

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J.-C. Krieg

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

Langzeit-Elektroenzephalographie bei Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Miriam Unger, geb. Wittmann

aus Flensburg

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich für Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am: 8. Mai 2008
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: PD Dr. Jens Carsten Möller
Korreferent: Prof. Dr. Frank-Lothar Welter

Inhaltsverzeichnis	3
Kapitel 1: Einleitung und Zielsetzung	7
1.1. Das Parkinson-Syndrom	9
1.1.1. Definition	9
1.1.2. Ätiologie und Differentialdiagnose	9
1.1.3. Epidemiologie	10
1.1.4. Pathogenese	10
1.1.5. Symptome	11
1.1.6. Diagnostik	12
1.1.7. Therapie	12
1.1.8. Verlauf und Prognose	13
1.2. Der Schlaf und das Schlaf-EEG	14
1.2.1. Die Geschichte des EEGs	14
1.2.2. Morphologische Kriterien des Schlaf-EEGs	14
1.2.3. Die Schlafzyklen	16
1.2.4. Das Schlaf-EEG beim Parkinson Syndrom	17
1.2.4.1. Der Einfluss von L-Dopa auf das Schlaf-EEG beim Parkinson Syndrom	18
1.2.4.2. Der Einfluss anderer Antiparkinson-Medikamente auf das Schlaf-EEG beim Parkinson-Syndrom	18
1.3. Der Schlaf bei Morbus Parkinson	19
1.3.1. Schlafstörungen bei Morbus Parkinson	19
1.3.1.1. Schlafstörungen auf Grund einer Degeneration von Schlafregulationszentren und Dopaminmangel	20
1.3.1.2. Schlafstörungen hervorgerufen durch eine Therapie mit L- Dopa oder anderen Antiparkinson-Medikamenten	21
1.3.1.3. Symptom-bedingte Schlafstörungen	22
1.3.1.4. Comorbidität-bedingte Schlafstörungen	22
1.4 Tagesschläfrigkeit bei Morbus Parkinson	24
1.4.1. Definition der Exzessiven Tagesschläfrigkeit	24
1.4.2. Die Prävalenz von EDS	25
1.4.3. Die Messung von EDS	25
1.4.3.1. Herausforderungen bei der Messung von Tagesschläfrigkeit	26
1.4.4. Die Ursachen für EDS	27
1.5. „Plötzliches Einschlafen“ bei Morbus Parkinson	29
1.5.1. Definitionen und klinische Phänomenologie von Schlafereignissen	29
1.5.2. EEG-Aufzeichnungen des „plötzlichen Einschlafens“	31
1.5.3. Prävalenz des „plötzlichen Einschlafens“	33
1.5.4. Voraussagen des „plötzlichen Einschlafens“	35
1.5.5. Ursachen des „plötzlichen Einschlafens“	35

1.5.5.1. „Plötzliches Einschlafen“ und Exzessive Tagesmüdigkeit	35
1.5.5.2. „Plötzliches Einschlafen“ im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme	36
1.5.5.3. Weitere Ursachen für „plötzliches Einschlafen“	36
1.6. Zielsetzung	38
<hr/>	
Kapitel 2: Patienten und Methoden	41
<hr/>	
2.1. Rekrutierung	42
<hr/>	
2.2. Die Studienpopulation	42
2.2.1. Einschlusskriterien	42
2.2.1.1. Parkinson-Patienten mit Schlafattacken	43
2.2.1.2. Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken	43
2.2.2 Allgemeine Ausschlusskriterien	43
2.2.3. Matching	44
2.3. Das Versuchsdesign	44
<hr/>	
2.3.1. Zeitlicher Ablauf	44
2.3.2. Das Schlaftagebuch	45
2.3.3. Fragebögen	46
2.3.4. Schlaf-EEG	47
2.3.4.1. Aufbau	47
2.3.4.2. Messdaten	48
2.3.4.3. EEG-Analyse und Quantifizierung von Mikroschlaf	48
2.3.5. Computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	49
2.3.5.1. Alertness	49
2.3.5.2. Einfache und geteilte Aufmerksamkeit	49
2.3.5.3. Arbeitsgedächtnis	50
2.4. Ethikantrag	51
<hr/>	
2.5. Statistik	51
<hr/>	
Kapitel 3: Ergebnisse	53
<hr/>	
3.1. Die Studienpopulation	54
3.1.1. Selektion der Studienpatienten	54
3.1.2. Die Eigenschaften der Studienpatienten	55
3.2. Fragebögen	58
3.3. Das Schlaftagebuch	59
<hr/>	
3.4. Das Tages-EEG	61
3.4.1. Evaluation von Schlafattacken und Abgrenzung zu anderen Schlafereignissen	61
3.4.2. Häufigkeit und Gesamtdauer von Mikroschlaf und längerem Schlaf, Phänomenologie des Mikroschlafs	63

3.5. Das Nachtschlaf-EEG	64
3.6. Nachtschlaf-EEG vs. Nachtschlafparameter des Schlaftagebuchs	67
3.7. Nachtschlaf-EEG versus Tages-EEG	67
3.7.1. Nachtschlaf-EEG versus Schlafereignisse nachmittags	68
3.7.2. Nachtschlaf-EEG versus Schlafereignisse vormittags	69
3.8. Test zur Aufmerksamkeitsprüfung	69
3.8.1. Alertness-Test	70
3.8.2. Aufmerksamkeitstest	71
3.8.3. Test zum Arbeitsgedächtnis	71
3.9. Mikroschlaf und Aufmerksamkeit	71
Kapitel 4: Diskussion	73
4.1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	74
4.1.1. Schlafattacken	74
4.1.2. Zeichen der Tagesmüdigkeit	74
4.1.3. Gestörter Nachtschlaf	75
4.1.4. Beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistung	75
4.2. Bedeutung für die Wissenschaft	75
4.2.1. Das Tages-EEG	76
4.2.1.1. „Plötzliches Einschlafen“	76
4.2.1.2. „Plötzliches Einschlafen“ und Tagesmüdigkeit	81
4.2.1.3. Zusammenhang zwischen Schlafereignissen tagsüber und der Aufmerksamkeitsleistung	86
4.2.2. Das Nachtschlaf-EEG	87
4.2.3. Das Schlaftagebuch	92
4.2.4. Epworth Sleepiness Scale	95
4.3. Gütekriterien	96
4.3.1. Repräsentativität und externe Validität	96
4.3.2. Objektivität, Validität und Reliabilität	98
4.3.2.1. Das Schlaftagebuch	98
4.3.2.2. Elektrophysiologische Aufnahmen	98
4.3.2.3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	100
4.4. Limitationen	100
4.4.1. Studiengröße	100
4.4.2. Matching	100
4.4.3. Elektrophysiologische Aufnahmen	101
4.5. Klinische Implikationen und wissenschaftlicher Ausblick	101
Kapitel 5: Zusammenfassung	103

Literaturverzeichnis	107
Anhang	123
I Abkürzungsverzeichnis	124
II Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	126
III Fragebögen	127
III a Schlaftagebuch	127
III b dPV-Umfragebogen (gekürzt) mit ESS	130
III c Klinisches Assessment mit H&Y und UPDRS II+III	149
III d Mini-Mental-Status-Test (MMST)	153
III e Patientenerhebungsbogen zur Studie	154
IV Curriculum vitae	158
V Wissenschaftliche Arbeiten	159
VI Verzeichnis meiner akademischen Lehrer	160
VII Ehrenwörtliche Erklärung	161
VIII Danksagung	162

Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

1. Einleitung und Zielsetzung

Schon in der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes von James Parkinson wurden Schlafstörungen beim Morbus Parkinson erwähnt. Jedoch galt das Interesse von Forschung und Klinik lange Jahre vornehmlich den motorischen Symptomen im Wachzustand, bis 1999 eine Studie über so genannte „Schlafattacken“ bei Parkinson-Patienten unter der Therapie mit Nonergot-Dopaminagonisten die Aufmerksamkeit auch auf Schlafstörungen und die erhöhte Tagesmüdigkeit beim Morbus Parkinson lenkte (Frucht 1999). Seitdem wurden mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die auch Schlafattacken unter Ergot-Dopaminagonisten, Levodopa (L-Dopa)- Präparaten (Hobson 2002; Ondo 2001; Roth 2003) und in unbehandelten Patienten (Rye 2002; Rye 1999) belegen.

Was jedoch genau sind Schlafattacken? Wie sind sie polysomnographisch charakterisiert? Handelt es sich um Einschlafmomente, die schlagartig und aus vollkommener Wachheit auftreten und damit dem Begriff Schlaf-„Attacke“ gerecht werden? Oder entsteht dieses „plötzliche Einschlafen“ vielmehr aufgrund der bei Morbus Parkinson erhöhten Tagesmüdigkeit, die in kurzen Schlafepisoden tagsüber gipfelt? Tagesschläfrigkeit wiederum wird mit dem Auftreten von im Elektroenzephalogramm (EEG) nachzuweisenden Mikroschlaf-Episoden assoziiert (Priest 2001; Tirunahari 2003). Besteht ein Zusammenhang zwischen Mikroschlaf und Schlafattacken? Für die Lebensqualität und für die Sicherheit von Parkinson-Patienten ist es von Bedeutung, die Eigenschaften und Ursachen für das „plötzliche Einschlafen“ (oder auch Sudden Onset of Sleep; SOS) zu erkennen, um mögliche Präventionsmaßnahmen oder eine Therapie einzuleiten. Unser Wissen über „plötzliches Einschlafen“ bei Morbus Parkinson basiert hauptsächlich auf subjektiv-deskriptiven Erkenntnissen. EEG-Aufzeichnungen der SOS dagegen wurden bisher nur in wenigen Untersuchungen durchgeführt (Manni 2004; Pacchetti 2003; Romigi 2005; Tracik 2001; Ulivelli 2002).

In der vorliegenden Arbeit sollen sieben Parkinson Patienten mit „plötzlichem Einschlafen“ in der Anamnese mittels EEG untersucht und auftretende Schlafereignisse morphologisch charakterisiert werden. Zudem soll herausgefunden werden, ob ein Zusammenhang der SOS mit Tagesmüdigkeit, der Qualität des Nachtschlafs und der Aufmerksamkeitsleistung existiert. Die Untersuchungen sollen im Vergleich mit sieben Kontrollpatienten, die zwar an Morbus Parkinson, nicht aber an „plötzlichem Einschlafen“ leiden, durchgeführt werden.

Um die Zusammenhänge zwischen gestörtem Nachtschlaf, der Tagesmüdigkeit und den SOS bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit zu verstehen, soll erst der Morbus Parkinson an sich und des Weiteren die Messung des Schlafs im Allgemeinen und der Schlaf, die Tagesmüdigkeit und „plötzliches Einschlafen“ bei der Parkinson-Krankheit erklärt werden.

1.1. Das Parkinson-Syndrom

1.1.1. Definition

James Parkinson beschrieb die gleichnamige Krankheit erstmals im Jahre 1817 als „shaking palsy“. Es handelt sich um ein hypokinetisch-hypertones, extrapyramidal-motorisches Syndrom mit den motorischen Symptomen Tremor, Rigor, Akinese und posturale Instabilität. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.2. Ätiologie und Differentialdiagnose

Die häufigste Form des Parkinson-Syndroms ist das primäre, idiopathische Parkinson-Syndrom (= Parkinson-Krankheit) mit multifaktorieller Ursache letztlich bisher ungeklärter Genese. Sie trifft auf etwa 70-80 Prozent der Fälle zu.

Die relativ seltene familiäre Parkinson-Krankheit wird über einen autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven Defekt unter anderem auf Chromosom zwei, vier oder sechs vererbt und betrifft häufig jüngere Patienten.

Eine weitere Form sind die so genannten atypischen Parkinson-Syndrome, mit denen in der Regel Erkrankungen mit über das idiopathische Parkinson-Syndrom hinausgehenden Symptomen bezeichnet werden. Hierzu kann man die diffuse LEWY-Körperchen-Erkrankung mit Demenz, die Multisystematrophie mit Kleinhirnstörung, Pyramidenbahnstörung und orthostatischer Hypotonie, die kortikobasale Degeneration mit Apraxie, Pyramidenbahnstörung und Dystonie und die progressive supranukleäre Blickparese mit neurofibrillärer Degeneration und Gliose der Basalganglien und des Hirnstamms zählen. Diese Erkrankungen sprechen im Gegensatz zum Morbus Parkinson kaum auf eine Therapie mit L-Dopa an.

