolgte außerdem eine Darstellung, inwieweit es eine Assoziation von RLS mit Prodromalmarkern als möglichen Hinweis für das Vorliegen eines RLS schon vor Auftreten der motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung gibt.

Es wurden Daten aus dem ersten Follow-Up der TREND-Studie verwendet, die in Bezug auf Neurodegeneration gesunde Probanden mit und ohne Risikomarkern für neurodegenerative Erkrankungen untersucht. Der Altersdurchschnitt in der Kohorte lag bei 64 Jahren. Es wird somit die ältere Bevölkerung abgebildet.

4.1 Beurteilung der demographischen und epidemiologischen Daten

Das RLS ist in Asien (Tan et al., 2001, Tsuboi et al., 2009, Koo, 2015) und auch in Afrika (Burtscher et al., 2014) eine seltene Erkrankung. In der westlichen Gesellschaft gilt es hingegen als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (AWMF, 2012).

Die Prävalenz eines RLS liegt laut der aktuellen Studienlage in der kaukasischen Bevölkerung bei 3-10% (Berger and Kurth, 2007, AWMF, 2012). Dies konnten wir bei der Erhebung unserer Ergebnisse mit einer Prävalenz von 5,1% in der untersuchten Kohorte bestätigen.

In Studien zeigte sich eine Altersabhängigkeit für das RLS. Mit steigendem Alter nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu (Rothdach et al., 2000, Phillips et al., 2000, Ohayon and Roth, 2002, Trenkwalder et al., 2005, AWMF, 2012).

Zwar waren auch im hier untersuchten Kollektiv die von RLS Betroffenen durchschnittlich eineinhalb Jahre älter als die gesunden Probanden, jedoch weist dieser Unterschied keine Signifikanz auf. Die in den oben genannten Studien zitierte Altersabhängigkeit bezieht sich allerdings auf die gesamte Lebensspanne, die in unserer Studie nicht untersucht wurde. Es wurde lediglich die ältere Bevölkerung abgebildet.

Übereinstimmend mit der Literatur konnte mit der vorliegenden Untersuchung ferner gezeigt werden, dass Frauen signifikant häufiger von RLS betroffen sind (Berger et al., 2004, Trenkwalder et al., 2005, Sales et al., 2016).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das ausgewählte Studienkollektiv sowohl bezogen auf Prävalenz als auch auf prozentuale Geschlechterverteilung mit Literaturdaten vergleichbar ist.

4.2 Beurteilung von lifetime depression/BDI in Bezug auf RLS

Das RLS verursacht bei den Betroffenen eine niedrigere Lebensqualität (Durgin et al., 2015, Kubo et al., 2016); dies ist unter anderem durch die unangenehmen Beschwerden, den reduzierten Nachtschlaf und die damit verbundene Tagesmüdigkeit zu erklären.

Patienten, die unter RLS leiden, haben darüber hinaus häufiger Depressionen, was durch mehrere Studien belegt wurde (Winkelmann et al., 2005, Lee et al., 2008).

Auch in der hier untersuchten Kohorte fand sich ein signifikant höheres Risiko unter einer Depression zu leiden oder gelitten zu haben, wenn zusätzlich bereits ein RLS diagnostiziert wurde (siehe 4.1 Demographische und klinische Daten im Vergleich „RLS“ versus „Gesund“).

Bezüglich eines ursächlichen Zusammenhanges ist von Bedeutung, dass eine Depression als mögliche Folge eines RLS auftreten kann oder auch ein RLS sich im Laufe einer Depression entwickeln kann (Szentkiralyi et al., 2013).

Eine einfache, mögliche Erklärung für eine in Folge des RLS entstehende Depression könnte die Sorge um unzureichenden Behandlungserfolg und um immer stärkere, jedoch immer weniger zu therapierende Beschwerden sein, der die Patienten während der Behandlung ausgesetzt sind (Stichwort: Augmentation; siehe 1.1.8 Therapie). Diese macht zusätzlich zu der durch den Schlafmangel und die unangenehmen Beschwerden verminderten Lebensqualität hilflos und schürt negative Gedanken (Scholz et al., 2011). Ferner hat Schlaflosigkeit als unabhängiger Faktor einen negativen Effekt auf die mentale Gesundheit (Narowska et al., 2015). Diese Ausführung lässt auch schlüssig erscheinen, dass Patienten, die unter einem stärker ausgeprägten RLS leiden, auch ein größeres Risiko für die Entstehung einer Depression haben (Scholz et al., 2011, Koo et al., 2016).

Im Vergleich zu anderen die Psyche beeinträchtigenden Krankheiten (Krebsleiden, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung) scheinen Patienten mit RLS vermehrt von Depression betroffen zu sein (Winkelmann et al., 2005) und scoren auch im BDI höher (Hornyak, 2010, Szentkiralyi et al., 2013).

Diesbezüglich gilt zu beachten, dass beide Erkrankungen (RLS und Depression) gemeinsame Diagnosekriterien aufweisen: Schlaflosigkeit, Energieverlust, verminderte Konzentrationsfähigkeit und psychomotorische Verlangsamung (Lee et al., 2008, Narowska et al., 2015), was höhere Scores in den jeweiligen Fragebögen erklären könnte. Insbesondere im Vergleich zu gesunden Personen scoren von RLS Betroffene möglicherweise höher, da RLS-Patienten auch ohne Depression unter den im BDI abgefragten Charakteristika leiden bzw. diese vielleicht als gravierender wahrnehmen als ein gesunder Proband. RLS-Probanden in dieser Studie erreichten im BDI signifikant höhere Werte als die mit ihnen verglichene gesunde Kohorte.

Beide Erkrankungen könnten ferner im Sinne von gemeinsamen Pathomechanismen gehäuft zusammen vorkommen, da sowohl beim RLS wie auch bei der Depression eine mögliche Dysfunktion im Dopaminstoffwechsel zu Grunde liegt. Als Beispiel der Fehlfunktion im Dopaminhaushalt sei eine verminderte Expression und Funktion der D3-Dopaminrezeptoren bei der Depression (Leggio et al., 2013) und erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration gepaart

mit einer verminderten Aktivität der Dopamintransporter an der Zelloberfläche beim RLS genannt (Allen et al., 2009, Connor et al., 2009).

Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, dass Antidepressiva ungünstige Effekte auf die RLS-Symptomatik haben können und z.B. Mirtazapin sowie Mianserin in 8-28% ein RLS induzieren (Kim et al., 2008, Rottach et al., 2008). In diesen Fällen liegt der Beginn der RLS-Symptomatik jeweils wenige Tage nach der ersten Antidepressivaeinnahme. Die Datenlage zeigt hier jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Antidepressiva und RLS (Brown et al., 2005, Lee et al., 2008). In der hier untersuchten RLS-Kohorte nahmen zwölf der 56 von RLS betroffenen Probanden Antidepressiva (SSRI, SSNRI, trizyklische Antidepressiva, Mirtazapin) ein. Eine Untersuchung, inwieweit sich die RLS-Symptomatik in dieser Kohorte seit Einnahme der Antidepressiva verschlechtert hat, fand nicht statt. Auch wurde nicht überprüft, ob die Symptomatik des RLS erst seit Beginn der Antidepressivaeinnahme respektive kurz darauf begonnen hat. Es ist jedoch zu erwarten, dass Patienten mit RLS, die im BDI in der hier vorliegenden Studie ohnehin einen signifikant höheren Punktwert erreichten, noch größere Werte erzielt hätten, da eine Antidepressivaeinnahme Werte im BDI senkt (Hautzinger, 1991).

Einschränkend ist zu unseren Ergebnissen zu sagen, dass die Gruppe der Patienten mit RLS im Vergleich zur Gruppe derer ohne RLS sehr klein war (Probanden ohne RLS, n = 1046, Probanden mit RLS, n = 56). Somit kann keine sichere statistische Aussage getroffen werden. In einer größeren Kohorte und durch eine Gegenüberstellung zu einer adäquaten Anzahl von Kontrollen sollten die Untersuchungsergebnisse verifiziert werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das untersuchte RLS-Kollektiv, wie bereits aus der Literatur bekannt, häufiger unter einer Depression litt als gesunde Probanden. Eine ursächliche Assoziation beider Erkrankungen konnte nicht aufgezeigt werden.

4.3 Beurteilung der erhobenen Daten in Bezug auf RLS im Zusammenhang mit Hyposmie und RBD

In der TREND-Studie werden in einer möglichst großen Kohorte über mehrere Jahre hinweg mögliche Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Erkrankung und den Morbus Parkinson bezüglich ihres Verlaufes, ihrer Assoziation miteinander und mit anderen klinischen Symptomen und Syndromen und der Konversion betroffener Personen zu den klinischen Bildern eines Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer untersucht. Zu Prodromalmarkern für Parkinson zählen unter anderen eine Depression, eine Hyposmie und die RBD.

In der vorliegenden Studie konnten wir, wie unter 5.2 „Beurteilung von lifetime depression/BDI in Bezug auf RLS“ ausgeführt, zeigen, dass Patienten mit RLS häufiger unter einer Depression litten. Diese psychiatrische Erkrankung gilt auch als ein Risikomarker für Morbus Parkinson (Postuma et al., 2012).

Im Gegensatz dazu zeigte sich beim Vergleich von RLS-Patienten mit den gesunden Probanden kein signifikanter Unterschied für das verstärkte Auftreten einer Hyposmie.

Probanden mit RLS waren jedoch signifikant häufiger von einer RBD betroffen als solche aus der gesunden Kohorte. Ein möglicher Zusammenhang beider Erkrankungen wird unter 5.4 „Beurteilung eines Zusammenhanges von RLS und RBD“ näher erläutert.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Patienten mit RLS die Prodromalmarker Depression und RBD signifikant häufiger aufwiesen als gesunde Teilnehmer. Eine Assoziation zu Hyposmie bestand bei RLS-Probanden nicht.

4.4 Beurteilung eines Zusammenhanges von RLS und RBD

Sowohl RLS als auch RBD sind Erkrankungen, die im Schlaf auftreten. Im untersuchten Kollektiv ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von RLS und RBD. Im Vergleich zur Kohorte „Gesund“ wiesen Probanden mit einem RLS signifikant häufiger eine RBD auf. Die Versuchspersonen unterschieden sich in Alter und Höhe des Depressionsscores nicht von denen ohne RBD.

Bisher zeigte Adler et al., dass RLS nicht mit RBD vergesellschaftet ist (Adler et al., 2011). In dieser Studie untersuchten Adler et al. vier Kohorten von Patienten: Patienten mit Morbus Parkinson, solche mit RLS und Patienten mit essentiellen Tremor (ET) sowie eine gesunde Kontrollgruppe. Alle Diagnosen wurden klinisch gestellt. Insgesamt wurden 519 Personen in die Studie eingeschlossen. Das Schlafverhalten wurde anhand des Mayo Sleep Questionnaire (MSQ) und der Epworth Sleepiness Scale (ESS) beurteilt. Da für die erste Frage des MSQ „Wurde Ihnen bereits davon berichtet, dass Sie Ihre Träume ausleben?“ durch Boeve et al. eine hohe Sensitivität (98%) und Spezifität (74%) für eine polysomnographisch bestätigte RBD belegt wurde (Boeve B 2009), galt diese Frage als Marker einer RBD und die Patienten wurden als „probable RBD“ (pRBD) bezeichnet. Unter diesen Bedingungen ergab sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für pRBD bei Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu solchen mit RLS oder ET.

Im hier untersuchten Kollektiv wurde zur Diagnose der RBD der RBDSQ verwendet. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Assoziation von RLS und RBD auch in der Studie von Adler et al. gegeben wäre, wenn statt dem MSQ und dem ESS der RBDSQ verwendet worden wäre.