Die symptomatischen oder auch sekundären Parkinson-Syndrome unterliegen verschiedensten Ursachen. Sie werden durch traumatische oder hypoxische Hirnschädigungen, Hirntumore, Stoffwechselerkrankungen, postenzephalitisch oder

durch Medikamente hervorgerufen. Medikamentös-induzierte Parkinson-Syndrome können z.B. durch Neuroleptika, das Antisymphotonikum Reserpin und den Calciumantagonisten Flunarizin provoziert werden. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.3. Epidemiologie

Die Prävalenz in den Industrienationen wird auf 0 bis 3 Prozent der Gesamtpopulation und auf 1 Prozent der über 60 Jährigen geschätzt (de Lau 2006) und ist in Nordamerika und Nordeuropa am höchsten, in Südeuropa, Afrika und Asien am niedrigsten. Die Inzidenz liegt bei 8 bis 18 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung manifestiert sich selten vor dem 50. Lebensjahr und hat einen starken Inzidenzanstieg ab dem 60. Lebensjahr (de Lau 2006). (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.4. Pathogenese

Verantwortlich für die Symptome beim Parkinson-Syndrom ist ein Defizit des Neurotransmitters Dopamin bedingt durch Degeneration dopaminerger, melaninpigmenthaltiger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra. In der Folge entsteht im Corpus striatum ein Dopaminmangel durch Ausfall nigrostriataler Projektionen. Das physiologische Gleichgewicht der Neurotransmitter ist gestört, der Dopaminspiegel vermindert und der Acetylcholinpiegel relativ dazu erhöht. Mit dem Antagonismus von Dopamin und Acetylcholin im Striatum lässt sich somit der partielle Erfolg der Anticholinergika in der Therapie der Parkinson-Erkrankung erklären.

Histologisch findet man eine Depigmentation der Substantia nigra, tyrosinhaltige hyaline, eosinophile Einschlusskörperchen, sogenannte LEWY-Körperchen, in den alterierten Ganglienzellen und Ersatz untergegangener Ganglienzellen durch Faserglia. Dies ist ebenfalls in Teilen des limbischen Systems und anderen Hirnarealen zu finden, was die so genannten non-motorischen Symptome des Parkinson-Syndroms erklärt.

50 bis 70 Prozent der melaninhaltigen Ganglienzellen in der Substantia nigra müssen zugrunde gegangen sein, bevor motorische Symptome zu erwarten sind. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.5. Symptome

Die klassische Trias des Parkinson-Syndroms sind muskulärer Rigor (Hypertonus), Tremor und Akinese (Hypokinese). Hinzu kommen eine Verminderung der Haltungsbzw. Stellreflexe und vegetative Symptome. Die Symptome beginnen gewöhnlich halbseitig („Hemi-Parkinson“). Je nach Ausprägung werden der Äquivalenztyp, der Tremordominanztyp und der akinetisch-rigide Typ unterschieden. Der Tremor tritt bei 70 Prozent der Patienten auf. Hierbei handelt es sich um einen Agonisten-Antagonisten-Tremor. Er ist rhythmisch, regelmäßig, grobschlägig, mit einer Frequenz von vier bis sieben Schlägen pro Sekunde, distal betont und besonders in Ruhe auftretend. Der Tremor wird affektiv verstärkt und durch Intentionsbewegungen gemindert. Der Rigor macht sich durch eine Zunahme des Muskeltonus bemerkbar. Er gibt einen zähen, wächsernen Widerstand und zeigt bei passiver Bewegung das Zahnradphänomen. Der Patient empfindet den Rigor als Steifigkeit und Schmerzhaftigkeit. Unter dem Bild der Akinese oder Hypokinese wird die Verlangsamung aller Bewegungen (Bradykinese), die Starthemmung (Freezing) oder die fehlende Mitbewegung der Arme beim Gehen verstanden. Dazu gehören auch ein kleinschrittiger, schlurfender Gang und eine nach vorne überbeugte Haltung mit zunehmender Fallneigung (Pulsionsphänomen).

Weitere Kennzeichen des idiopathischen Parkinson-Syndroms sind die Hypomimie, also das Maskengesicht, die Mikrographie, die Hypophonie und Symptome wie Depression, Verlangsamung der Denkabläufe, Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit. Zu den vegetativen Symptomen gehören unter anderem die Blutdruckdysregulation, Blasen- und Sexualstörungen, Obstipation oder auch die Seborrhoe, die für das typische Salbengesicht verantwortlich ist.

Eine schwere Komplikation und ein Spätsymptom ist die akinetische Krise. Hierbei kommt es zu einer Stunden bis Tage anhaltenden, völligen Bewegungsblockade, der Patient isst und trinkt nicht mehr. Hyperthermie und Hyperhidrosis treten auf und es besteht die Gefahr der Aspirationspneumonie und Exsikkose. Unbehandelt führt die akinetische Krise zum Tod.

Ein weiteres Spätsymptom als Folge einer in der Regel mehrjährigen dopaminergen Behandlung sind die Wirkungsschwankungen und Dyskinesien. Hierbei kommt es in Abhängigkeit von der Therapie zu Fluktuationen zwischen hyper- und hypokinetischen Zuständen. Eine andere Komplikation der Langzeit-Behandlung sind dopaminerg-induzierte Psychosen. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.6. Diagnostik

Nach der Anamnese und Fremdanamnese ist in erster Linie die neurologische Untersuchung zur Diagnostik heranzuziehen. Der L-Dopa-Test unterstützt nach Gabe dieses Medikaments durch Besserung der Symptome die Diagnose einer Parkinson-Krankheit.

Die elektrophysiologische Diagnostik, z.B. das EEG, ergibt ähnlich wie die Bildgebung mittels CCT oder kranielem MRT in der Regel keinen spezifischen Befund. Insbesondere das kraniale MRT spielt jedoch eine wichtige Rolle beim Ausschluss atypischer Parkinson-Syndrome. Außerdem haben mittlerweile nuklearmedizinische Verfahren wie das Dopamintransporter- bzw. Dopaminrezeptoren-SPECT eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik erhalten. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.7. Therapie

Die Therapie gliedert sich in eine konservative Behandlung mit Krankengymnastik und Medikamenten und in eine operative Behandlung.

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Alter des Patienten und Schwere, Verlauf und nach Symptomen des Morbus Parkinson. Bei Patienten unter 70 Jahren wird eine initiale Therapie ohne L-Dopa nur mit Dopaminagonisten empfohlen, um das Auftreten von vorhersehbaren L-Dopa-assoziierten Wirkungsschwankungen nach einigen Jahren zu verzögern. Im weiteren Krankheitsverlauf ist oft eine Kombinationstherapie indiziert, die meist L-Dopa als festen Bestandteil enthält. Andere Kombinationsmöglichkeiten bestehen mit MAO-B-Hemmern, Amantadin und selten mit Anticholinergika. Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird L-Dopa, die Vorstufe von Dopamin, verabreicht. Um den unerwünschten Abbau von L-Dopa in der Peripherie und damit Nebenwirkungen zu vermeiden, wird zusätzlich ein Dekarboxylase-Hemmer, z.B. Carbidopa oder Benserazid, gegeben. Zu den unerwünschten Wirkungen bei der Gabe von L-Dopa gehören Übelkeit und Erbrechen, orthostatische Hypotonie, Schwindel, Herzrhythmusstörungen und selten Myoklonien.

Zu den postsynaptisch wirksamen Dopaminagonisten zählen die Ergotalkaloide Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocryptin, Lisurid und Pergolid oder die Non-Ergotalkaloide Pramipexol und Ropinirol. Als Teil der Kombinationstherapie reduzieren sie durch ihre längere Halbwertszeit die Wirkungsschwankungen von L-Dopa und verzögern möglicherweise L-Dopa-induzierte Bewegungsstörungen. Eine

Nebenwirkung ist wie bei der Anwendung von L-Dopa das Auftreten von Schlafattacken.

Die peripher wirksamen Catechol-O-Methyl-Transferase-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon sowie die zentral wirksamen MAO-B Hemmer Selegilin und Rasagilin vermindern die Abbaurate von L-Dopa bzw. Dopamin und können z.B. bei der Kombinationstherapie der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit eingesetzt werden.

Amantadin hemmt die Glutamat induzierte Acetylcholin-Freisetzung (NMDA-Antagonismus) und ist bei der akinetischen Krise ein bevorzugtes Mittel.

Die Anticholinergika Biperiden, Trihexyphenidyl und Metixen wirken auf cholinerge Neurone im Corpus Striatum. Zu den Kontraindikationen gehören das Glaukom, der Harnverhalt, die Prostatahyperplasie und insbesondere kognitive Störungen.

Psychotische Episoden treten bei allen Anti-Parkinson-Medikamenten als Nebenwirkung auf. Um diese zu therapieren, werden üblicherweise atypische Neuroleptika angewandt.

Wenn die konservativen Maßnahmen nicht greifen, kann eine stereotaktische Operation helfen. Durch Implantation eines Hirnschrittmachers insbesondere in den Ncl. subthalamicus können die Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit zum Teil deutlich gebessert werden. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.1.8. Verlauf und Prognose

Das idiopathische Parkinson-Syndrom schreitet langsam fort und ist im Rahmen der medikamentösen Therapie durch Wirkungsschwankungen gekennzeichnet, die mit Dauer der Erkrankung und der dopaminergen Therapie zunehmen. Nach drei bis vier Jahren zeigt L-Dopa meist eine Wirkungsminderung, gekennzeichnet durch Verschlechterung der Symptome. Es kann zu Symptomfluktuation, End-of-dose-Akinesen mit immer kürzerer Wirkdauer von Einzeldosen, Peakdose-Dyskinesien mit unwillkürlichen Hyperkinesen bei zu hoher Dosis und zu On-off-Phänomenen kommen. Dopaminerge Psychosen treten bei 10 bis 20 Prozent der Patienten unter Langzeittherapie auf und gehen mit Halluzinationen und deliranten Zuständen einher.

Die Parkinson-Krankheit ist bisher nicht heilbar. Der Tremordominanz-Typ und der Äquivalenz-Typ haben eine bessere Prognose als der akinetisch-rigide Typ. Durch den Einsatz moderner Therapien ist die Lebenserwartung jedoch als normal oder nur geringgradig reduziert anzusehen. (Masuhr 2005; Oertel 2003)

1.2. Der Schlaf und das Schlaf-EEG

Um die Physiologie bzw. Pathologie des Schlafs und des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Morbus Parkinson beurteilen und erforschen zu können, wird unter anderem die Polysomnographie oder das EEG zur Hilfe genommen.

1.2.1. Die Geschichte des EEGs

Die menschliche Neugierde über Ursache, Wesen und Funktion des Schlafs konnte lange Zeit nur über einfache Beobachtung gestillt werden, doch die Natur und Struktur des Schlafs ließ sich erst mittels elektrophysiologischer Registrierungen genauer klären. Nur mit dieser Technik sind die Schlafarchitektur und andere Variablen wie Weck- und Wachreaktionen (Arousals) messbar.

1936 zeigten Loomis et al., dass Schlaf kein einfacher stabiler Zustand ist, sondern einem Zyklus von verschiedenen Schlafstadien folgt, die durch wechselnde Muster im EEG erkannt werden können. Loomis und Mitarbeiter beschrieben anhand ihrer Analysen die Schlafstadien A, B, C, D und E (Loomis 1936). Aserinsky und Kleitman beschrieben 1953 wiederkehrende Perioden von schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements, REM) während des Schlafs (Aserinsky 1953). Sie konnten zeigen, dass die Phasen mit den schnellen Augenbewegungen häufig mit der Fähigkeit, Träume zu erinnern, verbunden waren. Während dieser Perioden traten im EEG „irreguläre Frequenzen“ niedriger Amplitude auf.

In weiteren Studien (Dement 1957) bemühte man sich um eine Vereinfachung des von Loomis und Mitarbeitern aufgestellten Systems der Schlafstadien. Der Bericht des Komitees des „UCLA (University of California, Los Angeles) Brain Information Service“ führte zur Entwicklung eines universell einsetzbaren Terminologie- und Scoring-Systems für Schlafforscher. Der Report wurde 1968 veröffentlicht (Rechtschaffen 1968) und differenziert die Schlafstadien Non-REM (NREM) 1, 2, 3 und 4 und den REM-Schlaf, und stellt bis heute den internationalen Standard in der Schlafmedizin dar.

1.2.2. Morphologische Kriterien des Schlaf-EEGs

Die Wellenmuster im EEG entstehen durch die spontane oder evozierte elektrische Aktivität des Gehirns, welche über Elektroden gemessen und aufgezeichnet wird. Die

beiden Größen, die zur Beschreibung einer EEG-Kurve dienen, sind die Amplitude und die Frequenz, die zusammen die Wellenform bestimmen. Im Wach-EEG finden sich bei geschlossenen Augen überwiegend Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8 bis 13 Hz und einer Amplitude von 20 bis 120 μV , die einen entspannten mentalen Zustand widerspiegeln; seltener finden sich Beta-Wellen mit einer Frequenz von 14 bis 30 Hz und einer Amplitude von 5 bis 50 μV z.B. bei mentaler Aktivität.

Allmählich folgt Schlafstadium 1 (NREM 1), welches ein Übergangsstadium zwischen Schlafen und Wachen darstellt. Der Alpha-Rhythmus des wachen Gehirns wird stetig durch langsamere, kleinere Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4 bis 7 Hz und einer Amplitude von 20 bis 100 μV abgelöst, wodurch das EEG im Vergleich zum Wachzustand breit auseinander gezogen erscheint. Das dazugehörige Elektrokulogramm (EOG) zeigt pendelförmige, rollende Augenbewegungen an. Nach einigen Minuten tritt Schlafstadium 2 (NREM 2) ein. Hier finden sich zu weniger als 20 Prozent die höheren und langsameren Delta-Wellen mit einer Frequenz von nur 0,5 bis 3 Hz und einer Amplitude von 5 bis 250 μV , die von sporadisch auftretenden, raschen Wellen - so genannten Schlafspindeln - überlagert werden. Die Spindeln entsprechen definierten Wellen mit einer Frequenz von 11 bis 15 Hz und einer Dauer von mindestens 0,5 Sekunden. Die Amplitude ist für die Spindeln nicht festgelegt. Zwischendurch treten im Kurvenbild des Stadiums 2 vereinzelte, hohe und langsame Ausschläge auf, welche der Form nach als K-Komplexe bezeichnet werden und eine Frequenz von ca. 1 Hz und eine Amplitude von ca. 75 μV haben. Mit dem Auftreten von Schlafspindeln oder K-Komplexen gilt der Mensch als eingeschlafen. Das EOG und das Elektromyogramm (EMG) sind im Schlafstadium 2 ruhig.

Schlafstadium 3 und 4 (NREM 3 und 4) werden als Tiefschlaf oder Slow-Wave-Sleep bezeichnet. Die beiden Stadien unterscheiden sich lediglich quantitativ. Während im NREM 3 zwischen 20 bis 50 Prozent Delta-Wellen auftreten, finden sich im NREM 4 zu über 50 Prozent Delta-Wellen. Zudem nimmt die Amplitude der Wellen von Stadium 3 auf Stadium 4 zu. Im Tiefschlaf wird die Quelle für die körperliche Regeneration vermutet.

Nach 70 bis 90 Minuten folgt der REM-Schlaf. Dieser ist durch ein EEG mit niedriger Amplitude mit Theta-Wellen und Sägezahnwellen gekennzeichnet. Das Wach- und das REM-EEG zeigen Ähnlichkeiten, wobei allerdings im REM-EEG selten Alpha-Wellen zu finden sind. Die Bezeichnung REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) basiert auf dem Auftreten einzelner oder ganzer Salven rascher Augenbewegungen. Demgegenüber

steht ein ruhiges EMG; der Muskeltonus verschwindet in dieser Schlafphase fast vollständig. Im REM-Schlaf wird die Quelle für psychische Erholung vermutet.

Die Klassifikation der Schlafstadien erfolgt üblicherweise durch eine visuelle Beurteilung von 30-Sekunden-Epochen. Nicht jede Epoche hat allerdings zu 100 Prozent die Eigenschaften eines bestimmten Stadiums. Deswegen kann sich die Beurteilung oft als schwierig gestalten. (Müller 1999; Oropesa 1999)

1.2.3. Die Schlaf-Zyklen

Der Schlaf beginnt beim Gesunden mit NREM-Schlaf. Es treten zunächst die Stadien NREM 1 und NREM 2 (Leichtschlaf) mit zumeist schnellen Frequenzen und geringer Amplitude im EEG auf. Danach gehen die Stadien über in NREM 3 und NREM 4 (Tiefschlaf), die im EEG vermehrt langsame Frequenzen mit hoher Amplitude zeigen. Nach 70 bis 90 Minuten endet der Tiefschlaf abrupt, meist begleitet von einer Veränderung der Körperstellung. Es folgt für einige Minuten Schlafstadium 2, welches dann plötzlich in den REM-Schlaf übergeht. Damit endet der erste Schlafzyklus.

Im weiteren Verlauf des Nachtschlafs schließen sich drei bis vier weitere Zyklen an, wobei die Tiefschlafstadien 3 und 4 in der ersten Nachthälfte dominieren und in der zweiten Nachthälfte kaum mehr vorhanden sind. Der REM-Schlaf nimmt im Laufe der Nacht zu und hat seinen größten Anteil üblicherweise im letzten Drittel des Nachtschlafs.

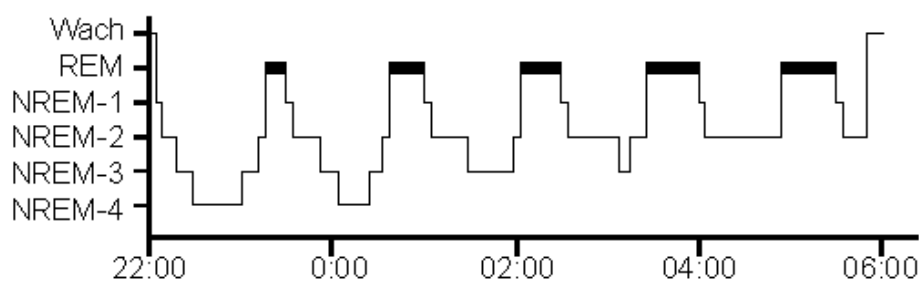


Abb. 1: Idealisiertes Hypnogramm

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien bewegt sich bei gesunden Erwachsenen und ungestörtem Schlaf in relativ festen Grenzen. Nur 2,5 Prozent nimmt NREM 1 ein, während der größte Anteil NREM 2 mit 45 bis 55 Prozent ausmacht. NREM 3 und 4 haben zusammen einen Anteil an der Gesamtschlafzeit von 13 bis 23 Prozent, der REM-Schlaf schließlich 20 bis 25 Prozent (Cooper 1994).

Mit fortschreitendem Alter verändert sich das Schlaf-EEG allmählich. Zum einen nimmt die Gesamtdauer des Schlafs ab, zum anderen kann auch die Schlafarchitektur einem erheblichen Wandel unterliegen. Während der Anteil an REM-Schlafphasen abnimmt und auch die Tiefschlafphasen weniger werden und fast vollständig fehlen können, nimmt die Anzahl an Arousals zu. Der Schlaf wird insgesamt oberflächlicher und der Schlaf-Wach-Rhythmus instabiler (Hirshkowitz 1992).

1.2.4. Das Schlaf-EEG beim Parkinson-Syndrom

Das Schlaf-EEG bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit, die nicht mit L-Dopa behandelt werden, zeigt Ähnlichkeit mit dem Schlaf-EEG des älteren Menschen. Die Einschlaflatenz ist verlängert und die Gesamtschlafzeit reduziert. Der Schlaf selbst zeigt eine Fragmentierung, das heißt, Arousals treten vermehrt auf und Wachphasen verlängern sich. Durch die Schlaffragmentierung kommt es zum Überwiegen oberflächlicher Schlafstadien und zur Reduktion des Slow-Wave-Sleep und des REM-Schlafs. Insgesamt ist die Schlaffeffizienz eingeschränkt (Bergonzi 1975; Kales 1971).

Neben den Veränderungen der Schlafmakrostruktur zeigt die Parkinson-Krankheit auch Auswirkungen auf die Schlafmikrostruktur. Die erhöhte Anzahl der Arousals im Vergleich zum Gesunden spiegelt die vermehrte Wachheit nach dem ersten Einschlafen wider. Insbesondere beim hypokinetischen Syndrom des Morbus Parkinson finden sich seltener als beim Gesunden die für das Schlafstadium 2 typischen Spindeln (Wein 1979). Gleichzeitig treten in ihrer Form veränderte K-Komplexe auf (Friedman 1980). Ferner konnte für den Non-REM-Schlaf eine Reduktion von Delta-Aktivität gezeigt werden (Brunner 2002). Wetter et al. beobachteten einen Anstieg von Alpha-Aktivität während des REM-Schlafs gemessen am Anteil des Schlafstadiums 1 und 2 innerhalb der REM-Phasen. Diese Veränderungen im REM-Schlaf, so die Autoren, könnten im EEG die neurodegenerativen Prozesse widerspiegeln, die für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM Sleep Behavior Disorder, RBD; Kap. 1.3.1.4.) verantwortlich sind (Wetter 2001).

Auch die Muskelaktivität während des Schlafs unterscheidet sich gegenüber der des Gesunden. Während der Muskeltonus im Schlafstadium 2 leicht ansteigen kann, zeigt sich während des REM-Schlafs oft eine deutliche Persistenz der Muskelaktivität (REM sleep without atonia, RWA) (Pauleto 2004).

In Studien von Gagnon et al. konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schlafarchitektur zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne RBD gefunden werden.

Jedoch wurde als Trend eine längere Schlafdauer in RBD-Patienten gefunden und der Microarousalindex, ein Marker für die Schlaffragmentation, war in diesen Patienten signifikant niedriger (Gagnon 2004).

1.2.4.1. Der Einfluss von L-Dopa auf das Schlaf-EEG beim Parkinson-Syndrom

L-Dopa zeigt in Abhängigkeit von seiner Dosierung unterschiedliche Auswirkungen auf das Schlaf-EEG von Parkinson-Patienten.

Während bei Normalpersonen eine Suppression des REM-Schlafs durch Levodopa beobachtet wurde (Schneider 1974), vermag eine Behandlung von Parkinson-Patienten mit L-Dopa eine Korrektur der gestörten Schlafarchitektur zu bewirken. Bei einer durchschnittlichen Dosis von L-Dopa konnte in Studien von Bergonzi et al. eine Reduktion der Wachheit und eine erhöhte Schlafeffizienz, eine verkürzte REM-Latenz und eine verkürzte Einschlafzeit gefunden werden. Gleichzeitig wurde ein leichter Anstieg an Slow-Wave-Sleep und ein starker Anstieg an REM-Schlaf an der Gesamtschlafzeit sowie eine Zunahme der Schlafzyklen beobachtet. Höhere Dosierungen von L-Dopa, die laut Erklärung der Autoren vermutlich physiologische Spiegel überschritten, erzielten einen gegenteiligen Effekt, der dem Schlafbild des Parkinson-Patienten ohne dopaminerge Therapie nahe kam (Bergonzi 1973; Bergonzi 1974; Bergonzi 1975; Bergonzi 1971).

Schneider et al. dagegen postulierten, dass die verbessernde Wirkung des L-Dopa auf die Motorik den primär REM-supprimierenden Effekt überwiege und damit zu einer Zunahme von REM- als auch Non-REM-Schlaf führe (Schneider 1974). Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Langzeitbehandlung mit L-Dopa traten jedoch wiederum dopamin-induzierte Halluzinationen und eine reduzierte REM-Schlaf-Zeit im Nachtschlaf auf (Comella 1993).

1.2.4.2. Der Einfluss anderer Antiparkinson-Medikamente auf das Schlaf-EEG beim Parkinson-Syndrom

Die Effekte von Dopaminagonisten auf den Nachtschlaf von Parkinson-Patienten wurden bisher nur wenig untersucht.

Högl et al. beschrieben die Wirkung von Cabergolin, einem D1- und vor allem D2-Rezeptor-Agonisten, auf den Schlaf von Parkinson-Patienten und fanden, dass der

Dopaminagonist zu einer Zunahme von Aufwachreaktionen und Schlafstadienwechsel führt (Högl 2003).

Hingegen bewirkte das Ergotalkaloid Pergolid in einer Studie von Ulivelli et al. eine stark reduzierte Einschlafzeit und REM-Latenz. Des Weiteren steigerte es den Anteil von Schlafstadium 3, 4 und des REM-Schlafs auf ein physiologisches Verhältnis und senkte die Anzahl der Aufwachereignisse (Ulivelli 2002).

Unter der Therapie von Selegilin, einem MAO-B-Hemmer, beobachteten Lavie et al. rascheres Einschlafen, während Studien von Thornton et al. vermehrte Wachphasen zeigten (Lavie 1980; Thornton 1980). Die Auslösung einer REM Sleep Behavior Disorder durch Selegilin wurde von Loudon et al. beobachtet (Loudon 1995).

1.3. Der Schlaf bei Morbus Parkinson

Wenn man davon ausgeht, dass „plötzliches Einschlafen“ Folge eines gestörten Nachtschlafs und einer damit verbundenen Tagesmüdigkeit ist, so ist es von Relevanz zu beschreiben, inwieweit die Parkinson-Krankheit mit Schlafstörungen einhergeht.

Obwohl bereits der Erstbeschreiber James Parkinson in seiner Schrift „An essay of the shaking palsy“ Schlafstörungen erwähnte (Parkinson 1817), wurde diesen erst in den letzten Jahren hinsichtlich Ursachen, Differentialdiagnose und Therapie der Häufigkeit gebührend Aufmerksamkeit geschenkt.