Der Zusammenhang zwischen RLS und RBD ist nach wie vor unklar und die Datenlage unzureichend. Im Folgenden wird versucht, eine Assoziation beider Erkrankungen und den signifikanten Zusammenhang von RLS und RBD in der hier untersuchten Kohorte zu erklären.

Beide Erkrankungen können dem Parkinson vorangehen (Wong et al., 2014, Howell and Schenck, 2015), wobei die Evidenz für RBD als Prodromalmarker viel stärker ist. So weisen einige Patienten mit RBD in der SPECT eine Reduktion des striatalen Dopamintransporters auf (Iranzo et al., 2010). Auch beim RLS konnten PET- und SPECT-Studien wie bereits in der Einleitung (siehe 1.1.4 Bildgebung des RLS) beschrieben eine dopaminerge Dysfunktion im nigrostriatalen und mesolimbischen System nachweisen (Earley et al., 2011, Rizzo et al., 2013, Rizzo et al., 2016). Des Weiteren ist sowohl bei RLS als auch bei RBD eine Therapie mit Dopaminagonisten (bei RBD am besten untersucht: Pramipexol) möglich (Fantini et al., 2003, Schmidt et al., 2006,

Aurora et al., 2010, Sasai et al., 2012, AWMF, 2012), auch wenn bei der RBD Clonazepam als Mittel der Wahl gilt. Bei der RBD scheint zusätzlich zum Verlust der Muskelatonie in der REM-Schlafphase eine Hirnstammaktivierung für die Ausführung der Bewegungen notwendig (Lai and Siegel, 1990, French and Muthusamy, 2016). Eine Aktivierung des Hirnstammes in der Nähe der Formatio reticularis ist auch für das RLS in einer fMRI-Studie gezeigt worden (Bucher et al., 1997).

Die Induktion einer RBD ist durch einen Therapieabbruch von die REM-Schlafphase unterdrückende Substanzen/Medikamente (Alkohol, Amphetamine, Kokain und Imipramin) möglich (Schenck et al., 1993). Auch Patienten mit RLS wird empfohlen, Alkohol zu meiden, um nicht eine Verschlechterung der Symptome zu erleiden (Garcia-Borreguero et al., 2011). Außerdem wird, wie bereits unter „5.2 Beurteilung von lifetime depression/BDI in Bezug auf RLS“ beschrieben, verschiedenen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, SSRI, Mirtazapin) eine Induktion des RLS, aber auch der RBD zugeschrieben (Schenck and Mahowald, 1992, Schenck et al., 1992, Onofrj et al., 2003, Kim et al., 2008, Garcia-Borreguero et al., 2011).

Auch wenn die Daten in unserer Untersuchung eine Assoziation von RLS und RBD als möglich aufzeigen, soll darauf hingewiesen werden, dass es sich beim RLS meist um eine Einschlafstörung handelt oder die Betroffenen von ihren Beschwerden geweckt werden (Montplaisir et al., 1997), was bei der RBD nicht zu verzeichnen ist. Hier treten die Beschwerden in den REM-Schlafphasen auf, die im Laufe der Nacht immer häufiger vorkommen und an Länge zunehmen, weshalb sich die Symptome der RBD eher gegen Ende der Nacht zeigen. Außerdem tritt die RBD häufiger bei Männern (Schenck et al., 1993, Olson et al., 2000), RLS häufiger bei Frauen auf (Hening et al., 2007, Ekblom and Ulfberg, 2009). Weitere Ausführungen zur RBD finden sich unter „5.6 Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges von RLS und Morbus Parkinson“.

PLMS (Periodic Limb Movements in Sleep) treten vermehrt mit dem RLS auf und gelten als supportives Kriterium für eine Diagnosestellung des RLS (Fulda, 2015). Für die RBD ist ebenso die PLMS als Komorbidität bekannt

(Olson et al., 2000, Fantini et al., 2002). Allerdings treten PLMS beim RLS in der Nicht-REM-Schlafphase und bei der RBD in der REM-Schlafphase auf (Manconi et al., 2007). In den oben genannten Studien erfolgte eine Schlaflaboruntersuchung, so dass eine Unterscheidung von PLMS und RLS, welche durch eine ähnliche Symptomatik oft schwer voneinander abzugrenzen sind, sichergestellt sein sollte. Beim gehäuftem Auftreten von PLMS bei RBD handelt es sich daher nicht um einen signifikanten Zusammenhang von RLS und RBD. Die PLMS kann somit als Ausprägung von Bewegungen im Schlaf bzw. einer Schlafstörung mit beiden Erkrankungen vergesellschaftet sein, ohne dass eine Assoziation von RLS und RBD besteht oder diese Erkrankungen eine gemeinsame Pathophysiologie aufweisen.

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden keiner Schlaflaboruntersuchung unterzogen. Um eine sichere Diagnose einer RBD zu stellen und diese vom RLS oder PLMS abzugrenzen, ist eine solche jedoch unabdingbar. Durch die alleinige Beantwortung von Fragebögen wie dem RBDSQ (siehe 3.2.7 Diagnosestellung einer Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder (RBD)), der auch einige Elemente des RLS („Bewegung von Armen und Beinen im Schlaf“, „Erwachen aus dem Schlaf auf Grund von Bewegungen“, „häufig gestörter Schlaf“) erhebt, kann eine Fehldiagnose einer RBD vorliegen. Ein signifikanter Zusammenhang von RBD und RLS würde dann nicht vorliegen.

Zusammenfassend konnte in der hier untersuchten Kohorte ein signifikanter Zusammenhang von RLS und RBD aufgezeigt werden, wobei hierfür keine Bestätigung in der derzeitigen Literatur vorhanden ist und weitere Untersuchungen notwendig sein werden, um eine Assoziation zu bestätigen oder auszuschließen.

4.5 Beurteilung des Zusammenhanges von RLS und TCS-Befund

Sowohl Patienten mit RLS, als auch jene mit Depression, RBD oder Morbus Parkinson zeigen auffällige Befunde in der TCS. Alle untersuchten Probanden erhielten eine solche Untersuchung. Die TCS-Befunde der hier vorliegenden Studie sollen im Folgenden in Zusammenhang zu RLS beurteilt werden.

Patienten mit Depression weisen in der TCS zwei- bis dreimal häufiger eine Hyperechogenität der SN auf als die Normalbevölkerung (Walter et al., 2007). Meist ist die TCS der SN bei depressiven Patienten jedoch unauffällig. Bei 50-70% der Patienten mit unipolarer Depression kann eine Hypoechogenität der Raphe bzw. eine Unterbrechung der Mittellinie der Raphe, welche unter anderem die Raphekerne verbindende Fasern enthält, dargestellt werden (Becker et al., 1994, Becker et al., 1995a, Ghourchian et al., 2014). Bei den hier untersuchten RLS-Probanden konnte im Vergleich zu gesunden Teilnehmern kein auffälliger Sonographiebefund gefunden werden und somit kein morphologisches Korrelat für die signifikante Assoziation von Depression und RLS dargestellt werden. Auch im Vergleich von RLS-Probanden mit lifetime depression zu jenen ohne lifetime depression konnte keine auf eine Depression hinweisende Hypoechogenität der Raphe bzw. eine Unterbrechung der Mittellinie der Raphe erhoben werden. Die Daten aus der aktuellen Literatur konnten somit nicht bestätigt werden.

Allerdings zeigte sich auch keine für das RLS typische Hypoechogenität der SN, welche bereits in mehreren Studien untersucht und bestätigt wurde (Schmidauer et al., 2005, Godau et al., 2007, Godau et al., 2008b). Somit sind die an den RLS-Probanden erhobenen TCS-Befunde nicht im Einklang mit anderen Studienergebnissen, z.B. von Godau et al., die eine häufigere Hypoechogenität der Raphe bei RLS zeigen konnten und diese auch signifikant mit einer berichteten Depression der RLS-Patienten korrelierten (Godau et al., 2008b).

Eine sonographische Veränderung der SN bei Morbus Parkinson konnte erstmals 1995 gezeigt werden. Die verstärkte Echogenität wurde Hyperechogenität genannt (Becker et al., 1995b). Dieses Merkmal weisen etwa 90% der Parkinsonpatienten auf (Berg et al., 2001, Huang et al., 2007, Ressler et al., 2007), wobei auch 10% der Normalbevölkerung eine verstärkte Echogenität der SN zeigen (Berg et al., 1999a).

Im Vergleich der TCS-Befunde von gesunden zu von RLS betroffenen Probanden im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich keine für Morbus Parkinson typische Hyperechogenität der SN. Auf Grund des signifikant häufigeren Vor-

kommens einer RBD bei RLS-Betroffenen in der hier untersuchten Kohorte verglichen wir Probanden, die beide Merkmale (RBD und RLS) aufwiesen mit jenen RLS-Probanden ohne RBD. Hier zeigte sich eine signifikante Hyperechogenität der linken SN.

Für die RBD ist eine auffällige Echogenität der SN im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits nachgewiesen (Stockner et al., 2009, Shin et al., 2013), womit der signifikante Zusammenhang von RBD und Hyperechogenität der SN in der Literatur belegt scheint. Außerdem zeigen Patienten mit RLS und Parkinson keine für das RLS typische Hypoechogenität der SN, sondern meist die dem Parkinson zuzuordnende Hyperechogenität (Godau and Sojer, 2010). Durch eine Überrepräsentation von Probanden, die sich möglicherweise in der Prodromalphase der Parkinsonerkrankung befinden (das Risiko bei Vorliegen einer RBD an Parkinson zu erkranken liegt aktuellen Studien zufolge bei 50% im Verlauf der nächsten 10 Jahre (Poryazova et al., 2013, Howell and Schenck, 2015)), könnte die fehlende Hypoechogenität in unserem Kollektiv erklärt werden. Eine genaue Beschreibung eines Zusammenhanges von Parkinson und RBD folgt unter dem nächsten Gliederungspunkt.

Dieser Zusammenhang in den hier erfassten Daten erscheint insbesondere interessant, da es bisher wie im vorigen Abschnitt beschrieben, keine nachgewiesene Assoziation von RLS und RBD gibt. Ob das RLS als Prodromalmarker für Parkinson zu sehen ist, ist in Bezug auf die derzeitige Studienlage unklar (näheres unter 5.6 Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges von RLS und Morbus Parkinson).

Zusammenfassend konnte keine für das RLS typische Hypoechogenität der SN und auch kein bildgebendes Korrelat für die signifikant häufigere Depression bei den RLS-Probanden gefunden werden. Probanden mit RLS und gleichzeitiger RBD wiesen eine für Morbus Parkinson typische Hyperechogenität der SN auf, welche durch eine in der Literatur bereits belegte auffällige SN bei der RBD erklärt werden kann.

4.6 Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges von RLS und Morbus Parkinson

RLS und Parkinson treten häufig nebeneinander auf. Bisher gilt das RLS nicht als Prodromalmarker für Morbus Parkinson. Klar ist jedoch, dass die Prävalenz eines RLS unter Parkinsonpatienten höher ist als in der gesunden Bevölkerung (Fereshtehnejad et al., 2015).

Im untersuchten Kollektiv der unter RLS leidenden Probanden befanden sich 31 von 56 (=55,4%) mit mindestens einem Prodromalmarker für Morbus Parkinson. Unter den Probanden, die Prodromalmarker für Morbus Parkinson aufwiesen, konnte keine Signifikanz zu den TCS-Befunden, insbesondere auch nicht zu einer Hyperechogenität der SN, gefunden werden.