Nausieda et al. zeigten, dass über 74 Prozent der Parkinson-Patienten deutliche Schlafstörungen beklagen (Nausieda 1982), während in Studien von Lees et al. sogar 98 Prozent unter mindestens einem Symptom leiden, das ihren Nachtschlaf beeinträchtigt (Lees 1988). Die beschriebenen Schlafstörungen äußern sich dabei meist als Durchschlafprobleme mit häufigen und verlängerten Wachphasen, einer kürzeren Gesamtschlafzeit und einer verminderten Schlaffeffizienz (Lees 1988; Tandberg 1998; Wetter 2000), während der Schweregrad der Schlafstörungen wesentlich vom Erkrankungsstadium abhängig zu sein scheint (Friedman 1980).

1.3.1. Schlafstörungen bei Morbus Parkinson

Bei einer Umfrage mit 220 Patienten gaben 215 der Befragten an, unter einem oder mehreren der folgenden Symptome während des Nachtschlafs schon einmal gelitten zu haben: Nykturie (79 % der Patienten), Unfähigkeit, sich im Bett umzudrehen (65 %), schmerzhaftes Beinkrampf (55 %), Alpträume (48 %), Unfähigkeit, ohne Hilfe aus dem

Bett aufzustehen (35 %), Dystonie der Gliedmaßen oder des Gesichts (34 %), Rückenschmerzen (34 %), Muskelzuckungen der Beine (33 %) und visuelle Halluzinationen (16 %) (Lees 1988).

Die noch nicht ausreichend geklärten Ursachen der Schlafstörungen sind multifaktoriell. Zu ihnen zählen scheinbar paradoxerweise sowohl die Degeneration von Schlafregulationszentren und Dopaminmangel, als auch die Therapie mit Dopamin oder anderen Antiparkinson-Medikamenten, aber ebenso die den Schlaf beeinträchtigenden Parkinson-Symptome und Comorbiditäten (Chaudhuri 2003; Poewe 2000). Die aufgezählten Gründe für Schlafstörungen sind jedoch nicht unabhängig voneinander zu betrachten, sondern können sich gegenseitig beeinflussen oder sogar verursachen.

1.3.1.1. Schlafstörungen auf Grund einer Degeneration von Schlafregulationszentren und Dopaminmangel

Da sich in dopaminergen Neuronen die Reizleitungsrate während des gesamten Schlaf-Wach-Zyklus hindurch nicht verändert, wurde lange Zeit angenommen, dass Dopamin keinen Einfluss auf das Schlaf-Wach-System besitzt (Miller 1983). Dagegen spricht jedoch das klinische Bild mit Beeinträchtigung des Schlafs bei Erkrankungen wie Morbus Parkinson, die das dopaminerge System betreffen (Rye 2002). Dopamin leitet als Transmitter neuronale Reize auf verschiedenen zentralen Bahnen weiter und übernimmt damit unterschiedliche Funktionen im menschlichen Körper. Während das nigrostriatale Dopaminsystem überwiegend die Kontrolle über die Motorik innehat, wird die Schlaf-Wach-Regulation mehr dem mesokortikolimbischen Dopaminsystem zugeordnet (Aldrich 1999). Die Beeinträchtigung dieser dopaminergen Neurone beim Morbus Parkinson wird eine Teilschuld für die vermehrt auftretenden Schlafstörungen zugesprochen (Rye 2004). Des Weiteren spielen auch die Degeneration von noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus, von serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne und von cholinergen Neuronen des pedunkulopontinen Kerngebiets eine entscheidende Rolle bei der Schlaf-Wach-Regulation von Parkinson-Patienten (Jouvet 1999).

1.3.1.2. Schlafstörungen hervorgerufen durch eine Therapie mit L-Dopa oder anderen Antiparkinson-Medikamenten

Die Wirkungen von L-Dopa und Dopaminagonisten auf den Schlaf von Parkinson-Patienten sind komplex. In verschiedenen Studien wurden Abhängigkeiten von der Höhe der Dosis, der Dauer der Therapie, ihrer Affinität zu Rezeptorsubtypen und von dem Krankheitsstadium gefunden.

Monti et al. zeigten bei dem Vergleich zwischen niedrigen und hohen Dosen von Dopaminagonisten den umgekehrten Effekt auf die Eigenschaften des Schlafs (Monti 1988). Während niedrige Dosen schlafinduzierend wirken, ist hingegen bei hohen Dosen die Gesamtschlafzeit vermindert. Diesen unterschiedlichen Effekt erklären Rye et al. mit der Affinität der Dopaminagonisten zu den Rezeptoruntertypen und deren Verteilung (Rye 2004). Dopamin wirkt im Striatum über postsynaptische Rezeptoren, die in die Klassen D1 und D2 unterteilt werden (Kebabian 1979). Insgesamt gibt es 5 verschiedene Subtypen dieser Rezeptoren, wobei zu den D1-ähnlichen die Typen D1 und D5 gehören und zu den D2-ähnlichen D2, D3 und D4 (Gingrich 1993). Dopaminagonisten stimulieren sowohl post- als auch präsynaptische Rezeptoren. Während in niedriger Dosierung eine Verbesserung des Schlafs über D2-ähnliche Rezeptoren bei Kontrollpersonen gefunden werden konnte (Ferreira 2002), führte eine höhere Dosierung via D1-ähnliche Rezeptoren zu einer Schlafminderung (Rye 2004). Van Hilten et al. postulieren in einer Studie, dass die Wirkung von L-Dopa und Dopaminagonisten von der Schwere der Erkrankung abhängig ist, wobei unter deren Therapie bei einem nur leicht ausgeprägtem Parkinson-Syndrom Schlafstörungen hervorgerufen werden, während im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit der Therapie ein positiver Effekt auf den Schlaf erzielt werden kann (van Hilten 1994). Ursächlich für den verbesserten Schlaf bei stark beeinträchtigten Parkinson-Patienten ist der durch die Therapie erreichte Rückgang der nächtlichen, motorischen Symptome zu vermuten. In verschiedenen Studien konnte eine Reduktion spontaner nächtlicher Muskelaktivität und ein günstiger Effekt von Levodopa-Retardpräparaten auf nächtliche Akinese und Rigidität und somit auf den Nachtschlaf festgestellt werden (Askenasy 1993; Chaudhuri 2003). Allerdings führen wiederum Levodopa-induzierte Dyskinesien, die vor allem abends auftreten, zu einer verlängerten Einschlafzeit (Grandas 2004). Nach einer Langzeitbehandlung mit Levodopa nimmt zudem die Anzahl an Parkinson-Patienten mit lebhaften Träumen zu (Sharf 1978). Visuelle Halluzinationen, welche bei solchen Patienten gehäuft auftreten, sind mit einer deutlichen Reduktion der

Schlafeffizienz verbunden (Comella 1993). Der Effekt von Levodopa auf den Schlaf von Parkinson-Patienten hängt also auch von der Dauer der Therapie ab.

1.3.1.3. Symptom-bedingte Schlafstörungen

Die Funktionsfähigkeit der Motorik von Parkinson-Patienten trägt wesentlich zur deren Schlafqualität bei. Rigor und Bradykinese erschweren dem Patienten einen Lagewechsel während des Schlafs, so dass entweder der Versuch sich umzudrehen oder Schmerzen und Parästhesien durch zu langes Einnehmen derselben Position zu Aufwachreaktionen führen (Laihinen 1987). Ebenso können Tremor und Dyskinesien, wenn auch in ihrer Amplitude verringert und üblicherweise nicht im Slow-Wave-Sleep vorkommend, im Leichtschlaf und während Arousals auftreten und für Schlafstörungen sorgen (Askenasy 1993; Askenasy 1990; Ghorayeb 2002). Des Weiteren leiden Parkinson-Patienten nachts unter Schmerzen, die durch Dystonien vor allem in den Morgenstunden hervorgerufen werden und den Schlaf beeinträchtigen (van Hilten 1994). Askenasy beobachtete in einer Studie Blepharospasmus und exzessives Blinzeln in der Einschlafphase bei Morbus Parkinson, was ebenfalls zu den Ursachen von Schlafstörungen hinzuzuzählen ist (Askenasy 1993).

Weiterhin sorgt auch die hohe Inzidenz autonomer Fehlfunktionen bei der Parkinson-Krankheit für eine Beeinträchtigung des Schlafs. So wurde eine gestörte kardiale, autonome, vor allem parasympathisch vermittelte, Reaktivität festgestellt, die im Wachzustand nicht weiter bestand (Ferini-Strambi 1992). Ebenso führt die Nykturie, welche beim Parkinson-Syndrom aus einer autonomen Fehlfunktion resultiert, zusammen mit der beeinträchtigten Motorik zu gehäuften und verlängerten Aufwachereignissen.

1.3.1.4. Comorbidität-bedingte Schlafstörungen

RBD und Periodic Limb Movements in Sleep Disorder (PLMD) sind schlafgebundene Erkrankungen, die mit einem zentralen Defekt der Dopaminwirkung einhergehen. Beide Erkrankungen weisen eine erhöhte Prävalenz unter Patienten mit Morbus Parkinson und anderen extrapyramidalen Krankheiten auf. Bei der RBD kommt es zu einer Aufhebung der physiologischen Muskelatonie während des REM-Schlafs. Dadurch können einfache, komplexe oder auch violente Bewegungen mit oder ohne begleitende Vokalisationen auftreten. Häufig agieren die Patienten mit den Bewegungen ihre

Träume, meist Alpträume, aus, was unter Umständen zu einer Selbst- und Fremdgefährdung führt. Die RBD kann ein mögliches Frühsymptom des Parkinson-Syndrom darstellen, da sie in 38 % der Fälle von der Entwicklung einer Parkinson-Krankheit gefolgt ist (Schenck 1996). Während wiederum ein Drittel der Parkinson-Patienten die Diagnosekriterien einer RBD erfüllt, weist etwa ein weiteres Drittel einen RWA auf (Gagnon 2002). RWA kann als subklinische Form der RBD verstanden werden und geht ohne Verhaltensauffälligkeiten einher (Gagnon 2002).

PLM in Sleep (PLMS) sind durch ein periodisches Zucken eines Beines oder seltener eines Armes während des Schlafs gekennzeichnet. Die stereotypen Bewegungen dauern 1 bis 3 Sekunden und treten alle 10 bis 60 Sekunden auf, wobei dieses Phänomen für nur wenige Minuten oder aber den gesamten Nachtschlaf hindurch anhalten kann. Eine typische Bewegung bei den PLMS ist eine Flexion im Fuß-, Knie- oder Hüftgelenk und gleichzeitig eine Extension der Zehen. PLMS treten besonders in den Leichtschlafphasen auf und können zu Weckreaktionen führen (Askenasy 1993). In einer kontrollierten Studie zeigte sich ein signifikant höherer PLMS-Index in Parkinson-Patienten als in Patienten mit einer Multisystematrophie (MSA) oder in Normalpersonen (Wetter 2000).

Auch das Restless Legs Syndrom (RLS) tritt unter Parkinson-Patienten wahrscheinlich gehäuft auf (Ondo 2002). RLS ist eine neurologische Erkrankung, bei der es im Ruhezustand der Beine zu Parästhesien kommt, die als so unangenehm empfunden werden, dass sie den Patienten nötigen, Bewegungen auszuführen, um diesen Empfindungsstörungen zu entkommen. Die Parästhesien werden mit Brennen oder Kribbeln beschrieben und als leicht unangenehm bis schmerzvoll erlebt. Die motorische Unruhe durch RLS führt zu einer verlängerten Einschlaflatenz, initial und in Aufwachmomenten, und zu einer reduzierten Gesamtschlafzeit. Dopaminagonisten können zu einer Besserung des RLS führen.

Schon seit langem ist bekannt, dass Atmungsstörungen gehäuft bei Parkinson-Patienten mit einer Beteiligung des autonomen Nervensystems auftreten (Apps 1985). Während in einigen Studien überwiegend eine zentrale Schlafapnoe beobachtet werden konnte (Emser 1987), fanden Hardie et al. vorwiegend eine obstruktive Schlafapnoe, die durch einen veränderten Tonus der Muskulatur der oberen Luftwege und eine schlecht koordinierte Atemanstrengung hervorgerufen wird (Hardie 1986) und möglicherweise L-Dopa-responsiv ist (Vincken 1989). Schäfer et al. stellten fest, dass über 50 % der Patienten mit einer Parkinson-Krankheit Schlaf-gebundene Atmungsstörungen aufweisen (Schäfer 2001).

Weitere wichtige Ursachen von Schlafstörungen stellen Halluzinationen und die Manifestation einer Depression dar, unter der in etwa 40 Prozent der Parkinson-Patienten leiden. Starkstein et al. fanden in ihrer Studie, dass die Inzidenz von Schlafstörungen am höchsten bei Parkinson-Patienten mit „Major-Depression“ waren, gefolgt von den Patienten mit „Minor-Depression“ und schließlich den Patienten ohne Depression (Starkstein 1991), während in einer späteren Studie kein eindeutiger Einfluss von Depression auf die Schlafqualität beobachtet wurde (Menza 1995). Halluzinierende Patienten zeigten sowohl polysomnographisch (Comella 1993) als auch anamnestisch (Klein 1997) stärker ausgeprägte Schlafstörungen als Patienten ohne dopaminerge Psychose.