Allerdings konnte ein signifikanter Zusammenhang von RLS und RBD, welche einen der wichtigsten Prodromalmarker für Parkinson darstellt, für das untersuchte Kollektiv herausgearbeitet werden. Wie unter dem vorherigen Gliederungspunkt bereits erwähnt erkranken innerhalb von zehn Jahren etwa 50% der Patienten mit RBD an Parkinson (Poryazova et al., 2013, Howell and Schenck, 2015). Die Konversionsrate zu einer alpha-Synucleinopathie (Parkinson, Lewy-Körperchen-Demenz) liegt bei 80% und mehr (Schenck et al., 2013, Oertel et al., 2014, Postuma et al., 2015). Für Probanden, die beide Marker, RLS und RBD, aufwiesen, wurden in der vorliegenden Studie auffällige TCS-Befunde dokumentiert (siehe 5.5 Beurteilung eines Zusammenhanges von RLS und TCS-Befund).

Daher soll im Folgenden darauf eingegangen werden, ob RLS und Parkinson eine gemeinsame Pathophysiologie aufweisen, RLS auch als Prodromalmarker für Parkinson zu bewerten ist oder RLS als eigenständige Erkrankung neben Morbus Parkinson zu sehen ist.

Beide Erkrankungen weisen eine Pathophysiologie im dopaminergen System auf, wobei bei Parkinson durch Neurodegeneration dopaminerge Neuronen im nigrostriatalen System untergehen (Burch and Sheerin, 2005, Kalia and Lang, 2015) und bei RLS eine erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration gepaart mit einer Verminderung sowohl der Anzahl an Dopaminrezeptoren wie auch der Aktivität dieser vorliegt (siehe auch 1.1.6.1 Rolle des Dopaminstoffwech-

sels) (Allen, 2004, Connor et al., 2009). Die Genese der beiden Erkrankungen scheint somit divergent, wobei bei beiden eine Therapie mit Dopaminagonisten erfolgreich ist (AWMF, 2012, AWMF, 2016). Des Weiteren spielt der Eisenstoffwechsel bei Parkinson und RLS eine wichtige Rolle in deren Entstehung. Auch hier zeigen sich zwei gegensätzliche Mechanismen. Für das RLS ist ein verminderter Eisengehalt in der SN nachgewiesen, wobei es vor allem zu einer Umverteilung von Eisen zu kommen scheint (siehe auch 1.1.6.2 Rolle des Eisenstoffwechsels) (Allen, 2015); bei Parkinson kommt es zu einer vermehrten Eisenablagerung in der SN (Connor et al., 2004, Sian-Hulsmann et al., 2011). RLS als Prodromalmarker scheint daher auf Grund der unterschiedlichen pathophysiologischen Prozesse unwahrscheinlich.

Ondo et al. sehen keinen Zusammenhang eines RLS mit Parkinson im Sinne von RLS als Risikomarker, sondern erklären das gehäufte gemeinsame Auftreten einer RLS-Symptomatik bei Parkinson durch niedrigere Ferritinwerte im Serum der Parkinsonpatienten (Ondo et al., 2002).

Parkinsonpatienten ohne und solche mit RLS zeigen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Hyperechogenität im Vergleich zu gesunden Probanden und zu solchen, die alleinig unter einem RLS leiden. Zusätzlich gibt es keine signifikante Unterscheidung der Echogenität der SN, wenn man Parkinsonpatienten ohne RLS jenen mit RLS gegenüberstellt (Kwon et al., 2010, Godau and Sojer, 2010).

In unserem untersuchten Kollektiv konnte, wie bereits unter 5.5 beschrieben, keine für das RLS typische Hypoechogenität nachgewiesen werden. Die Hyperechogenität in der TCS ist im Vergleich zur Hypoechogenität ein stärkeres Zeichen und überlagert diese. Um auf die Rolle des Eisenstoffwechsels zurückzukommen, könnte es sein, dass im hier vorliegenden Kollektiv viele RLS-Probanden normoechogen waren, da der durch das RLS hervorgerufene Eisenmangel in der SN (entspricht einer Hypoechogenität der SN) von der bei Parkinson vermehrten Eisenablagerung in der SN (abgebildet durch Hyperechogenität der SN) verdeckt wird. Die hier untersuchten Probanden könnten sich somit in einer Prodromalphase des Parkinson befinden, in der der vermehrte Eisengehalt noch als normoechogen dargestellt wird und erst zu ei-

nem späteren Zeitpunkt als Hyperechogenität zu sehen ist. Dies müsste durch weitere Follow-Up-Untersuchungen gezeigt werden. Im Einklang hiermit bewerten andere neuere Studien eine schwere RLS-Symptomatik als Frühsymptom von Parkinson (Wong et al., 2014, Bro et al., 2016).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass im vorliegenden Kollektiv viele Teilnehmer mit RLS Prodromalmarker für Morbus Parkinson aufwiesen. Insbesondere lag ein signifikanter Zusammenhang mit dem Frühzeichen einer RBD vor. Eine Festlegung, ob RLS als Vorzeichen des Morbus Parkinson gesehen werden kann oder als eigenständige Erkrankung neben der Parkinsonerkrankung steht, kann auf Grund widersprüchlicher Literatur nicht gemacht werden.

4.7 Limitationen

Die untersuchten Kohorten dieser Studie wiesen stark unterschiedliche Gruppengrößen auf (RLS: $n = 56$; Gesamtkohorte: $n = 1102$), was die Aussagekraft der statistischen Werte mindert. Auch die Gruppe der RBD-Probanden ($n = 13$) ist im Vergleich zur RLS-Kohorte ohne RBD ($n = 43$) klein, was wiederum zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Eine weitere Studie mit einer größeren Zahl an Probanden ist notwendig, um diese Einschränkung unserer Untersuchung zu vermeiden.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Querschnittsstudie, da die Longitudinaldaten aus der TREND-Studie und ihren Follow-Ups nicht verwendet wurden. Eine Vorhersage bezüglich einer tatsächlichen Entwicklung eines Parkinson-Syndroms auf Grund einer RLS-Erkrankung ist nicht möglich. Hierzu ist eine Auswertung der Longitudinaldaten notwendig bzw. eine eigene longitudinale Studie, welche detaillierter auf RLS als möglichen Prodromalmarker eingeht.

Im untersuchten Kollektiv fanden sich mehr Probanden mit Prodromalmarkern als in der Normalbevölkerung und es handelt sich somit um kein repräsentatives Kollektiv. Durch die freiwillige Rekrutierung der Teilnehmer kann eine Selektion von Menschen mit Vorbildung, einer großen Motivation zu Gesundheitsprävention oder solchen, die Patienten mit einer neurodegenerativen

Erkrankung im näheren Umfeld kennen, stattgefunden haben (Selektionsbias). Allerdings zielt die TREND-Studie auf die Ergründung von Prodromalmarkern für die Parkinson-Erkrankung ab und eine hohe Anzahl von Betroffenen ist deswegen wünschenswert.

Zum Vergleich bezüglich der RLS-Daten wäre jedoch eine unabhängige Kontrollkohorte sinnvoll.

Um eine genauere Untersuchung des RLS und seine Assoziationen zu Depression und RBD vorzunehmen, ist außerdem eine tiefer gehende Anamnese notwendig (z.B.: „Gibt es einen Zusammenhang vom Beginn der RLS-Symptomatik zur Ersteinnahme der Antidepressiva?“). Auch die RBD sollte eindeutiger untersucht werden. Obwohl der RBDSQ eine hohe Spezifität und Sensitivität aufweist, ist eine Schlaflaboruntersuchung zur genauen Differenzierung von RLS und RBD unabdingbar.

4.8 Abschließende Beurteilung und Perspektive

In der vorliegenden Studie konnte die in früheren Untersuchungen festgestellte Prävalenz für ein RLS in der älteren Bevölkerung bestätigt werden. Außerdem wurde ein für das RLS bereits bekannter Zusammenhang mit einer Depression belegt. Ein RLS-typischer Nachweis einer Hypoechogenität der SN und auch ein morphologisches Korrelat einer Depression mittels TCS war nicht möglich.

Allerdings konnte ein signifikanter Zusammenhang einer RLS-Erkrankung mit einer RBD nachgewiesen werden und hier eine Verbindung zu einer auffälligen Hyperechogenität der SN bei Probanden mit RLS und zeitgleicher RBD festgestellt werden.

In Zukunft sollten weitere Studien zeigen, ob es beim RLS ein TCS-morphologisches Korrelat zu einer klinisch manifesten Depression gibt oder nicht. Außerdem sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Pathophysiologie von RLS und Parkinson zu erforschen und hier einen möglichen Zusammenhang herzustellen oder auszuschließen.

5. Zusammenfassung

Das Restless Legs Syndrom (RLS) gilt als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen der westlichen Bevölkerung und betrifft insbesondere auch ältere Menschen. Eine Assoziation von RLS mit der Depression gilt als gesichert. Es ist weiterhin bekannt, dass das RLS bei Morbus Parkinson gehäuft auftritt. Jedoch ist bisher unklar, ob das RLS in Kombination mit anderen Prodromalmarkern als Frühzeichen für Morbus Parkinson gewertet werden kann.

Die vorliegende Studie erhob in einem Kollektiv älterer Personen (Alter im Mittel 64,5 Jahre), die bezüglich des Vorliegens von Prodromalmarkern für Parkinson (und Alzheimer) rekrutiert und stratifiziert waren, die Prävalenz für das RLS sowie dessen Assoziation zur Depression. Als Prodromalmarker für Morbus Parkinson wurden eine Depression/depressive Verstimmung, eine Hyposmie sowie eine Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder (RBD) untersucht. Ziel war daneben, ein Bild-morphologisches Korrelat für das RLS und die Depression im Rahmen der transkraniellen Sonographie (TCS) zu erheben.

Die untersuchten Probanden (n = 1102) wurden aus dem ersten Follow-Up der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) rekrutiert. Die Analyse umfasste das Vorliegen eines RLS, einer vorhandenen lifetime depression, sowie Auffälligkeiten in der TCS und möglicher Prodromalmarker für Morbus Parkinson.

Die Prävalenz des RLS in der Literatur konnte im untersuchten Studienkollektiv bestätigt werden. Ebenso konnte ein bereits bekannter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Erkrankungswahrscheinlichkeit (Frauen sind häufiger von RLS betroffen) auch in der hier untersuchten Kohorte belegt werden. Eine bestehende Assoziation von Depression und RLS wurde auch in unserem Kollektiv erhoben. Die für das RLS typische Auffälligkeit einer Hypoechogenität der Substantia nigra (SN) in der TCS sowie ein Bild-morphologisches Korrelat für die gleichzeitig bestehende Depression (unterbrochene Raphestruktur) konnten in unserer Studie nicht gefunden werden. Auf Grund einer erhöhten Anzahl an Probanden mit Risikomarkern für neurodegenerative Erkrankungen in der TREND-Kohorte ist es möglich, dass die Hypoechogeni-

tät der SN von der stärker sichtbaren Hyperechogenität der Substantia nigra (SN plus) in der TCS (als Zeichen eines möglichen Prodromalstadiums) überlagert wird. Es fand sich jedoch eine Assoziation von RBD und RLS sowie ein gehäuftes Zusammentreffen von Prodromalmarkern für die Parkinson-Erkrankung und dem RLS, die das RLS als möglichen Prodromalmarker für Morbus Parkinson erscheinen lassen. Hierzu finden sich in der aktuellen Literatur widersprüchliche Aussagen.

Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um das RLS als möglichen Prodromalmarker für Morbus Parkinson zu definieren oder auszuschließen und eine potentielle Assoziation von RBD und RLS zu untermauern oder zu verwerfen.

6. Literaturverzeichnis

- ADLER, C. H., HENTZ, J. G., SHILL, H. A., SABBAGH, M. N., DRIVER-DUNCKLEY, E., EVIDENTE, V. G., JACOBSON, S. A., BEACH, T. G., BOEVE, B. & CAVINESS, J. N. 2011. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 456-8.
- ALLEN, R. 2004. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*, 5, 385-91.
- ALLEN, R. P. 2015. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin*, 10, 207-14, xi.
- ALLEN, R. P., BARKER, P. B., WEHRL, F. W., SONG, H. K. & EARLEY, C. J. 2001. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 56, 263-5.
- ALLEN, R. P., CONNOR, J. R., HYLAND, K. & EARLEY, C. J. 2009. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyldopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med*, 10, 123-8.
- ALLEN, R. P. & EARLEY, C. J. 2001. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol*, 18, 128-47.
- ALLEN, R. P. & EARLEY, C. J. 2007. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 22 Suppl 18, S440-8.
- ALLEN, R. P., PICCHIETTI, D., HENING, W. A., TRENKWALDER, C., WALTERS, A. S. & MONTPLAISIR, J. 2003. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 4, 101-19.
- ALLEN, R. P., WALTERS, A. S., MONTPLAISIR, J., HENING, W., MYERS, A., BELL, T. J. & FERINI-STRAMBI, L. 2005. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 165, 1286-92.
- AURORA, R. N., ZAK, R. S., MAGANTI, R. K., AUERBACH, S. H., CASEY, K. R., CHOWDHURI, S., KARIPPOT, A., RAMAR, K., KRISTO, D. A., MORGENTHALER, T. I., STANDARDS OF PRACTICE, C. & AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, M. 2010. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*, 6, 85-95.
- AWMF, D. G. F. N. 2012. Langfassung der Leitlinie "Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)". <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/II-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-neurologie-dgn.html>: Prof. Dr. med Claudia Trenkwalder.
- AWMF, D. G. F. N. 2016. DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Langversion. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>: Dr. rer. med. Judith Dams / Prof. Dr. med. Richard Dodel, Marburg.

- BANNO, K., DELAIVE, K., WALLD, R. & KRYGER, M. H. 2000. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med*, 1, 221-229.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BECKER, G., BECKER, T., STRUCK, M., LINDNER, A., BURZER, K., RETZ, W., BOGDHANN, U. & BECKMANN, H. 1995a. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry*, 38, 180-4.
- BECKER, G. & BERG, D. 2001. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord*, 16, 23-32.
- BECKER, G., SEUFERT, J., BOGDHANN, U., REICHMANN, H. & REINERS, K. 1995b. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 45, 182-4.
- BECKER, G., STRUCK, M., BOGDHANN, U. & BECKER, T. 1994. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res*, 55, 75-84.
- BECKER, P. M. & SHARON, D. 2014. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Clin Psychiatry*, 75, e679-94.
- BENES, H. & KOHNEN, R. 2009. Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep medicine*, 10, 515-23.
- BERG, D. 2006. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 249-54.
- BERG, D. & BECKER, G. 2002. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage*, 15, 463-73.
- BERG, D., BECKER, G., ZEILER, B., TUCHA, O., HOFMANN, E., PREIER, M., BENZ, P., JOST, W., REINERS, K. & LANGE, K. W. 1999a. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 53, 1026-31.
- BERG, D., GODAU, J., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT-SCARFONE, I., LERCHE, S., STOCKNER, H., GAENSLER, A., MAHLKNECHT, P., HUBER, H., SRULIJES, K., KLENK, J., FASSBENDER, K., MAETZLER, W., POEWE, W. & GROUP, P. S. 2013. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 20, 102-8.
- BERG, D., GROTE, C., RAUSCH, W. D., MAURER, M., WESEMANN, W., RIEDERER, P. & BECKER, G. 1999b. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25, 901-4.
- BERG, D., ROGGENDORF, W., SCHRODER, U., KLEIN, R., TATSCHNER, T., BENZ, P., TUCHA, O., PREIER, M., LANGE, K. W., REINERS, K., GERLACH, M. & BECKER, G. 2002. Echogenicity of the substantia

- nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*, 59, 999-1005.
- BERG, D., SIEFKER, C. & BECKER, G. 2001. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 248, 684-9.
- BERGER, K. & KURTH, T. 2007. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord*, 22 Suppl 18, S420-3.
- BERGER, K., LUEDEMANN, J., TRENKWALDER, C., JOHN, U. & KESSLER, C. 2004. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*, 164, 196-202.
- BOEVE B , M. J., FERMAN T 2009. Screening for REM sleep behavior disorder in patients with cognitive impairment and/or parkinsonism: Updated validation data on the Mayo Sleep Questionnaire. *Neurology*, 72, A248.
- BRO, D., O'HARA, R., PRIMEAU, M., HANSON-KAHN, A., HALLMAYER, J. & BERNSTEIN, J. A. 2016. Association of Restless Legs Syndrome with Incident Parkinson Disease. *Sleep*.
- BROWN, L. K., DEDRICK, D. L., DOGGETT, J. W. & GUIDO, P. S. 2005. Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. *Sleep Med*, 6, 443-50.
- BUCHER, S. F., SEELOS, K. C., OERTEL, W. H., REISER, M. & TRENKWALDER, C. 1997. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 41, 639-45.
- BUDISIC, M., KARLOVIC, D., TRKANJEC, Z., LOVRENCIC-HUZJAN, A., VUKOVIC, V., BOSNJAK, J. & DEMARIN, V. 2010. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260, 203-8.
- BURCH, D. & SHEERIN, F. 2005. Parkinson's disease. *Lancet*, 365, 622-7.
- BURTSCHER, C., BAXMANN, A., KASSUBEK, J., HORNYAK, M., MATUJA, W., SCHMUTZHARD, E. & WINKLER, A. S. 2014. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci*, 346, 121-7.
- CERVENKA, S., PALHAGEN, S. E., COMLEY, R. A., PANAGIOTIDIS, G., CSELENYI, Z., MATTHEWS, J. C., LAI, R. Y., HALLDIN, C. & FARDE, L. 2006. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*, 129, 2017-28.
- CHO, Y. W., KIM, K. T., LEE, Y. S., MOON, H. J., CHANG, H., KU, J. & LEE, H. B. 2016. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: comparison of early-onset and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med*, 25, 4-7.
- CLARENBACH B, B. H. 2006. *Restless Legs Syndrom - Die unruhigen Beine; Klinik-Diagnostik-Therapie*, Bremen, UNI-MED Verlag AG Bremen-London-Boston.

- CLEMENS, S., RYE, D. & HOCHMAN, S. 2006. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*, 67, 125-30.
- COLLADO-SEIDEL, V., KOHNEN, R., SAMTLEBEN, W., HILLEBRAND, G. F., OERTEL, W. H. & TRENKWALDER, C. 1998. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis*, 31, 324-8.
- CONNOR, J. R., PONNURU, P., WANG, X. S., PATTON, S. M., ALLEN, R. P. & EARLEY, C. J. 2011. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain*, 134, 959-68.
- CONNOR, J. R., WANG, X. S., ALLEN, R. P., BEARD, J. L., WIESINGER, J. A., FELT, B. T. & EARLEY, C. J. 2009. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*, 132, 2403-12.
- CONNOR, J. R., WANG, X. S., PATTON, S. M., MENZIES, S. L., TRONCOSO, J. C., EARLEY, C. J. & ALLEN, R. P. 2004. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology*, 62, 1563-7.
- DURGIN, T., WITT, E. A. & FISHMAN, J. 2015. The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. *PLoS One*, 10, e0140632.
- DUSEK, P., JANKOVIC, J. & LE, W. 2012. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis*, 46, 1-18.
- EARLEY, C. J., CONNOR, J. R., BEARD, J. L., MALECKI, E. A., EPSTEIN, D. K. & ALLEN, R. P. 2000. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54, 1698-700.
- EARLEY, C. J., KUWABARA, H., WONG, D. F., GAMALDO, C., SALAS, R., BRASIC, J., RAVERT, H. T., DANNALS, R. F. & ALLEN, R. P. 2011. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*, 34, 341-7.
- EARLEY, C. J., P, B. B., HORSKA, A. & ALLEN, R. P. 2006. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med*, 7, 458-61.
- ECKELI, A. L., GITAI, L. L., DACH, F., CERETTA, H., SANDER, H. H., PASSOS, A. D., DO PRADO, G. F. & FERNANDES, R. M. 2011. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Med*, 12, 762-7.
- EKBOM, K. & ULFBERG, J. 2009. Restless legs syndrome. *J Intern Med*, 266, 419-31.
- ERIKSON, K. M., JONES, B. C. & BEARD, J. L. 2000. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr*, 130, 2831-7.
- ERIKSON, K. M., JONES, B. C., HESS, E. J., ZHANG, Q. & BEARD, J. L. 2001. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*, 69, 409-18.
- FANTINI, M. L., GAGNON, J. F., FILIPINI, D. & MONTPLAISIR, J. 2003. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 61, 1418-20.

- FANTINI, M. L., MICHAUD, M., GOSSELIN, N., LAVIGNE, G. & MONTPLAISIR, J. 2002. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology*, 59, 1889-94.
- FERESHTEHNEJAD, S. M., SHAFIEESABET, M., SHAHIDI, G. A., DELBARI, A. & LOKK, J. 2015. Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand*, 131, 211-8.
- FERINI-STRAMBI, L. 2009. Treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 10, 545-54.
- FRENCH, I. T. & MUTHUSAMY, K. A. 2016. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures. *Front Aging Neurosci*, 8, 114.
- FULDA, S. 2015. The Role of Periodic Limb Movements During Sleep in Restless Legs Syndrome: A Selective Update. *Sleep Med Clin*, 10, 241-8, xii.
- GARCIA-BORREGUERO, D., KOHNEN, R., HOGL, B., FERINI-STRAMBI, L., HADJIGEORGIOU, G. M., HORNYAK, M., DE WEERD, A. W., HAPPE, S., STIASNY-KOLSTER, K., GSCHLIESSER, V., EGATZ, R., CABRERO, B., FRAUSCHER, B., TRENKWALDER, C., HENING, W. A. & ALLEN, R. P. 2007. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med*, 8, 455-63.
- GARCIA-BORREGUERO, D., STILLMAN, P., BENES, H., BUSCHMANN, H., CHAUDHURI, K. R., GONZALEZ RODRIGUEZ, V. M., HOGL, B., KOHNEN, R., MONTI, G. C., STIASNY-KOLSTER, K., TRENKWALDER, C., WILLIAMS, A. M. & ZUCCONI, M. 2011. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol*, 11, 28.
- GHOURCHIAN, S., ZAMANI, B., POORKOSARY, K., MALAKOUTI, S. K. & ROHANI, M. 2014. Raphe nuclei echogenicity changes in major depression. *Med J Islam Repub Iran*, 28, 9.
- GODAU, J., KLOSE, U., DI SANTO, A., SCHWEITZER, K. & BERG, D. 2008a. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 23, 1184-7.
- GODAU, J., SCHWEITZER, K. J., LIEPELT, I., GERLOFF, C. & BERG, D. 2007. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 22, 187-92.
- GODAU, J. & SOJER, M. 2010. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 90, 199-215.
- GODAU, J., SPINNLER, N., WEVERS, A. K., TRENKWALDER, C. & BERG, D. 2010. Poor effect of guideline based treatment of restless legs syndrome in clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81, 1390-5.