Als eine Folge der Schlafstörungen treten bei Parkinson-Patienten gehäuft Müdigkeit, Erschöpfung, Reizbarkeit und das erhöhte Risiko, eine so genannte Excessive Daytime Sleepiness (EDS) zu entwickeln, auf.

1.4. Tagesschläfrigkeit bei Morbus Parkinson

Da Schlafattacken bei Parkinson-Patienten unter anderem auch im Zusammenhang mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit gesehen werden, soll in diesem Abschnitt die Tagesschläfrigkeit bei Morbus Parkinson behandelt werden. Bei Parkinson-Patienten ist die Tagesmüdigkeit ein weit verbreitetes Phänomen (Ondo 2001; Rye 2002; Tandberg 1999). Einige Patienten leiden jedoch unter einer so genannten exzessiven Tagesmüdigkeit, die Morbidität und Mortalität signifikant erhöhen kann (Thorpy 1992).

1.4.1. Definition der Exzessiven Tagesschläfrigkeit

Der Begriff Excessive Daytime Sleepiness (EDS) beschreibt ein Begleitsymptom verschiedener Schlafstörungen und ist während der Wachphasen durch einen imperativen Schlafdrang, Energielosigkeit und Konzentrationsstörungen trotz eines vorausgegangenen ungestörten Nachtschlafs gekennzeichnet. EDS kann nur wenige Minuten oder bis zu Stunden anhalten, mehrmals täglich und zu jeder Tageszeit auftreten. Patienten werden von exzessiver Tagesschläfrigkeit oft ohne Vorwarnung und auch in Situationen, die ihre Aufmerksamkeit verlangen, überrascht und dadurch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. EDS ist geschlechtsunspezifisch und kann vom Jugend- bis ins Greisenalter auftreten. Gjerstad et al. fanden, dass Parkinson-Patienten

mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von sechs Prozent Exzessive Tagesmüdigkeit entwickeln (Gjerstad 2002).

Klinisch ist EDS gut erforscht, aber epidemiologisch und pathophysiologisch bleiben Fragen offen (Fabbrini 2002).

1.4.2. Die Prävalenz von EDS

Die Prävalenz von EDS wird in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich eingeschätzt. Tandberg et al. befragten 245 Parkinson-Patienten aus Norwegen zu Tagesschläfrigkeit und fanden, dass unter ihnen leichte Tagesschläfrigkeit mit 10 Prozent genauso häufig auftritt wie unter Kontrollpersonen, während jedoch EDS mit 15,5 Prozent der Parkinson-Patienten gegenüber nur 4 Prozent der Diabetes-Patienten und 1 Prozent der Kontrollen signifikant erhöht ist (Tandberg 1999). Eine ähnliche Tendenz wurde in der chinesischen Bevölkerung gefunden. Dort wiesen in einer Studie 19,9 Prozent von 201 Parkinson-Patienten und nur 9,8 Prozent der Kontrollen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf (Tan 2002). Dagegen zeigten in zwei weiteren großen Studien aus den USA und Kanada sogar circa 50 Prozent der Parkinson-Patienten durch subjektive Messung eine pathologische Tagesschläfrigkeit (Hobson 2002; Ondo 2001).

In anderen Studien wurden die Patienten nach Schläfrigkeit präselektiert. Durch objektive Messung wurde EDS in 42 bis 50 Prozent der Patienten mit Morbus Parkinson gefunden (Arnulf 2002; Roth 2003).

Auch wenn die genauen Ergebnisse für die Prävalenz von EDS in den verschiedenen Studien variieren, zeigen sie jedoch insgesamt deutlich, dass das Auftreten von EDS beim Parkinson-Syndrom üblich und im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Abweichungen in den Ergebnissen könnten in der Schwierigkeit einer genauen Definition von EDS und der gewählten Methode zur Messung von Tagesschläfrigkeit liegen (Fabbrini 2002) oder durch Unterschiede im Patientengut hinsichtlich bestehender Präselektion für Tagesschläfrigkeit hervorgerufen werden.

1.4.3. Die Messung von EDS

Bevor exzessive Tagesschläfrigkeit gemessen werden kann, muss festgelegt werden, durch welche Merkmale sich EDS von normaler Tagesschläfrigkeit abhebt. Liegt der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens, in der Intensität, im Zeitpunkt des Auftretens oder in der Qualität der Tagesschläfrigkeit?

Für die Messung von Tagesschläfrigkeit gibt es zwei grundsätzliche Vorgehensweisen. Die objektive Messung mit dem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) als Goldstandard basiert auf physiologischen Daten. Dagegen beruht die subjektive Messung, hauptsächlich vertreten durch die Epworth Sleepiness Scale (ESS), auf der Selbst- oder Fremdeinschätzung des Patienten (Santamaria 2004).

1.4.3.1. Herausforderungen bei der Messung von Tagesschläfrigkeit

Nach einer Polysomnographie über Nacht werden dem Probanden im MSLT vier oder fünf Schlafgelegenheiten in zweistündigem Abstand gegeben, bei denen dieser in einem dunklen, ruhigen Raum ruht. Mit Hilfe eines EEGs, EMGs und EOGs wird die Einschlaflatenz anhand der Zeitspanne vom Lichtausschalten bis zum Auftreten der ersten Epoche eines Schlafstadiums jeweils für 20 Minuten gemessen. Zusätzlich ermöglicht der MSLT durch Aufzeichnung von so genannten Sleep Onset Rapid Eye Movement Sleep Perioden (SOREMP), die durch das verfrühte (d.h. wenige Sekunden bis 15 Minuten nach dem Einschlafen) Auftreten von REM-Schlaf gekennzeichnet sind, die Diagnose von Narkolepsie und anderen Störungen, die mit EDS assoziiert sind. Eine durchschnittliche Einschlaflatenz über 10 Minuten wird als normal, zwischen 10 und 5 Minuten als leichte Schläfrigkeit und unter 5 Minuten als schwere Schläfrigkeit angesehen. Das Auftreten von zwei oder mehr SOREMPs gilt als pathologisch (Guilleminault 2001; Thorpy 1992).

Der MSLT zeigt jedoch auch Schwächen. Roth et al. fanden, dass die Ergebnisse im MSLT von Tag zu Tag variieren, der Test also schlecht reproduzierbar ist (Comella 2003; Roth 2003). Zudem misst er die Tagesschläfrigkeit nur indirekt. Er erkennt sie nur dann, wenn sie tatsächlich von Schlaf gefolgt ist; d.h. ein sehr schläfriger Proband kann mit dem MSLT falsch-negativ als nicht schläfrig eingeschätzt werden (Thorpy 1992). Ein weiterer Nachteil ist, dass die Einschlaflatenz nur in einer sehr schlaffördernden Umgebung gemessen und damit die Wahrscheinlichkeit, in unterschiedlich ermüdenden Situationen einzuschlafen, nicht gewichtet wird.

Die ESS ist ein einfacher, acht Punkte betreffender Fragebogen, der von den Patienten ausgefüllt wird, und misst die Einschlafwahrscheinlichkeit in verschiedenen Situationen, z.B. beim Lesen oder Essen (Johns 1991). Für jede Frage gibt es 0 bis 3 Punkte, die zusammengezählt werden, und höchstens 24 ergeben. Da die ESS subjektiv EDS erfasst, ist sie unter anderem abhängig von der individuellen Wahrnehmung und Offenheit der Patienten, die ihre Tagesschläfrigkeit oft nicht erkennen oder aus Scham

oder Angst vor einer „Strafe“, wie den Entzug des Führerscheins, verschweigen (Thorpy 1992). Tan et al. demonstrierten, dass ein Wert über 10 eine Sensitivität von 71 Prozent und eine Spezifität von 88 Prozent für das Auftreten von plötzlicher und unaufhaltsamer Schläfrigkeit besitzt (Tan 2002). Dagegen fanden Arnulf et al. sechs Prozent falsch-negative und achtzehn Prozent falsch-positive Ergebnisse im ESS im Vergleich zum Befund eines ebenfalls durchgeführten MSLT (Arnulf 2002). Auch in einer weiteren Studie wiesen nur 42 Prozent der Patienten mit einem ESS über 10 ein pathologisches Ergebnis im MSLT mit unter 5 Minuten auf (Roth 2003).

Benbadis et al. fassten zusammen, dass die subjektive und objektive Messung von EDS unterschiedliche Aspekte der Tagesschläfrigkeit erfassen und als ergänzende und nicht deckungsgleiche Tests anzusehen sind (Benbadis 1999).

1.4.4. Die Ursachen für EDS

Tageschläfrigkeit und Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten beeinflussen sich gegenseitig. Auch die Ursachen der beiden Symptome dürfen nicht separat voneinander, sondern müssen vielmehr im engen Zusammenhang miteinander betrachtet werden.

Der neurodegenerative Prozess selbst bei Morbus Parkinson ist eine der Ursachen für EDS, wobei verschiedene anatomische Substrate bzw. Läsionen als verantwortlich vermutet werden. Neben der Degeneration dopaminerger nigrostriataler Neurone kommt es im Verlaufe der Erkrankung auch zum Zelluntergang im mesocorticolimbischen Dopaminsystem, wie des ventralen tegmental Areal (VTA), und anderen neurochemischen Komponenten des so genannten aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die bilaterale Zerstörung der VTA zu Tagesschläfrigkeit und SOREMP führt (s. unten) (Decker 2002; Rye 2004). Ferner fanden Drouot et al. erniedrigte Spiegel von Hypocretin im Liquor von Parkinson-Patienten, die mit fortgeschrittener Erkrankung weiter sanken. Hypocretin-beihaltende Neurone des lateralen Hypothalamus, die in Narkolepsie/ Kataplexie-Patienten degeneriert sind, greifen in die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus ein. Die Autoren postulierten, dass ein erniedrigter Hypocretin-Level beim Morbus Parkinson eine Veränderung dieser Neurone widerspiegelt und mitverantwortlich für das gehäufte Auftreten von EDS ist (Drouot 2003; Rye 2002). Zwei kürzlich erschienene Publikationen zeigten zudem eine signifikante Reduktion hypocretinerner Neurone bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Thannickal et al. vermuteten hierin eine Ursache der Narkolepsie-ähnlichen Symptome bei Morbus Parkinson (Fronczek 2007; Thannickal 2007).

Verschiedene Studien belegen, dass Dopaminagonisten an der Entstehung von EDS bei Morbus Parkinson beteiligt sind (Ferreira 2002; Rye 2002). Vermutet wird, dass der sedierende Effekt im Zusammenhang mit der Stimulation präsynaptischer, inhibitorischer D2-ähnlicher Autorezeptoren dopaminerger Neurone des VTAs steht (s. oben), welches Teil des mesocorticolimbischen Dopaminsystems darstellt (Rye 2002). Ferner scheint EDS nicht nur von einer einzelnen Subgruppe der Dopaminagonisten hervorgerufen zu werden, sondern vielmehr ein Klasseneffekt zu sein, bei dem zwischen den Dopaminagonisten kein sicherer Unterschied im Schweregrad der verursachten EDS zu finden ist (Hobson 2002; Ondo 2001; Roth 2003). Schließlich wurde auch unter der Therapie mit L-Dopa ein vermehrtes Auftreten exzessiver Tagesschläfrigkeit gefunden (Andreu 1999; Arnulf 2002; Pal 2001).

Einige Studien berichten von einem dosisabhängigen Effekt der Dopaminagonisten auf EDS, bei dem eine höhere Dosis die Wahrscheinlichkeit für Tagesschläfrigkeit vergrößert (Razmy 2004; Tan 2002). Dagegen zeigten Arnulf et al. eine Unabhängigkeit der Tagesschläfrigkeit von der Dosis der Dopaminagonisten (Arnulf 2002). Auch mit anderen Antiparkinson-Medikamenten, wie z.B. dem MAO-B-Hemmer Selegilin (Rye 2000) oder dem COMT-Inhibitor Entacapon (Bares 2003), wurde ein Zusammenhang mit EDS gefunden und die Hypothese aufgestellt, dass die Ursache für die Tagesschläfrigkeit z.B. in der erhöhten Bioverfügbarkeit von L-Dopa liegt. Gleichzeitig berichtet Rye von EDS auch in unbehandelten Patienten (Rye 1999). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Effekt von Dopaminagonisten und L-Dopa auf die Vigilanz von Parkinson-Patienten abhängig von einer komplexen Interaktion zwischen den Medikamenten und den direkten Auswirkungen der Krankheit auf den Patienten ist.

Nicht nur Antiparkinson-Medikamente, sondern auch andere Arzneimittel mit einem sedierenden Effekt, wie z.B. Anxiolytika, atypische Neuroleptika oder Antidepressiva, können EDS auslösen. So finden Tandberg et al. in einer Studie, dass 16,2 Prozent der Parkinson-Patienten mit EDS Antidepressiva einnehmen (Tandberg 1999).

Als weitere Ursache für EDS wird von einigen Autoren die beeinträchtigte Qualität des Nachtschlafs genannt (Factor 1990; Möller 2002), während andere postulieren, dass ein schlechter Schlaf zu einer verbesserten Aufmerksamkeit am Tag führt (Dihenia 1997; Rye 2000) und wiederum andere keinen Zusammenhang zwischen EDS und der

Qualität des vorausgegangenen Nachtschlafs finden (Arnulf 2002; Roth 2003; Tandberg 1999).

Ferner herrscht Uneinigkeit über die Assoziation weiterer Merkmale mit EDS beim Morbus Parkinson und damit über die Ursachenfindung von exzessiver Tagesschläfrigkeit. Während in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen EDS und Demenz (Gjerstad 2002), länger währender und fortgeschrittener Krankheit, dem männlichen Geschlecht, dem Alter und der Einnahme jeglicher Dopaminagonisten gesehen wird (Ondo 2001; Pal 2001), finden dagegen andere Studien, dass pathologische Tagesschläfrigkeit nicht mit der dopaminergen Therapie, Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Schlafstörungen und motorischen Beeinträchtigung assoziiert ist (Arnulf 2002; Rye 2000).

Rye fasst die Ursachen für ein erhöhtes Auftreten von EDS in Parkinson-Patienten zusammen und erklärt, dass die Krankheit die Grundlage für eine erhöhte Anfälligkeit für Tagesschläfrigkeit und SOREMPs bildet, welche durch verschiedene zusätzliche Faktoren in komplexer Interaktion verstärkt werden (Rye 2004).

1.5. „Plötzliches Einschlafen“ bei Morbus Parkinson

Zusätzlich und in fraglichem Zusammenhang zur Exzessiven Tagesmüdigkeit wurde beim Morbus Parkinson das Phänomen des „plötzlichen Einschlafens“ gefunden. Erstmals 1999 beschrieben Frucht und Mitarbeiter Schlafattacken bei Parkinson-Patienten unter Therapie mit den Nonergot-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol (Frucht 1999). Seitdem wurden mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die auch Schlafattacken unter Ergot-Dopaminagonisten, L-Dopa-Präparaten (Hobson 2002; Ondo 2001; Roth 2003) und in unbehandelten Patienten (Rye 2002; Rye 1999) belegen.

1.5.1. Definitionen und klinische Phänomenologie von Schlafereignissen

Der Begriff „Schlafattacke“ ist nicht in der Internationalen Klassifikation von Schlaf assoziierten Krankheiten aufgelistet (ASDA 1997).

Das Fehlen einer feststehenden Definition für „plötzliches Einschlafen“ bei Parkinson-Patienten sorgte in den Studien, die über dieses Phänomen diskutierten, für Verwirrung und Verkomplizierung. Zum Teil setzten Autoren, die bisher über SOS berichteten, verschiedene Begriffe ein, um dasselbe Einschlafereignis zu beschreiben, oder gebrauchten umgekehrt dieselbe Beschreibung für unterschiedliche

Einschlafphänomene. Frucht und Mitarbeiter wählten als Erstbeschreiber den Begriff der Schlafattacke, um in ihm den plötzlichen, unwiderstehlichen und überwältigenden Charakter der Schlafepisode widerzuspiegeln, die ohne oder mit zu kurzer Warnung zum Schlaf führte und dadurch Unfälle verursachte (Frucht 1999). Jedoch erregte die Wahl dieser Bezeichnung Kritik in den darauf folgenden Studien. So stellte die Arbeitsgruppe um Olanow die Existenz der Schlafattacken in Frage, indem sie postulierte, dass es sich bei dem Einschlafereignis eher um einen vorhersagbaren und sanften Übergang von Wachheit zu Schlaf mit lediglich fehlender Erinnerung an eine vorangegangene Müdigkeit handelt (Olanow 2000).

In weiteren Studien wurden verschiedenartige Einschlafereignisse beobachtet. Einige Patienten schliefen während kontinuierlicher Müdigkeit plötzlich oder allmählich ein. Andere wurden aus eher wachem Zustand heraus von Wellen von Schläfrigkeit mit oder ohne vorhergehende, warnende Symptome übermannt (Hauser 2000; Möller 2002). Roth und Mitarbeiter gebrauchten den Ausdruck „undesired sleep episode“ und unterteilten die ungewünschte Schlafepisode in plötzlich oder allmählich (Roth 2003).

In einem Review fasste Homann alle Publikationen zu dem Thema Sudden Onset of Sleep bei Parkinson-Patienten in der Zeitspanne von Juli 1999 bis Mai 2001 zusammen. In zwanzig Untersuchungen wurde von insgesamt 124 Patienten mit Schlafereignissen berichtet. SOS trat bei hohen und niedrigen Dosen der Dopaminagonisten, mit kurzer oder langer Therapiedauer und zum größeren Teil bei Männern auf. Zwei Phänomene konnten unterschieden werden: Zum einen ließen sich Schlafattacken mit unwiderstehlichem Charakter und ohne vorhergehende Zeichen der Müdigkeit und zum anderen ebenfalls unwiderstehliche Schlafepisoden allerdings mit vorangehender Warnung beobachten. Vorbestehende Tagesmüdigkeit wurde in dieser Klassifikation nicht konsistent berücksichtigt (Homann 2002).

Zurzeit ist es noch nicht geklärt, ob es sich bei den unterschiedlich beschriebenen Einschlafereignissen um verschiedene Ausprägungen desselben Phänomens oder um voneinander abzugrenzende Entitäten handelt, oder ob die Abweichungen lediglich durch falsche Erinnerung und Wiedergabe der Einschlafereignisse künstlich entstanden sind.

In der vorliegenden Studie wurde in Anlehnung an die Begriffsbestimmung von Körner und Mitarbeitern ein „plötzliches Einschlafen“ ohne vorherige Müdigkeit als Schlafattacke und ein „plötzliches Einschlafen“ mit vorheriger Müdigkeit als unbeabsichtigte Schlafepisode (USE) definiert. Das „plötzliche Einschlafen“ (oder

Sudden Onset of Sleep, SOS) umfasst also nach dieser Definition Schlafattacken und unbeabsichtigte Schlafepisoden (Körner 2004).

Der Begriff der Schlafattacke ist dem Krankheitsbild der Narkolepsie entlehnt. Diese Erkrankung wurde erstmals im Jahre 1880 von Gélinau beschrieben und ist klinisch durch Tagesmüdigkeit mit plötzlich auftretendem Einschlafen, Kataplexie, hypnagogen und hypnopompen Halluzinationen sowie Schlafparalyse charakterisiert (Gélinau 1880). Die Diagnose beruht in der Regel auf dem Vorliegen von Tagesmüdigkeit in Verbindung mit zwei oder mehr SOREM-Phasen im MSLT (Definition SOREMP Kap. 1.4.3.1.) und Kataplexie in der Anamnese. Außerdem weisen Narkolepsie-Patienten eine signifikante Assoziation mit dem human leukocyte antigen (HLA)-Haplotyp DRB1*15-DQB1*06 auf (Lin 2001).

Ein weiteres in der Literatur bekanntes Phänomen ist der so genannte Mikroschlaf. Er stellt kurze Intrusionen (15 Sekunden oder länger) von NREM- oder REM-Schlaf in den Wachzustand dar (Hemmeter 1998), ist mit einer Reduktion der Aufmerksamkeit verbunden und gilt als Zeichen vermehrter Tagesmüdigkeit (ASDA 1997; Tirunahari 2003).

1.5.2. EEG-Aufzeichnungen des „plötzlichen Einschlafens“

Während zahlreiche Publikationen SOS klinisch beschreiben, wurden laut einer letzten eigenen Literaturrecherche im März 2007 bisher nur fünf Untersuchungen über polysomnographische Aufzeichnungen des „plötzlichen Einschlafens“ veröffentlicht.

Vier Studien identifizieren NREM-Schlaf als Korrelat von „plötzlichem Einschlafen“. Tracik und Ebersbach zeigten in einem Fallbericht polysomnographische Aufzeichnungen von zwei Schlafereignissen bei einem Patienten mit Morbus Parkinson. Während stabiler Wachheit konnten innerhalb von 10 Sekunden eine abrupte Verlangsamung der EEG-Aktivität und das Auftreten von Slow Eye Movements beobachtet werden. Nach 60 Sekunden trat Schlafstadium 2 ein. Diese Ereignisse währten 2,5 und 4 Minuten und fanden ohne EDS in der Anamnese des Patienten statt (Tracik 2001). Pacchetti et al. konnten Schlafereignisse bei drei Parkinson-Patienten polysomnographisch nachweisen, von denen zwei einen pathologischen Wert in der ESS zeigten. Die EEG-Aufzeichnungen beschrieben einen plötzlichen Wechsel von Wachheit und offenen Augen zu Schlafstadium 2 bis 3, SOREMPs und Kataplexie wurden dagegen nicht beobachtet (Pacchetti 2003). In einer weiteren Studie berichteten sieben von zweiundzwanzig Patienten über „plötzliches Einschlafen“ und zeigten

erhöhte ESS-Werte. Zwei von den sieben boten im EEG drei Ereignisse mit einem plötzlichen Wechsel von Wachheit zu Schlaf der als „sudden theta/delta-slowing of background EEG activity, followed by a K-complex and diffuse delta-activity“ beschrieben wurde (Manni 2004). Auch die Arbeitsgruppe um Romigi beschrieb in einem Fallbericht zwei Schlafepisoden eines Patienten, die polysomnographisch einen prompten Übergang von Wachheit zum Schlafstadium 2 darstellten (Romigi 2005). Dagegen ließen sich in einer einzigen Untersuchung SOREM-Phasen in Tagesschlafphänomenen nachweisen. Ulivelli und Mitarbeiter zeigten bei einem Parkinson-Patienten unter Pergolid-Einnahme in einer 24-Std.-Polysomnographie vier Schlafattacken als unkontrolliertes, nicht aufschiebbares Einschlafen, welches zwischen ca. 30 Minuten und bis zu über vier Stunden währte und ohne Vorwarnung eintrat. Im EEG konnten ein schneller Wechsel von Schlafstadium 2 zu REM-Schlaf und in drei Schlafattacken eine verkürzte REM-Schlaf-Latenz von 12 bis 19,5 Minuten beobachtet werden (Ulivelli 2002).

Auch in anderen Studien wurde über solche SOREMPs bei Parkinson-Patienten berichtet, allerdings traten Sleep Onset REM Perioden dann nicht während des „plötzlichen Einschlafens“, sondern sogar völlig unabhängig von SOS in der Anamnese auf und wurden im MSLT in 22 bis 39 Prozent der Patienten nachgewiesen (Arnulf 2002; Roth 2003; Rye 2000). Dabei zeigten Patienten mit dem Auftreten von SOREMPs eine signifikant höhere Tagesmüdigkeit als solche ohne SOREMPs. Diese verkürzte REM-Schlaf-Latenz könnte auf die Existenz einer Narkolepsie-ähnlichen Subgruppe des Morbus Parkinson hindeuten (Comella 2003). Denn das plötzlich auftretende Einschlafen bei Narkolepsie-Patienten ist polysomnographisch üblicherweise durch eine verkürzte Einschlaf-Latenz und das sofortige oder rasche Eintreten von REM-Schlaf gekennzeichnet (siehe oben) (Dement 1966; Hishikawa 1968).

Im Gegensatz zum „plötzlichen Einschlafen“, das zunächst klinisch beschrieben und für das bisher kein einheitliches polysomnographisches Korrelat festgelegt wurde, ist der so genannte Mikroschlaf im EEG darzustellen.

Einer der ersten Berichte über Mikroschlaf allerdings nicht von Parkinson-Patienten, sondern gesunden, älteren Menschen entstand durch Morewitz. Er beschrieb diese kurze Schlafepisode als momentane Unaufmerksamkeit mit dem Nachweis von Schlafstadium 2 oder REM-Schlaf-Perioden für 1 bis 10 Sekunden im EEG (Morewitz 1988). In der vorliegenden Studie wurde in Anlehnung an Hemmeter und Mitarbeiter der Begriff Mikroschlaf als kurze Intrusionen (15 Sekunden bis 2 Minuten) von NREM- oder

REM-Schlaf in den Wachzustand definiert (Hemmeter 1998). Inwieweit „plötzliches Einschlafen“ und Mikroschlaf bei Parkinson-Patienten zusammenhängen oder ob es sich möglicherweise um ein- und dasselbe Phänomen handelt, ist in der Literatur bisher unzureichend diskutiert und ist eine der Fragestellungen dieser Studie.