- GODAU, J., WEVERS, A. K., GAENSLEN, A., DI SANTO, A., LIEPELT, I., GASSER, T. & BERG, D. 2008b. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 9, 782-9.
- HAGELBERG, N., KAJANDER, J. K., NAGREN, K., HINKKA, S., HIETALA, J. & SCHEININ, H. 2002a. Mu-receptor agonism with alfentanil increases striatal dopamine D2 receptor binding in man. *Synapse*, 45, 25-30.
- HAGELBERG, N., MARTIKAINEN, I. K., MANSIKKA, H., HINKKA, S., NAGREN, K., HIETALA, J., SCHEININ, H. & PERTOVAARA, A. 2002b. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*, 99, 273-9.
- HAGEN, K., EHLIS, A. C., HAEUSSINGER, F. B., BEERETZ, S., KROMER, G. V., HEINZEL, S., MAETZLER, W., ESCHWEILER, G. W., BERG, D., FALLGATTER, A. J., METZGER, F. G. & CONSORTIUM, T. S. 2015. The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders. *J Neural Transm (Vienna)*, 122, 1167-74.
- HANSON, M., HONOUR, M., SINGLETON, A., CRAWLEY, A., SINGLETON, A., HARDY, J. & GWINN-HARDY, K. 2004. Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender, and severity features. *J Neurol*, 251, 1398-401.
- HAPPE, S., REESE, J. P., STIASNY-KOLSTER, K., PEGLAU, I., MAYER, G., KLOTSCH, J., GIANI, G., GERAEDTS, M., TRENKWALDER, C. & DODEL, R. 2009. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 10, 295-305.
- HAUTZINGER, M. 1991. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt*, 62, 689-96.
- HENING, W., ALLEN, R. P., TENZER, P. & WINKELMAN, J. W. 2007. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics*, 62, 26-9.
- HOGL, B., GARCIA-BORREGUERO, D., TRENKWALDER, C., FERINI-STRAMBI, L., HENING, W., POEWE, W., BRENNER, S. S., FRAESSDORF, M., BUSSE, M., ALBRECHT, S. & ALLEN, R. P. 2011. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 12, 351-60.
- HOGL, B., OERTEL, W. H., STIASNY-KOLSTER, K., GEISLER, P., BENES, H., GARCIA-BORREGUERO, D., TRENKWALDER, C., POEWE, W., SCHOLLMAYER, E. & KOHNEN, R. 2010. Treatment of moderate to severe restless legs syndrome: 2-year safety and efficacy of rotigotine transdermal patch. *BMC Neurol*, 10, 86.
- HORNYAK, M. 2010. Depressive disorders in restless legs syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 24, 89-98.
- HOWELL, M. J. & SCHENCK, C. H. 2015. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol*, 72, 707-12.

- HUANG, Y. W., JENG, J. S., TSAI, C. F., CHEN, L. L. & WU, R. M. 2007. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 550-5.
- HUMMEL, T., KONNERTH, C. G., ROSENHEIM, K. & KOBAL, G. 2001. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 110, 976-81.
- IRANZO, A., LOMENA, F., STOCKNER, H., VALLDEORIOLA, F., VILASECA, I., SALAMERO, M., MOLINUEVO, J. L., SERRADELL, M., DUCH, J., PAVIA, J., GALLEGO, J., SEPPI, K., HOGL, B., TOLOSA, E., POEWE, W., SANTAMARIA, J. & SLEEP INNSBRUCK BARCELONA, G. 2010. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9, 1070-7.
- KALAYDJIAN, A., BIENVENU, O. J., HENING, W. A., ALLEN, R. P., EATON, W. W. & LEE, H. B. 2009. Restless Legs Syndrome and the five-factor model of personality: results from a community sample. *Sleep Med*, 10, 672-5.
- KALIA, L. V. & LANG, A. E. 2015. Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912.
- KHALDY, H., LEON, J., ESCAMES, G., BIKJDAOUENE, L., GARCIA, J. J. & ACUNA-CASTROVIEJO, D. 2002. Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment. *Neuroendocrinology*, 75, 201-8.
- KIM, S. W., SHIN, I. S., KIM, J. M., PARK, K. H., YOUN, T. & YOON, J. S. 2008. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol*, 23, 615-20.
- KOO, B. B. 2015. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin*, 10, 189-205, xi.
- KOO, B. B., BLACKWELL, T., LEE, H. B., STONE, K. L., LOUIS, E. D., REDLINE, S. & OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN STUDY, G. 2016. Restless Legs Syndrome and Depression: Effect Mediation by Disturbed Sleep and Periodic Limb Movements. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24, 1105-1116.
- KUBO, K., SUGAWARA, N., KANEDA, A., TAKAHASHI, I., NAKAMURA, K., NAKAJI, S. & YASUI-FURUKORI, N. 2016. Relationship between quality of life and restless legs syndrome among a community-dwelling population in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 809-15.
- KUHNER, C., BURGER, C., KELLER, F. & HAUTZINGER, M. 2007. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, 78, 651-6.
- KWON, D. Y., SEO, W. K., YOON, H. K., PARK, M. H., KOH, S. B. & PARK, K. W. 2010. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. *Mov Disord*, 25, 1373-8.

- LAI, Y. Y. & SIEGEL, J. M. 1990. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci*, 10, 2727-34.
- LEE, H. B., HENING, W. A., ALLEN, R. P., KALAYDJIAN, A. E., EARLEY, C. J., EATON, W. W. & LYKETSOS, C. G. 2008. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20, 101-5.
- LEE, K. A., ZAFFKE, M. E. & BARATTE-BEEBE, K. 2001. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med*, 10, 335-41.
- LEGGIO, G. M., SALOMONE, S., BUCOLO, C., PLATANIA, C., MICALE, V., CARACI, F. & DRAGO, F. 2013. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol*, 719, 25-33.
- LERCHE, S., BROCKMANN, K., PILOTTO, A., WURSTER, I., SUNKEL, U., HOBERT, M. A., VON THALER, A. K., SCHULTE, C., STOOPS, E., VANDERSTICHELE, H., HERBST, V., BRIX, B., ESCHWEILER, G. W., METZGER, F. G., MAETZLER, W. & BERG, D. 2016. Prospective longitudinal course of cognition in older subjects with mild parkinsonian signs. *Alzheimers Res Ther*, 8, 42.
- LERCHE, S., BROCKMANN, K., WURSTER, I., GAENSLEN, A., ROEBEN, B., HOLZ, D., ESCHWEILER, G. W., MAETZLER, W. & BERG, D. 2015. Reasons for mild parkinsonian signs - which constellation may indicate neurodegeneration? *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 126-30.
- LERCHE, S., HOBERT, M., BROCKMANN, K., WURSTER, I., GAENSLEN, A., HASMANN, S., ESCHWEILER, G. W., MAETZLER, W. & BERG, D. 2014. Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals. *PLoS One*, 9, e92878.
- LESCHZINER, G. & GRINGRAS, P. 2012. Restless legs syndrome. *BMJ*, 344, e3056.
- MANCONI, M., FERRI, R., ZUCCONI, M., FANTINI, M. L., PLAZZI, G. & FERINI-STRAMBI, L. 2007. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30, 1779-85.
- MANCONI, M., GOVONI, V., DE VITO, A., ECONOMOU, N. T., CESNIK, E., CASETTA, I., MOLLICA, G., FERINI-STRAMBI, L. & GRANIERI, E. 2004a. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, 63, 1065-9.
- MANCONI, M., GOVONI, V., DE VITO, A., ECONOMOU, N. T., CESNIK, E., MOLLICA, G. & GRANIERI, E. 2004b. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 5, 305-8.
- MANCONI, M., ULFBERG, J., BERGER, K., GHORAYEB, I., WESSTROM, J., FULDA, S., ALLEN, R. P. & POLLMACHER, T. 2012. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev*, 16, 297-307.

- MARCHESI, E., NEGROTTI, A., ANGELINI, M., GOLDONI, M., ABRIGNANI, G. & CALZETTI, S. 2016. A prospective study of the cumulative incidence and course of restless legs syndrome in de novo patients with Parkinson's disease during chronic dopaminergic therapy. *J Neurol*, 263, 441-7.
- MARELLI, S., RANCOITA, P. M., GIARRUSSO, F., GALBIATI, A., ZUCCONI, M., OLDANI, A., DI SERIO, C. & FERINI-STRAMBI, L. 2016. National validation and proposed revision of REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ). *J Neurol*, 263, 2470-2475.
- MARTIKAINEN, I. K., HAGELBERG, N., MANSIKKA, H., HIETALA, J., NAGREN, K., SCHEININ, H. & PERTOVAARA, A. 2005. Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neurosci Lett*, 376, 149-53.
- MERLINO, G. & GIGLI, G. L. 2012. Sleep-related movement disorders. *Neurol Sci*, 33, 491-513.
- MOLNAR, M. Z., NOVAK, M., AMBRUS, C., SZEIFERT, L., KOVACS, A., PAP, J., REMPORT, A. & MUCSI, I. 2005. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 45, 388-96.
- MONTPLAISIR, J., BOUCHER, S., POIRIER, G., LAVIGNE, G., LAPIERRE, O. & LESPERANCE, P. 1997. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, 12, 61-5.
- NAROWSKA, D., BOZEK, M., KRYSIAK, K., ANTCZAK, J., HOLKA-POKORSKA, J., JERNAJCZYK, W. & WICHNIAK, A. 2015. Frequent difficulties in the treatment of restless legs syndrome - case report and literature review. *Psychiatr Pol*, 49, 921-30.
- NAUMANN, M., BECKER, G., TOYKA, K. V., SUPPRIAN, T. & REINERS, K. 1996. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology*, 47, 1284-90.
- O'KEEFFE, S. T., GAVIN, K. & LAVAN, J. N. 1994. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*, 23, 200-3.
- OERTEL, W. H., DEPBOYLU, C., KRENZER, M., VADASZ, D., RIES, V., SIXEL-DORING, F. & MAYER, G. 2014. [REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of alpha-synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy]. *Nervenarzt*, 85, 19-25.
- OHAYON, M. M., O'HARA, R. & VITIELLO, M. V. 2012. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*, 16, 283-95.
- OHAYON, M. M. & ROTH, T. 2002. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*, 53, 547-54.
- OLSON, E. J., BOEVE, B. F. & SILBER, M. H. 2000. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123 (Pt 2), 331-9.

- ONDO, W. G. 2010. Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med*, 11, 494-6.
- ONDO, W. G., VUONG, K. D. & JANKOVIC, J. 2002. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*, 59, 421-4.
- ONOFREJ, M., LUCIANO, A. L., THOMAS, A., IACONO, D. & D'ANDREAMATTEO, G. 2003. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology*, 60, 113-5.
- PHILLIPS, B., YOUNG, T., FINN, L., ASHER, K., HENING, W. A. & PURVIS, C. 2000. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*, 160, 2137-41.
- PICCHIETTI, D., ALLEN, R. P., WALTERS, A. S., DAVIDSON, J. E., MYERS, A. & FERINI-STRAMBI, L. 2007. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics*, 120, 253-66.
- PORYAZOVA, R., OBERHOLZER, M., BAUMANN, C. R. & BASSETTI, C. L. 2013. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med*, 9, 55-9A.
- POSTERT, T., LACK, B., KUHN, W., JERGAS, M., ANDRICH, J., BRAUN, B., PRZUNTEK, H., SPRENGELMEYER, R., AGELINK, M. & BUTTNER, T. 1999. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 457-62.
- POSTUMA, R. B., AARSLAND, D., BARONE, P., BURN, D. J., HAWKES, C. H., OERTEL, W. & ZIEMSEN, T. 2012. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 617-26.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. F., BERTRAND, J. A., GENIER MARCHAND, D. & MONTPLAISIR, J. Y. 2015. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84, 1104-13.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. F. & MONTPLAISIR, J. Y. 2013. REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration - Where Are We Headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 3.
- RESSNER, P., SKOLOUDI, D., HLUSTIK, P. & KANOVSKY, P. 2007. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging*, 17, 164-7.
- RIZZO, G., LI, X., GALANTUCCI, S., FILIPPI, M. & CHO, Y. W. 2016. Brain imaging and networks in restless legs syndrome. *Sleep Med*.
- RIZZO, G., TONON, C., MANNERS, D., TESTA, C. & LODI, R. 2013. Imaging brain functional and metabolic changes in restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 372.
- ROGER, S. D., HARRIS, D. C. & STEWART, J. H. 1991. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet*, 337, 1551.