1.5.3. Prävalenz des „plötzlichen Einschlafens“

Seit der Erstbeschreibung von Schlafattacken durch Frucht und Mitarbeiter 1999 wurden zahlreiche, große ($n > 100$) Studien über „plötzliches Einschlafen“ mit starken Schwankungen in der Häufigkeit des Auftretens veröffentlicht. Montastruc und Mitarbeiter befragten 236 Parkinson-Patienten und fanden eine Prävalenz der SOS von 30,5 Prozent der behandelten Patienten. Die Autoren beschrieben eine Assoziation des „plötzlichen Einschlafens“ mit autonomen Störungen und der Einnahme von Ropinirol und dem Ergot-Dopaminagonisten Bromocriptin (Montastruc 2001). In einer weiteren Untersuchung wurde nach der Häufigkeit von Schlafepisoden speziell am Steuer eines Autos gesucht. 22,6 Prozent von 303 Patienten mit Morbus Parkinson, die gleichzeitig mit einem höheren ESS-Punktwert korrelierten, gaben ein solches Ereignis an (Ondo 2001). Tan und Mitarbeiter prüften ausschließlich die Prävalenz von Schlafattacken und berichteten, dass diese in Parkinson-Patienten ($n = 201$) mit 13,9 Prozent etwa siebenmal höher als in Kontrollpersonen mit 1,9 Prozent liegt (Tan 2002). In einer unkontrollierten Studie von Hobson et al. wurden 638 Patienten, einschließlich 420 Autofahrern, mit der Parkinson-Krankheit untersucht, von denen insgesamt 51 Prozent einen erhöhten ESS-Punktwert angaben. In 3,8 Prozent der Fahrer traten zumindest eine Episode „plötzlichen Einschlafens“ und in nur 0,7 Prozent SOS ohne Warnung am Steuer auf (Hobson 2002). Einen deutlich höheren Wert wiederum beschrieb die Arbeitsgruppe um Brodsky, die 101 Parkinson-Patienten befragte und bei 20,8 Prozent von ihnen und 6 Prozent gesunder Kontrollen Schlafepisoden am Steuer fanden. Logistische Regression zeigte, dass diese mit einem erhöhten ESS-Punktwert und einer hohen Levodopa-Äquivalenzdosis korreliert waren, während Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und die Wahl der Dopaminagonisten keinen Einfluss aufwiesen (Brodsky 2003). Paus und Mitarbeiter versendeten im Rahmen einer Untersuchung 6101 Fragebögen an die Mitglieder der Deutschen Parkinson Vereinigung. Von 2952 teilnehmenden Patienten gaben 580 (19,6 Prozent) „plötzliches Einschlafen“ an und unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Telefoninterviews berichteten 91 Patienten (3,1 Prozent) über das Auftreten von Schlafattacken. Diese wurden unter Einnahme aller verfügbaren

Dopaminagonisten beobachtet, und zwischen Ergot- und Non-Ergot-DA konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ein ESS-Punktwert über 10, die Einnahme von Dopaminagonisten und die Krankheitsdauer wurden als die relevantesten Risikofaktoren für „plötzliches Einschlafen“ identifiziert (Paus 2003). In der bisher größten Studie über SOS, Schlafverhalten und Medikamenteneinnahme mit 6620 Parkinson-Patienten berichteten 43 Prozent der Befragten über „plötzliches Einschlafen“. Von denen gaben etwa 10 Prozent isolierte Schlafattacken und 40 Prozent unbeabsichtigte Schlafperioden an, während ca. 50 Prozent beide Einschlafereignisse beschrieben (Körner 2004).

Anders verteilt lagen die Zahlen bei isolierter Betrachtung derjenigen Patienten, die einen Führerschein besaßen. Von den 82 Prozent der Patienten mit Führerschein berichteten nur 8 Prozent von SOS am Steuer seit Beginn der Parkinson-Erkrankung. Von denen wiederum gaben 26 Prozent ausschließlich Schlafattacken, 57 Prozent nur unbeabsichtigte Schlafperioden und 17 Prozent beide Phänomene an (Meindorfner 2005). Im Vergleich zu anderen Erkrankungen, die mit Schlafstörungen einhergehen können, lag die Prävalenz von SOS bei Morbus Parkinson mit 43 Prozent im Mittelfeld zwischen Patienten mit Schlaf-gebundenen Atmungsstörungen mit 58 Prozent und RLS-Patienten mit 33 Prozent (Möller 2005a; Möller 2006).

Der Vergleich der einzelnen Studien ist dadurch erschwert, dass unterschiedliche Erhebungsmethoden verwendet und unterschiedliche Zielparameter erfasst wurden. So wurden Fragebögen vom Arzt nach einem persönlichen Interview und vom Patienten entweder im Rahmen einer persönlichen Vorstellung oder nach Zusendung eines Fragebogens ausgefüllt. In einigen Studien wurde gezielt nach Schlafattacken und in anderen undifferenziert sowohl nach Schlafattacken als auch unbeabsichtigten Schlafepisoden oder auch nur nach Schlafepisoden am Steuer gefragt. Wenn man die vorliegenden Daten zusammenfasst, variiert die Häufigkeit des „plötzlichen Einschlafens“ in Parkinson-Patienten beträchtlich zwischen den einzelnen Studien. Insgesamt scheint „plötzliches Einschlafen“ mit einer Prävalenz von bis zu 43 Prozent aber ein durchaus häufiges Phänomen bei Parkinson-Patienten zu sein (Körner 2004). Das überwiegende oder ausschließliche Auftreten von Schlafattacken im engeren Sinne beschränkt sich jedoch auf etwa 3-4 Prozent der Parkinson-Patienten (Hobson 2002; Körner 2004; Paus 2003).

1.5.4. Voraussagen des „plötzlichen Einschlafens“

In verschiedenen Studien wurde nach Prädiktoren für Tagesschlafereignisse bei Parkinson-Patienten gesucht, um mögliche Gefahren, die mit dem „plötzlichen Einschlafen“ einhergehen, zu vermeiden. Tan und Mitarbeiter beobachteten, dass eine höhere L-Dopa-Dosierung, eine längere Krankheitsdauer und ein ESS-Punktwert über 10 prädiktiv für Schlafattacken in Morbus Parkinson sind (Tan 2002). In einer anderen Untersuchung wurden zur Voraussage von Einschlafen am Steuer die ESS und ergänzend die ISCS (Inappropriate Sleep Composite Score) empfohlen, eine für die Studie konzipierte Messskala, die die Einschlafwahrscheinlichkeit in ungewöhnlichen Situation angibt. Ein ESS-Wert über 7 sagte mit einer Spezifität von 50 Prozent 75 Prozent der Schlafepisoden am Steuer voraus (Hobson 2002). Ähnliche Ergebnisse für den prädiktiven ESS-Wert über 7 erzielte die Arbeitsgruppe um Meindorfner mit einer Spezifität von 51 Prozent und einer Sensitivität von 88 Prozent (Meindorfner 2005). In weiteren Studien wurden als Prädiktoren für „plötzliches Einschlafen“ bei der Parkinson-Krankheit neben dem erhöhten ESS-Wert zusätzlich das männliche Geschlecht, höheres Alter, längere Krankheitsdauer, fortgeschrittenere Krankheitsschwere und ein erhöhter Schlafqualitätsindex als Hinweis für eine beeinträchtigte Schlafqualität gefunden (Körner 2004; Montastruc 2001; Paus 2003). In der Zusammenfassung dieser Untersuchungen stellt sich neben einer Reihe weiterer Prädiktoren für das SOS der ESS-Punktwert als geeignetes Screening-Instrument zur Identifikation von Parkinson-Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten „plötzlichen Einschlafens“ heraus.

1.5.5. Ursachen des „plötzlichen Einschlafens“

Bisher herrscht noch Uneinigkeit über die Ursachen der SOS in der Parkinson-Krankheit und verschiedene Erklärungsansätze werden diskutiert.

1.5.5.1. „Plötzliches Einschlafen“ und Exzessive Tagesmüdigkeit

Inwiefern bestehen Zusammenhänge zwischen SOS und EDS? Kann das „plötzliche Einschlafen“ unabhängig von der Tagesmüdigkeit betrachtet werden und handelt es sich dann um ein schlafmedizinisch neuartiges Phänomen oder ist SOS vielmehr durch EDS bedingt und nicht voneinander zu trennen? Zu diesen Fragen soll die vorliegende Arbeit

durch objektive Erfassung von „plötzlichem Einschlafen“ in An- oder Abwesenheit von objektiven Zeichen der Tagesmüdigkeit (Kap. 1.4.3.1.) weiter Aufschluss geben.

1.5.5.2. „Plötzliches Einschlafen“ im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme

Ähnlich der Ursachen für erhöhte Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten wurde auch für „plötzliches Einschlafen“ eine Assoziation sowohl mit Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten, als auch L-Dopa selbst gefunden (Kap. 1.4.4.) (Brodsky 2003; Ferreira 2000; Ferreira 2001; Hobson 2002; Montastruc 2001; Schapira 2000). Jedoch zeigten Körner und Mitarbeiter, dass Patienten unter 70 Jahren und mit einer Krankheitsdauer kleiner oder gleich 7 Jahren unabhängig von der Dopamineinnahme unter Non-Ergot-DA ein höheres Risiko „plötzlichen Einschlafens“ aufweisen als Patienten unter Ergot-DA. Ferner wurde bezogen auf die Gesamtpopulation in einer Überlebensanalyse ein signifikant früheres Auftreten „plötzlichen Einschlafens“ nach Beginn einer Therapie mit Non-Ergot-DA festgestellt. Allerdings konnte auch in dieser Studie das Auftreten plötzlichen Einschlafens bei Morbus Parkinson als Klasseneffekt der Dopaminagonisten bestätigt werden (Körner 2004). Im Gegensatz zur positiven Korrelation von dopaminergem Therapie und SOS bei Morbus Parkinson reduziert die dopaminerge Medikation beim Restless-Legs-Syndrom, einer weiteren Erkrankung, die mit Schlafstörungen einhergeht, das Risiko „plötzlichen Einschlafens“ (Möller 2006). Demnach kann die dopaminerge Therapie der Parkinson-Patienten nicht unabhängig von der Erkrankung als ursächlich für das Auftreten von SOS angesehen werden.

Neben der Anti-Parkinson-Therapie spielt die sedierende Begleitmedikation als Mitauslöser „plötzlichen Einschlafens“ eine Rolle. So berichteten Möller et al., dass 55,1 Prozent aller Parkinson-Patienten, die eine sedierende Begleitmedikation einnahmen, unabhängig vom Alter, Geschlecht und der Krankheitsdauer ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von SOS aufwiesen. Zudem zeigte sich eine signifikante Assoziation der Einnahme sedierender Begleitmedikation mit höheren ESS-Punktwerten (Möller 2005b).

1.5.5.3. Weitere Ursachen für „plötzliches Einschlafen“

SOS bei Parkinson-Patienten ist ähnlich wie die Exzessive Tagesmüdigkeit multifaktoriell bedingt. Neben der EDS selbst und der Medikation stehen die weiter

oben genannten Prädiktoren im Zusammenhang mit den Ursachen für SOS beim Morbus Parkinson (Kap. 1.5.4.). Zu nennen sind das männliche Geschlecht, höheres Alter, längere Krankheitsdauer, fortgeschrittenere Krankheitsschwere und ein erhöhter Schlafqualitätsindex als Hinweis für eine beeinträchtigte Schlafqualität. Ferner konnten genetische Einflüsse auf das Auftreten von Schlafepisoden nachgewiesen werden (Risling 2004; Risling 2005), wofür auch die unterschiedlichen SOS-Prävalenzen kaukasischer und chinesischer Parkinson-Patienten sprechen (Tan 2002). In einer weiteren Studie wiederum wird von einem Zusammenhang mit einer autonomen Dysfunktion berichtet (Montastruc 2001).

1.6. Zielsetzungen

Wie bereits aufgeführt leiden Parkinson-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung unter vermehrter Tagesmüdigkeit und dem gehäuften Auftreten von Schlafattacken. Diese Schlafereignisse führen zu einer deutlichen Einschränkung in deren Lebensqualität. Ferner können betroffene Patienten mit Tätigkeiten, die Konzentration verlangen wie z.B. beim Führen eines Automobils oder beim Bedienen von komplexen Maschinen, sich selbst oder andere gefährden. So ist es von großer Bedeutung, „plötzliches Einschlafen“ zu reduzieren oder besser ganz zu verhindern. Bisher sind SOS jedoch noch unzureichend erforscht. Zwar existieren Studien, die sich mit der Häufigkeit, den möglichen Ursachen, der Phänomenologie, der Voraussagbarkeit und mit der Prävention des „plötzlichen Einschlafens“ beschäftigen, jedoch wurden diese Daten nicht aus dem Vergleich zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne diese Schlafereignisse gewonnen. Doch gerade das ist von Bedeutung, um herauszufinden, durch welche Merkmale sich diese Patienten unterscheiden. Womit hängen Schlafattacken zusammen? Welche Aufschlüsse über die Ursachen des „plötzlichen Einschlafens“ können durch diese Erkenntnisse gewonnen werden? Zudem wurden erst wenige Arbeiten mit nur wenigen dokumentierten Schlafattacken veröffentlicht, die deren Natur zum Teil unterschiedlich beschreiben. Doch was entspricht dem Charakter dieser Einschlafereignisse tatsächlich?