- ROSENBAUM, D., HAGEN, K., DEPPERMAN, S., KROCZEK, A. M., HAEUSSINGER, F. B., HEINZEL, S., BERG, D., FALLGATTER, A. J., METZGER, F. G., EHLIS, A. C. & CONSORTIUM, T. S. 2016. State-dependent altered connectivity in late-life depression: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiol Aging*, 39, 57-68.
- ROTHDACH, A. J., TRENKWALDER, C., HABERSTOCK, J., KEIL, U. & BERGER, K. 2000. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology*, 54, 1064-8.
- ROTTACH, K. G., SCHANER, B. M., KIRCH, M. H., ZIVOTOFKY, A. Z., TEUFEL, L. M., GALLWITZ, T. & MESSER, T. 2008. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*, 43, 70-5.
- SALAS, R. E., GAMALDO, C. E. & ALLEN, R. P. 2010. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol*, 23, 401-6.
- SALES, S., SANGHERA, M. K., KLOCKO, D. J. & STEWART, R. M. 2016. Diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *JAAPA*, 29, 15-20.
- SASAI, T., INOUE, Y. & MATSUURA, M. 2012. Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. *Tohoku J Exp Med*, 226, 177-81.
- SCHAEFFER, E. & BERG, D. 2016. 'Cycling' with long-acting dopamine agonists for augmentation in restless legs syndrome. *Eur J Neurol*, 23, e17-8.
- SCHAEFFER, E., MAETZLER, W., LIEPELT-SCARFONE, I., SASS, C., REILMANN, R. & BERG, D. 2015. Quantitative motor assessment of dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 122, 1271-8.
- SCHENCK, C. H., BOEVE, B. F. & MAHOWALD, M. W. 2013. 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 Med*, 14, 744-8.
- SCHENCK, C. H., HURWITZ, T. D. & MAHOWALD, M. W. 1993. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2, 224-231.
- SCHENCK, C. H. & MAHOWALD, M. W. 1992. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 32, 3-10.
- SCHENCK, C. H. & MAHOWALD, M. W. 2002. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25, 120-38.
- SCHENCK, C. H., MAHOWALD, M. W., KIM, S. W., O'CONNOR, K. A. & HURWITZ, T. D. 1992. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15, 226-35.

- SCHMIDAUER, C., SOJER, M., SEPPI, K., STOCKNER, H., HOGL, B., BIEDERMANN, B., BRANDAUER, E., PERALTA, C. M., WENNING, G. K. & POEWE, W. 2005. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 58, 630-4.
- SCHMIDT, M. H., KOSHAL, V. B. & SCHMIDT, H. S. 2006. Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med*, 7, 418-23.
- SCHOLZ, H., BENES, H., HAPPE, S., BENGEL, J., KOHNEN, R. & HORNYAK, M. 2011. Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 73.
- SCHORMAIR, B., KEMLINK, D., ROESKE, D., ECKSTEIN, G., XIONG, L., LICHTNER, P., RIPKE, S., TRENKWALDER, C., ZIMPRICH, A., STIASNY-KOLSTER, K., OERTEL, W., BACHMANN, C. G., PAULUS, W., HOGL, B., FRAUSCHER, B., GSCHLIESSER, V., POEWE, W., PEGLAU, I., VODICKA, P., VAVROVA, J., SONKA, K., NEVSIMALOVA, S., MONTPLAISIR, J., TURECKI, G., ROULEAU, G., GIEGER, C., ILLIG, T., WICHMANN, H. E., HOLSBOER, F., MULLER-MYHSOK, B., MEITINGER, T. & WINKELMANN, J. 2008. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet*, 40, 946-8.
- SHIN, H. Y., JOO, E. Y., KIM, S. T., DHONG, H. J. & CHO, J. W. 2013. Comparison study of olfactory function and substantia nigra hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease and normal control. *Neurol Sci*, 34, 935-40.
- SHINNO, H., OKA, Y., OTSUKI, M., TSUCHIYA, S., MIZUNO, S., KAWADA, S., INNAMI, T., SASAKI, A., HINENO, T., SAKAMOTO, T., INAMI, Y., NAKAMURA, Y. & HORIGUCHI, J. 2010. Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34, 522-6.
- SIAN-HULSMANN, J., MANDEL, S., YODIM, M. B. & RIEDERER, P. 2011. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 118, 939-57.
- SILBER, M. H., EHRENBERG, B. L., ALLEN, R. P., BUCHFUHRER, M. J., EARLEY, C. J., HENING, W. A. & RYE, D. B. 2004. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*, 79, 916-22.
- SILBER, M. H. & RICHARDSON, J. W. 2003. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*, 78, 52-4.
- SIMAKAJORNBOON, N., KHEIRANDISH-GOZAL, L. & GOZAL, D. 2009. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev*, 13, 149-56.
- SPIEGELHALDER, K. & HORNYAK, M. 2008. Restless legs syndrome in older adults. *Clin Geriatr Med*, 24, 167-80, ix.
- STEFANSSON, H., RYE, D. B., HICKS, A., PETURSSON, H., INGASON, A., THORGEIRSSON, T. E., PALSSON, S., SIGMUNDSSON, T., SIGURDSSON, A. P., EIRIKSDOTTIR, I., SOEBECH, E., BLIWISE, D.,

- BECK, J. M., ROSEN, A., WADDY, S., TROTTI, L. M., IRANZO, A., THAMBISETTY, M., HARDARSON, G. A., KRISTJANSSON, K., GUDMUNDSSON, L. J., THORSTEINSDOTTIR, U., KONG, A., GULCHER, J. R., GUDBJARTSSON, D. & STEFANSSON, K. 2007. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*, 357, 639-47.
- STIASNY-KOLSTER, K., KOHNEN, R., MOLLER, J. C., TRENKWALDER, C. & OERTEL, W. H. 2006. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 21, 1333-9.
- STIASNY-KOLSTER, K., MAYER, G., SCHAFER, S., MOLLER, J. C., HEINZEL-GUTENBRUNNER, M. & OERTEL, W. H. 2007. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22, 2386-93.
- STOCKNER, H., IRANZO, A., SEPPI, K., SERRADELL, M., GSCHLIESSER, V., SOJER, M., VALLDEORIOLA, F., MOLINUEVO, J. L., FRAUSCHER, B., SCHMIDAUER, C., SANTAMARIA, J., HOGL, B., TOLOSA, E., POEWE, W. & GROUP, S. 2009. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 24, 1906-9.
- SZENTKIRALYI, A., VOLZKE, H., HOFFMANN, W., BAUNE, B. T. & BERGER, K. 2013. The relationship between depressive symptoms and restless legs syndrome in two prospective cohort studies. *Psychosom Med*, 75, 359-65.
- TAKAKI, J., NISHI, T., NANGAKU, M., SHIMOYAMA, H., INADA, T., MATSUYAMA, N., KUMANO, H. & KUBOKI, T. 2003. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 41, 833-9.
- TAN, E. K., SEAH, A., SEE, S. J., LIM, E., WONG, M. C. & KOH, K. K. 2001. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord*, 16, 577-9.
- THORPY, M. J. 2012. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*, 9, 687-701.
- TRENKWALDER, C., HENING, W. A., MONTAGNA, P., OERTEL, W. H., ALLEN, R. P., WALTERS, A. S., COSTA, J., STIASNY-KOLSTER, K. & SAMPAIO, C. 2008. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*, 23, 2267-302.
- TRENKWALDER, C., HOGL, B. & WINKELMANN, J. 2009. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol*, 256, 539-53.
- TRENKWALDER, C., KOHNEN, R., ALLEN, R. P., BENES, H., FERINI-STRAMBI, L., GARCIA-BORREGUERO, D., HADJIGEORGIOU, G. M., HAPPE, S., HOGL, B., HORNYAK, M., KLEIN, C., NASS, A., MONTAGNA, P., OERTEL, W. H., O'KEEFFE, S., PAULUS, W., POEWE, W., PROVINI, F., PRAMSTALLER, P. P., SIEMINSKI, M., SONKA, K., STIASNY-KOLSTER, K., DE WEERD, A., WETTER, T. C., WINKELMANN, J. & ZUCCONI, M. 2007. Clinical trials in restless legs

- syndrome--recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord*, 22 Suppl 18, S495-504.
- TRENKWALDER, C., PAULUS, W. & WALTERS, A. S. 2005. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*, 4, 465-75.
- TSUBOI, Y., IMAMURA, A., SUGIMURA, M., NAKANO, S., SHIRAKAWA, S. & YAMADA, T. 2009. Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 598-601.
- VON SPICZAK, S., WHONE, A. L., HAMMERS, A., ASSELIN, M. C., TURKHEIMER, F., TINGS, T., HAPPE, S., PAULUS, W., TRENKWALDER, C. & BROOKS, D. J. 2005. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain*, 128, 906-17.
- WALTER, U., HOEPPNER, J., PRUDENTE-MORRISSEY, L., HOROWSKI, S., HERPERTZ, S. C. & BENECKE, R. 2007. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*, 130, 1799-807.
- WALTER, U., KROLIKOWSKI, K., TARNACKA, B., BENECKE, R., CZLONKOWSKA, A. & DRESSLER, D. 2005. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology*, 64, 1726-32.
- WALTERS, A. S., FRAUSCHER, B., ALLEN, R., BENES, H., CHAUDHURI, K. R., GARCIA-BORREGUERO, D., LEE, H. B., PICCHIETTI, D. L., TRENKWALDER, C., MARTINEZ-MARTIN, P., STEBBINS, G. T., SCHRAG, A. & SCALES, M. D. S. C. O. R. 2014. Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. *J Clin Sleep Med*, 10, 1343-9.
- WALTERS, A. S., HICKEY, K., MALTZMAN, J., VERRICO, T., JOSEPH, D., HENING, W., WILSON, V. & CHOKROVERTY, S. 1996. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology*, 46, 92-5.
- WALTERS, A. S., LEBROCQ, C., DHAR, A., HENING, W., ROSEN, R., ALLEN, R. P. & TRENKWALDER, C. 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 4, 121-32.
- WALTERS, A. S., ONDO, W. G., ZHU, W. & LE, W. 2009. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci*, 279, 62-5.
- WESSTROM, J., NILSSON, S., SUNDSTROM-POROMAA, I. & ULFBERG, J. 2010. Health-related quality of life and restless legs syndrome among women in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64, 574-9.
- WINKELMAN, J. W., ALLEN, R. P., TENZER, P. & HENING, W. 2007. Restless legs syndrome: nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*, 62, 13-6.
- WINKELMANN, J., PRAGER, M., LIEB, R., PFISTER, H., SPIEGEL, B., WITTCHEN, H. U., HOLSBOER, F., TRENKWALDER, C. & STROHLE,

- A. 2005. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol*, 252, 67-71.
- WINKELMANN, J., SCHADRACK, J., WETTER, T. C., ZIEGLGANSBERGER, W. & TRENKWALDER, C. 2001. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med*, 2, 57-61.
- WINKELMANN, J., SCHORMAIR, B., LICHTNER, P., RIPKE, S., XIONG, L., JALILZADEH, S., FULDA, S., PUTZ, B., ECKSTEIN, G., HAUKE, S., TRENKWALDER, C., ZIMPRICH, A., STIASNY-KOLSTER, K., OERTEL, W., BACHMANN, C. G., PAULUS, W., PEGLAU, I., EISENSEHR, I., MONTPLAISIR, J., TURECKI, G., ROULEAU, G., GIEGER, C., ILLIG, T., WICHMANN, H. E., HOLSBOER, F., MULLER-MYHSOK, B. & MEITINGER, T. 2007. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, 39, 1000-6.
- WINKELMANN, J., STAUTNER, A., SAMTLEBEN, W. & TRENKWALDER, C. 2002. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*, 17, 1072-6.
- WINKELMANN, J., WETTER, T. C., COLLADO-SEIDEL, V., GASSER, T., DICHGANS, M., YASSOURIDIS, A. & TRENKWALDER, C. 2000. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 23, 597-602.
- WONG, J. C., LI, Y., SCHWARZSCHILD, M. A., ASCHERIO, A. & GAO, X. 2014. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. *Sleep*, 37, 369-72.
- YEE, B., KILLICK, R. & WONG, K. 2009. Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician*, 38, 296-300.
- YOUDIM, M. B., BEN-SHACHAR, D., ASHKENAZI, R. & YEHUDA, S. 1983. Brain iron and dopamine receptor function. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 37, 309-21.
- ZECCA, L., BERG, D., ARZBERGER, T., RUPRECHT, P., RAUSCH, W. D., MUSICCO, M., TAMPELLINI, D., RIEDERER, P., GERLACH, M. & BECKER, G. 2005. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*, 20, 1278-85.

7. Beitrag der Promovendin

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie – Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Frau Professor Dr. Daniela Berg durchgeführt. Die Konzeption der vorliegenden Arbeit erfolgte durch die Promovendin in Zusammenarbeit mit Frau Professor Dr. Daniela Berg und Frau Dr. med. Kathrin Brockmann.

Die klinischen Daten dieser Untersuchung wurden im Rahmen der TREND-Studie ermittelt. Als studentische Hilfskraft beteiligte sich die Promovendin während der ersten Untersuchungsrunde 2009/2010 an der Rekrutierung der Probanden und telefonischen Terminvereinbarungen.

Die Promovendin gab schließlich erhobene Daten in die durch die Mitglieder der TREND-Arbeitsgruppe konzipierten Datenbanken ein und erstellte eigene Tabellen zur weiteren Bearbeitung der für die vorliegende Arbeit notwendigen Daten. Sie befasste sich mit der statistischen Auswertung der Daten nach Anleitung durch Frau Dr. med. Kathrin Brockmann.

Alle Aufgaben wurden stets in engmaschiger Rücksprache mit den Mitgliedern der TREND-Arbeitsgruppe durchgeführt.

Ich versichere das Manuskript nach Anleitung durch Frau Dr. med. Kathrin Brockmann und Frau Professor Dr. Daniela Berg verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

(Unterschrift)

8. Anhang – Fragebögen

8.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien des RLS.....	12
Tab. 2: Beispiele für sekundäre RLS-Formen und Darstellung möglicher Ursachen.....	16
Tab. 3: Therapie des RLS nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie	23
Tab. 4: Für die Studie erhobene TCS-Parameter	36
Tab. 5: Demographische und klinische Daten der Probanden.....	42
Tab. 6: Verteilung der Antidepressiva in der RLS-Kohorte	42
Tab. 7: Raphe in TCS bei RLS-Probanden ohne lifetime depression und bei RLS-Probanden mit lifetime depression	43
Tab. 8: TCS-Daten der Kohorte „Gesund“ und in der Gruppe der RLS-Probanden.....	44
Tab. 9: Demographische und klinische Daten in den Gruppen „RLS mit RBD“ und „RLS ohne RBD“	45
Tab. 10: TCS-Daten der Gruppen „RLS mit RBD“ und „RLS ohne RBD“	46
Tab. 11: Prodromalmarker in der Kohorte der Teilnehmer mit RLS.....	47
Tab. 12: Gesamtdaten der Kohorten "Gesund" und "RLS" im Überblick	48
Tab. 13: Gesamtdaten der Kohorten "RLS mit RBD" und "RLS ohne RBD" im Überblick	49

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnose des idiopathischen RLS.....	13
Abb. 2: Ablauf der TREND-Studie	29
Abb. 3: Prävalenz des RLS in der Gesamtkohorte	39
Abb. 4: Probanden mit RBD in der RLS-Kohorte.....	40
Abb. 5: BDI-Werte der RLS-Probanden.....	41
Abb. 6: Substantia nigra in Bezug auf Prodromalmarker bei Probanden mit RLS	47

8.3 RBDSQ

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire Deutsche Version

Patienten ID			
Erhebungsdatum			
	dd	mm	yyyy

Bitte kreuzen Sie bei den nachfolgenden Fragen an, welche Antwort auf Ihr Schlafverhalten zutrifft!

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.

ja

nein

2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.

ja

nein

3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.

ja

nein

4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.

ja

nein

5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.

ja

nein

6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:

6.1. laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen

ja

nein

6.2. plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“

ja

nein

6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett

ja

nein

6.4. um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille

ja

nein

7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.

ja

nein

8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.

ja

nein

9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.

ja

nein

10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns). Welche?

ja

nein

8.4 Beck Depression Inventory (BDI)

Becks Depressions Inventar

ID-Nr.:

Name:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Ausfülldatum:

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im vergangenen Monat** gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

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

B

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

C

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

D

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

E

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

F

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

G

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

H

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

I

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

J

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

K

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

L

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

M

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

N

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

O

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

P

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

Q

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

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen. ja nein

S

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

T

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

U

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

8.5 Anamnestischer Fragebogen TREND

Probanden-Fragebogen „TREND“

Abschnitt 1 - Allgemeine Fragen

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: männlich weiblich

Körpergröße: _____ m

Körpergewicht: _____ kg

Händigkeit: Rechtshänder Linkshänder beidhändig
 Ich wurde als Kind auf die rechte Hand umgeschult.

Berufstätigkeit: Vollzeit Ausgeübter Beruf: _____
 Teilzeit
 Altersteilzeit
 berentet Erlerner Beruf: _____
 erwerbsunfähig
 arbeitssuchend

Probanden-Fragebogen „TREND“

Abschnitt 2 - Fragen zu Genussmitteln

Angaben zum Nikotinkonsum

Ich bin Nichtraucher.

Ich habe mit dem Rauchen aufgehört.

Ich rauche seit _____ Wochen/Monaten/Jahren nicht mehr.

Ich habe früher täglich durchschnittlich _____ Zigaretten

_____ Zigarillos

_____ Pfeifen geraucht.

Ich bin Raucher.

Ich rauche seit ca. _____ Jahren.

Durchschnittlich rauche ich pro Tag _____ Zigaretten

_____ Zigarillos

_____ Pfeifen.

Wie häufig trinken Sie alkoholische Getränke (Bier, Wein, Most, Sekt, Schnaps, andere)?

Niemals

Selten

Gelegentlich

Regelmäßig

Täglich oder fast täglich

Ich habe vor _____ Wochen/Monaten/Jahren aufgehört Alkohol zu trinken.

Probanden-Fragebogen „TREND“

An einem Tag, an dem ich alkoholische Getränke zu mir nehme, trinke ich durchschnittlich

- _____ Gläser Bier (0,5 Liter)
- _____ Gläser Most (0,2 Liter)
- _____ Gläser Wein (0,25 Liter)
- _____ Gläser Sekt (0,1 Liter)
- _____ Gläser Schnaps, Weinbrand, o.ä. (0,02 Liter)
- _____ Liter sonstige alkoholische Getränke

- Ich mache mir Sorgen wegen meines Alkoholkonsums.
- Meine Angehörigen/Freunde sorgen sich wegen meines Alkoholkonsums.
- Ich habe wegen meines Alkoholkonsums schon einmal einen Arzt oder eine Selbsthilfegruppe aufgesucht.

Platz für Anmerkungen und Erläuterungen:

Probanden-Fragebogen „TREND“

Abschnitt 3 - Fragen zu Erkrankungen in der Familie

Wurde bei einem oder mehreren Ihrer Blutsverwandten die Diagnose einer Parkinson-Erkrankung gestellt?

nein ja falls ja, bei wem? _____

Wurde bei einem oder mehreren Ihrer Blutsverwandten eine Demenz-Erkrankung (z.B. Alzheimer-Erkrankung) festgestellt?

nein ja falls ja, bei wem? _____

Wurde bei einem oder mehreren Ihrer Blutsverwandten ein gutartiges Zittern, z.B. Alterszittern oder Essentieller Tremor, festgestellt?

nein ja falls ja, bei wem? _____

Sind bei einem oder mehreren Ihrer Blutsverwandten Schlaganfälle oder Herzinfarkte aufgetreten?

nein ja falls ja, bei wem? _____

Gibt es sonst Erkrankungen, die in Ihrer blutsverwandten Familie gehäuft aufgetreten sind?

nein ja falls ja, welche Erkrankung und bei wem?

Probanden-Fragebogen „TREND“

Abschnitt 4 - Fragen zu eigenen Vorerkrankungen

Wurde bei Ihnen eine der folgenden Erkrankungen diagnostiziert? Bitte kreuzen Sie für jede Erkrankung „ja“ oder „nein“ an! Falls Sie „ja“ ankreuzen, notieren Sie bitte auch, in welchem Jahr die Diagnose erstmals gestellt wurde. Sollte eine Erkrankung nicht aufgeführt sein, so bitten wir Sie, diese Erkrankung unter „Weitere Erkrankungen“ anzugeben!

Erkrankungen des Nervensystems und Gemütererkrankungen

Schlaganfall	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Hirnhautentzündung (Meningitis), Hirnentzündung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Schädel-Hirn-Trauma (mit Bewusstlosigkeit)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Hirntumor	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Polyneuropathie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Restless Legs Syndrom	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Parkinson-Erkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Gutartiges Zittern (Essentieller Tremor)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Mildes kognitives Defizit (MCI) oder leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Dementielle Entwicklung/ Demenz	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Alzheimer-Erkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Depression	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Angststörung/Panikattacken	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Schizophrenie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Psychose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____

Probanden-Fragebogen „TREND“

Delir/Durchgangssyndrom	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Weitere Erkrankungen des Nervensystems oder Gemüts-erkrankungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?

Erkrankungen des Bewegungsapparates

Rheuma	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ Betroffene Gelenke/ Muskeln?
Arthrose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ Betroffene Gelenke?
Sehnen-Schäden	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ Betroffene Sehnen?
Knochenbrüche	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____ Betroffene Knochen?
Künstliche Gelenke	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____ Welche Gelenke?
Weitere Erkrankungen des Bewegungsapparates	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?

Probanden-Fragebogen „TREND“

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Arteriosklerose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Vorhofflimmern	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Andere Herzrhythmusstörungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ Welche?
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wann? _____
Koronare Herzkrankheit (KHK) oder Angina pectoris (AP)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Herzschrittmacher	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Defibrillator	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Herzinsuffizienz (Herzschwäche)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Weitere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?

Erkrankungen des Stoffwechsels

Diabetes (Zuckerkrankheit)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Erhöhtes Cholesterin/erhöhte Blutfette	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ Welche?
Weitere Erkrankungen des Stoffwechsels	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?

Probanden-Fragebogen „TREND“

Weitere Erkrankungen

Erkrankungen des Magen-Darm-Systems	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?
Erkrankungen der Nieren oder der Blase	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?
Erkrankungen der Haut	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?
Erkrankungen der Sinnesorgane (Augen, Ohren, Nase)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?
Chronische Schmerzen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?
Bisher nicht aufgeführte Erkrankungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, welche und seit wann?

Probanden-Fragebogen „TREND“

Wurden Sie schon einmal operiert? Wenn „ja“, geben Sie bitte an, was und wann operiert wurde sowie ggf. welche Seite operiert wurde.

- Ich wurde noch nie operiert.
- Ich wurde operiert. Folgende Operationen wurden durchgeführt:

Operation: _____ Jahr: _____

Probanden-Fragebogen „TREND“

Fragebogen zum postoperativen Delir/Durchgangssyndrom

Liebe/r Angehörige/r, Liebe/r Studienteilnehmer/in,

wir möchten in dieser Befragung wissen, ob Sie bzw. Ihr/e Angehörige/r schon einmal unter einem so genannten postoperativen Durchgangssyndrom gelitten haben/hat. Nach Möglichkeit sollte ein Angehöriger diesen Bogen ausfüllen, wenn dies nicht möglich ist, können auch Sie selbst diesen Bogen beantworten.

Bitte beantworten Sie, ob nach einem größeren medizinischen Eingriff mit Narkose oder bei einem längeren Krankenhausaufenthalt bei Ihnen bzw. Ihrem Angehörigen die folgenden **vorüber gehenden** Symptome aufgetreten sind.

Bitte beachten Sie, dass **nicht** gefragt ist, ob diese Symptome in Zusammenhang mit erheblichem Alkoholkonsum aufgetreten sind.

- | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| 1. Verwirrungszustände | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 2. Halluzinationen/Trugwahrnehmungen | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 3. Desorientierung | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 4. Gedächtnisstörungen nach Narkose | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 5. Ziehen von Zugängen und Kathetern | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 6. Aggressivität | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| 7. Wurde ein Festbinden am Bett nötig? | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |

Falls Sie eine Frage mit Ja beantworten, erläutern Sie bitte kurz, wann dieses Symptom (ungefähr vor _____ Jahren) auftrat und in welchem Zusammenhang (z.B. nach Hüftoperation).

Erläuterungen:

Probanden-Fragebogen „TREND“

- Ich nehme keine anderen Mittel ein (z.B. pflanzliche Präparate, Vitamine, Nahrungsergänzung).

Name des Präparats	Zahl der Tabletten/Tropfen				
	Morgens	Mittags	Abends	zur Nacht	bei Bedarf

Probanden-Fragebogen „TREND“

Abschnitt 6 - Angaben zu aktuellen Beschwerden

Schlafverhalten

Ich habe häufig Probleme beim Einschlafen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Wenn ich nachts aufwache, kann ich oft sehr schlecht wieder einschlafen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich muss in der Nacht zur Toilette.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, wie oft? ____
Ich rede oder schreie im Schlaf.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe oft Alpträume.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe oft sehr lebhaft Träume, die sich sehr real anfühlen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich schlage in der Nacht oft um mich.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____

Vegetative Beschwerden

Ich habe häufig Verstopfung.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich muss häufig dem Stuhlgang nachhelfen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe häufig Durchfall.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe durchschnittlich ____ Mal pro Woche Stuhlgang.		
Ich leide unter Harndrang, ich muss oft sehr schnell und dringend zur Toilette.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe tagsüber Probleme, das Wasser zu halten.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich schwitze mehr als früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe Probleme mit glänzender Gesichtshaut.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____

Probanden-Fragebogen „TREND“

Ich habe das Gefühl, vermehrt Speichel im Mund zu haben.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich habe das Gefühl, dass mein Mund oft trocken ist.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Beim Aufstehen wird mir oft schwindlig oder schwarz vor Augen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Meine Fähigkeit, Farben zu unterscheiden, hat nachgelassen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Meine Fähigkeit, Gerüche zu erkennen oder zu unterscheiden, hat nachgelassen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____ <input type="checkbox"/> selbst bemerkt <input type="checkbox"/> von anderen bemerkt

Probanden-Fragebogen „TREND“

UMSARS - modifizierter Zusatzfragebogen zu vegetativen Beschwerden

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Situation während der letzten beiden vergangenen Wochen. Bitte kreuzen Sie das Kästchen mit der Möglichkeit an, das Ihrem Zustand während dieses Zeitraums am ehesten nahe kommt.

1) Kreislaufbeschwerden

Bewerten Sie bei dieser Frage bitte, inwieweit Sie in den letzten beiden Wochen Kreislaufprobleme (z.B. mit Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit) hatten, wenn Sie standen beziehungsweise vom Sitzen oder Liegen in den Stand gewechselt haben.

- Keine Kreislaufbeschwerden.
- Probleme treten unregelmäßig auf, keine Einschränkungen bei den Aktivitäten des Alltags.
- Probleme mindestens 1x pro Woche. Leichte Einschränkungen bei den Aktivitäten des Alltags.
- Probleme die meiste Zeit über. Zumeist in der Lage, länger als 1 Minute zu stehen. Die meisten Aktivitäten des Alltags nur beschränkt möglich.
- Durchgehend Probleme. Zumeist in der Lage, über 1 Minute zu stehen. Oft Ohnmachtsanfälle beim Versuch zu stehen.

2) Beschwerden beim Wasserlassen

- Keine Beschwerden.
- Verstärkter Harndrang und/oder gehäufte Harndrang, keine Medikamente erforderlich.
- Verstärkter Harndrang und/oder gehäufte Harndrang, Medikamente zur Behandlung erforderlich.
- Kann bei voller Blase den Urin nicht halten und/oder unvollständige Blasenentleerung mit der Notwendigkeit der Katheterisierung.
- Inkontinent, benötigt dauerhaft Katheter.

Probanden-Fragebogen „TREND“

3) Sexualfunktion

- Keine Probleme.
- Gering eingeschränkt im Vergleich zu früher.
- Mittelmäßig eingeschränkt im Vergleich zu früher.
- Stark eingeschränkt im Vergleich zu früher.
- Es ist nicht möglich, sexuell aktiv zu sein.

4) Verdauungsprobleme

- Es gibt keine Änderung beim Stuhlgang-Verhalten im Vergleich zu früher.
- Manchmal Verstopfung, keine Medikamente zum Abführen nötig.
- Regelmäßig Verstopfung, dann Medikamente zum Abführen nötig.
- Anhaltend Verstopfung, Medikamente zum Abführen nötig.
- Selbstständiges Abführen, auch nach Medikamenten, ist nicht möglich.

Probanden-Fragebogen „TREND“

Beschwerden der Beweglichkeit und Zittern

Meine Handschrift ist kleiner geworden.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich benutze oft den Computer oder die Schreibmaschine, um nicht mit der Hand schreiben zu müssen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten, z.B. kleine Knöpfe zumachen oder eine Nadel einfädeln.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich brauche mehr Zeit für meine alltäglichen Verrichtungen, z.B. Anziehen oder Einkaufen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Meine Stimme ist leiser geworden.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Meine Muskeln fühlen sich steif an oder schmerzen (Schulter/Rücken), ohne dass ich eine Ursache dafür finden kann.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Beim Gehen habe ich das Gefühl, dass ein Arm nicht mehr so gut mitschwingt.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorn gebeugt.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
In letzter Zeit laufe ich unsicherer, ich bin häufiger gestürzt oder beinahe gestürzt.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich zittere manchmal, wenn ich nicht darauf achte oder wenn ich gerade nichts tue.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich zittere oft, wenn ich mich konzentrieren möchte.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Ich zittere oft, wenn ich aufgeregt bin.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____

Probanden-Fragebogen „TREND“

Meine Hände zittern oft beim Zeitungslesen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Meine Hände zittern, z.B. wenn ich eine Tasse halte oder Suppe löfle.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____ Wird das Zittern besser, wenn Sie Alkohol, z.B. ein Glas Wein, getrunken haben?
Manchmal zittert mein Kopf.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Oft zittert beim Sprechen meine Stimme, auch wenn ich nicht aufgeregt bin.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____

Beschwerden im Alltag

Technische Geräte, z.B. Fernbedienung, Telefon oder Computer, benutze ich nicht mehr so oft wie früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich arbeite weniger im Garten als früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Beim Kochen oder Backen nehme ich viel öfter als früher die einfachen Rezepte.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
An neuen Orten finde ich mich nicht mehr so gut zurecht wie früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Ich habe das Gefühl, langsamer zu denken als früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Meine Stimmung ist oft etwas gedrückt.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Mir fällt es oft schwer, neue Dinge in Angriff zu nehmen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____
Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? ____

Probanden-Fragebogen „TREND“

Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____
Oft fallen mir Namen oder Worte nicht gleich ein.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Falls ja, seit wann? _____

Probanden-Fragebogen „TREND“

1. Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?
 - Nein.
 - Ja, aber ich mache mir darüber keine Sorgen.
 - Ja, und das macht mir Sorgen.

2. Seit wann haben Sie Gedächtnisschwierigkeiten?
 - Ich habe keine Schwierigkeiten.
 - Seit: _____ (ungefähr in Jahren)

3. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern, die erst vor kurzem passiert sind?
 - Nein.
 - Ja, ein bisschen schlechter.
 - Ja, sehr viel schlechter.

4. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten sich daran zu erinnern, wo Sie Sachen aufbewahren?
 - Nein.
 - Ja, ein bisschen schlechter.
 - Ja, sehr viel schlechter.

5. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich an den Inhalt von Gesprächen zu erinnern, die erst wenige Tage her sind?
 - Nein.
 - Ja, ein bisschen schlechter.
 - Ja, sehr viel schlechter.

6. Haben Sie vermehrt Schwierigkeiten, sich an Termine und Vereinbarungen zu erinnern?
 - Nein.
 - Ja, ein bisschen schlechter.
 - Ja, sehr viel schlechter.

Waren Sie bereits in stationärer und/oder teilstationärer Therapie in einem psychiatrischen oder psychosomatischen Krankenhaus?

ja nein

wenn ja, wie oft _____
wann _____
wo _____

Probanden-Fragebogen „TREND“

wann _____

wo _____

bei häufigeren Aufenthalten bitte Rückseite benutzen

Waren Sie bereits ambulant in einer Gedächtnis-Sprechstunde oder einer Memory-Clinic zur Behandlung?

ja nein

wann _____

wo _____

Wenn Sie eine der obigen Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, wären Sie damit einverstanden, dass eine Kopie des Arztberichtes von den Mitarbeitern der TREND-Studie angefordert wird? Die Daten werden ausschließlich im Rahmen und von Mitarbeitern der TREND-Studie verwendet und vertraulich behandelt.

ja nein

Bei „Ja“: Aus juristischen Gründen ist es notwendig, Ihr Einverständnis mit Ihrer Unterschrift zu bestätigen:

Ort und Datum

Unterschrift

8.6 Danksagung

Danke an meine Doktormutter Prof. Dr. Daniela Berg für ihre unglaubliche Geduld und die Motivation nicht aufzugeben.

Danke an Dr. Kathrin Brockmann für die fachliche Unterstützung und ihre schnellen Antworten auf meine unzähligen Fragen und vor allem ihre spontane Bereitschaft als Betreuerin für mich einzuspringen.

Danke an meine Eltern und meinen Bruder Bene für ihre unermüdliche seelisch-moralische Unterstützung, auch als ich schon nicht mehr daran geglaubt habe, irgendwann eine fertige Promotion in Händen zu halten.

Danke an Felix für die Hilfe bei schwierigen Formulierungen in vorzüglichem Deutsch. Danke an meinen Onkel Sepp für seine Rechtschreib- und Grammatikkorrektur. Danke an Alex für seine Hilfe bei fachlichen Formulierungen.

Danke an Daniel für seine grandiosen Computerkenntnisse und seine Kämpfe mit Word, sowie die dauerhafte seelisch-moralische Unterstützung.