Die Hauptzielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, „plötzliches Einschlafen“ im EEG darzustellen und phänomenologisch zu beschreiben. Hierfür sollten Schlafereignisse mit einem bis zu 48 Stunden dauernden EEG bei bis zu sieben Fallpatienten erfasst werden. Anhand eines Vergleichs mit den EEG-Aufnahmen von Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken sollte geklärt werden, inwieweit SOS und Mikroschlaf zusammenhängen. Auch war es von Interesse, mittels subjektiver (ESS) und objektiver Messung von Schläfrigkeit am Tage herauszufinden, ob „plötzliches Einschlafen“ Folge von Tagesmüdigkeit ist. Ferner sollte durch den Vergleich von Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Einschlafereignissen am Tag und der Aufmerksamkeitsleistung oder der Qualität des Nachtschlafs besteht. Eine weitere Zielsetzung der Studie war es herauszufinden, ob und inwiefern Mikroschlaf als Zeichen erhöhter Tagesmüdigkeit und die Aufmerksamkeitsleistung oder die Qualität des Nachtschlafs miteinander zusammenhängen. Da die Lebensqualität der Patienten

maßgeblich von der subjektiven Auffassung abhängt, sollte schließlich mit Hilfe eines einwöchigen Schlaftagebuchs geklärt werden, ob ein Unterschied zwischen subjektiver und objektiver Messung der Nachtschlafparameter besteht.

Kapitel 2

Patienten und Methoden

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als Fall-Kontroll-Studie für vierzehn Patienten mit einem Parkinson-Syndrom konzipiert. Sieben Patienten, die anamnestisch Schlafattacken angaben, sollten mit sieben Patienten ohne Schlafattacken verglichen und schlafmedizinisch charakterisiert werden.

2.1. Rekrutierung

Im Jahr 2000 verschickte das Zentrum für Verkehrswissenschaften der Universität Würzburg in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg bundesweit einen Fragebogen an 12.000 Mitglieder der Deutschen Parkinson Vereinigung zu Themen wie z.B. Krankheitsdauer, Medikation und Tages- und Nachtschlafverhalten. Der verwendete Fragebogen befindet sich im Anhang. Die ursprünglich im Fragebogen enthaltenen Fragen zur Verkehrsteilnahme und zur Beurteilung des Fahrverhaltens wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt und sind somit im Anhang nicht aufgelistet. 63 Prozent der angeschriebenen Patienten beantworteten die Umfrage, so dass letztendlich 6620 komplette Fragebögen analysiert wurden (Körner 2003). Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und nach Wegfallen derjenigen Patienten, die keine weitere Kontaktaufnahme wünschten oder die inkonsistente Angaben zu dem Vorkommen von Schlafattacken machten, konnten aus einer Gruppe von 692 Kontrollen und 122 Fällen die Studienpatienten mittels eines Telefoninterviews selektiert werden.

2.2. Die Studienpopulation

2.2.1. Einschlusskriterien

Männliche und weibliche Parkinson-Patienten im Alter zwischen 20 und 80 Jahren, welche an der dPV-Umfrage teilgenommen haben, wurden in die Studie eingeschlossen.

2.2.1.1. Parkinson-Patienten mit Schlafattacken

Kriterium für die Fallgruppe war die Angabe von Schlafattacken, beurteilt anhand des Fragebogens. Dabei wurden Schlafattacken als abruptes oder innerhalb weniger Sekunden auftretendes Einschlafen ohne subjektive vorherige Müdigkeit definiert. Das gleichzeitige Vorkommen eines „plötzlichen Einschlafens“ mit vorheriger Müdigkeit stellte allerdings kein Ausschlusskriterium dar, da nur ein kleiner Teil der Patienten reine Schlafattacken erlebt. Um die Wahrscheinlichkeit hoch zu halten, zumindest eine solche Schlafattacke pro Patient im Rahmen der Studie dokumentieren zu können, wurde für das zeitliche Auftreten der Schlafattacken eine untere Grenze von mindestens zwei bis vier Schlafattacken pro Woche festgesetzt.

2.2.1.2. Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken

In die Kontrollgruppe wurden Parkinson-Patienten eingeschlossen, die, beurteilt anhand des Fragebogens, keine Schlafattacken, also kein abruptes oder innerhalb weniger Sekunden auftretendes Einschlafen angaben. Ebenfalls wurden solche Patienten als Kontrollen in die Studie aufgenommen, die, gemessen anhand eines Punktwertes ≤ 1 auf einer Skala von 0 bis 4, nicht unter subjektiver Tagesmüdigkeit litten.

2.2.2. Allgemeine Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten der Fall- und Kontrollgruppe,

- welche einen hohen Schweregrad der Behinderung durch die Parkinson-Krankheit aufwiesen (Hoehn&Yahr-Stadium $> IV$),
- welche bei einer oder mehrerer der folgenden Fragen "ja, dreimal oder häufiger pro Woche" angegeben haben:
 - 1) lange Atempausen während des Schlafs (Schlaf-Apnoe-Syndrom),
 - 2) zielgerichtete Körperbewegungen während des Schlafs (RBD),
 - 3) Bewegungsdrang, Unruhe oder Mißempfindungen in den Beinen, welche sich durch Herumlaufen bessern (RLS) (Seite 18 und 19 des dPV-Fragebogens),

- welche Medikamente mit einem individuellen Sedierungspotential von 3 auf einer Skala von 0 bis 4 (Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika etc.) einnahmen,
- bei denen kognitive Beeinträchtigungen vorlagen, die eine ordnungsmäßige Durchführung der Studie in Frage stellten (< 27 Punkte im Mini-Mental-Status-Test nach Folstein) (Folstein 1975).

2.2.3. Matching

Die folgenden Matching-Parameter bildeten in der angegebenen Reihenfolge die Auswahlkriterien für die Patienten der Kontrollgruppe:

- Art und Dosierung der Medikation (Dopaminagonist, L-Dopa),
- Krankheitsschwere,
- Erkrankungsdauer,
- Geschlecht und
- Alter

Die Variablen wurden in diese Reihenfolge gesetzt, um deren in ihrer Stärke unterschiedlichen Effekte auf das Schlafverhalten von Parkinson-Patienten zu berücksichtigen (Kap. 1.3.1., Kap. 1.4.4., Kap. 1.5.5.).

Zum Vergleich der dopaminergen Wirkung der verschiedenen Dopaminagonisten und L-Dopa wurden durch Multiplikation der Dosis von Cabergolin, Lisurid, Pergolid und Pramipexol mit hundert und der Dosis von Ropinirol mit zwanzig die Äquivalenzdosierungen errechnet.

2.3. Das Versuchsdesign

2.3.1. Zeitlicher Ablauf

Die Arbeit wurde als Fall-Kontroll-Studie angelegt. Die benötigten Teilnehmer wurden anhand des dPV-Umfrage-Bogens und durch Anwendung der Einschluss-, Ausschluss- und Matchingkriterien ermittelt, telefonisch kontaktiert und über die Studie aufgeklärt. Das Vorhandensein bzw. Fehlen von SOS und die aktuelle Medikation wurden überprüft. Nach zunächst mündlicher Einwilligung in die Studie wurde den Patienten ein Schlaftagebuch zugesandt, welches sie für eine Woche direkt vor Studienbeginn ausfüllten. Anschließend kamen die Patienten für ein bis zwei Nächte nach Marburg

zum Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde. Vor Beginn der Untersuchungen fand nochmals eine Aufklärung über Zweck, Inhalt, Ablauf und Risiken der Studie statt. Daraufhin gaben die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Jeweils am frühen Nachmittag des Anreisetages und vor Beginn der EEG-Ableitung wurden zur Gewährleistung der Ein- und Ausschlusskriterien und zur Beurteilung von Krankheitsschwere und Tagesmüdigkeit die Tests und Fragebögen dPV-Umfragebogen, klinisches Assessment, Mini-Mental-Status-Test und Patientenerhebungsbogen (Kap. 2.3.3.) durchgeführt bzw. ausgefüllt. Daraufhin kamen für die Erfassung von Vigilanz und Aufmerksamkeit die Computertests Alertness, einfache und geteilte Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zum Einsatz (Kap. 2.3.5.). Im Anschluss wurden bei allen Studienpatienten mit einer circa 24 bis 48 Stunden dauernden EEG-, EOG- und EMG-Ableitung Tagesschläfrigkeit, Schlafattacken bzw. Mikroschlaf, längerer Tagesschlaf und Nachtschlaf erfasst.

Die Durchführung der Untersuchungen fand in der Zeit zwischen September 2002 und März 2003 statt. Gemäß der Deklaration von Helsinki konnten die Patienten zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen die Studie abbrechen. Die entstandenen Fahrtkosten wurden von der Klinik erstattet. Alle Patientendaten wurden anonymisiert.

2.3.2. Das Schlaftagebuch

Das Schlaftagebuch besteht aus Abend- und Morgenprotokollen, die in der Woche direkt vor Ankunft am Studienort für sieben Tage und Nächte ausgefüllt werden sollten. Anhand der Angaben für eine Woche wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für folgende Parameter erhoben:

- Gesamtzeit im Bett (Frage 7, 18)
- Schlaflatenz (Frage 12)
- Gesamtschlafzeit (Frage 17)
- Häufigkeit und Dauer des nächtlichen Erwachens (Frage 13)
- Erholbarkeit des Schlafs (Frage 10)
- Häufigkeit und Dauer des Tagschlafs (Frage 4)

Das verwendete Schlaftagebuch befindet sich im Anhang.

2.3.3. Fragebögen

Es wurden gemeinsam von Patient und Untersucher folgende Fragebögen bearbeitet:

1. dPV-Umfragebogen (Seite 1 bis einschließlich 20) mit ESS
2. Klinisches Assessment mit Hoehn und Yahr Stadium und UPDRS II, III
3. Mini-Mental-Status-Test (MMST)
4. Patientenerhebungsbogen zur Studie

Da die Umfrage an die Mitglieder der deutschen Parkinson-Vereinigung mit dem Jahr 2000 schon über zwei Jahre zurücklag, wurde der für die Studie relevante Teil des Fragebogens nochmals ausgefüllt, um die Daten der Patienten zu ihrer Medikation, dem Bestehen bzw. Fehlen von Schlafattacken, zu ihrer Tagesmüdigkeit, dem ESS-Wert und zum Nachtschlaf zu aktualisieren. Damit konnte die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien und ein bestmögliches Matching der Kontrollpatienten zur Patientengruppe mit Schlafattacken gewährleistet und das Tages- bzw. Nachtschlafverhalten analysiert werden.

Mit Hilfe der Epworth-Sleepiness Scale wurde die subjektive Tagesmüdigkeit gemessen (Johns 1991). In diesem Fragebogen wurden dem Patienten acht Situationen genannt, die er sich vorstellen und daraufhin angeben sollte, mit welcher Wahrscheinlichkeit er in der jeweiligen Situation einschlafen würde. Den Antwortmöglichkeiten wurden entsprechende Punktwerte zugeordnet (hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen = 3 Punkte, mittlere = 2 Punkte, geringe = 1 Punkt, Patient würde niemals einschlafen = 0 Punkte). Die Summe der Einzelergebnisse ergab einen Punktwert zwischen 0 und 24.

Zur Bestimmung des Hoehn und Yahr Stadiums (H&Y) und des UPDRS-Score (Unified Parkinson's disease rating scale) II und III wurde der Fragebogen „Klinisches Assessment“ erhoben. Die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr misst auf einer einfachen Skala von 1 bis 5 das Fortschreiten der Parkinson-Symptome (Hoehn 1967). Der UPDRS-Score ist ein adäquates Instrument, um das Ausmaß der Parkinson-Krankheit zu beurteilen (Martinez-Martin 1994). Im Teil II wird die Beeinträchtigung des Patienten durch seine Krankheit im täglichen Leben erhoben, indem Fragen nach seiner Sprache, zum An- und Auskleiden, zum Gehen etc. gestellt werden. Teil III befasst sich mit der Untersuchung der Motorik. Es werden für jede Frage Punktwerte von 0 bis 4 vergeben, wobei 0 für „normal/nicht beeinträchtigt“ steht und 4 die schwerste Ausprägung darstellt. Im Teil II können 0 bis 52 Punkte erreicht werden, im Teil III bis zu 56 Punkte. Es wurden für alle Patienten die Angaben in ihrer On-Phase gewertet.

Der Mini-Mental-Status-Test wurde durchgeführt, um eine kognitive Beeinträchtigung der Patienten auszuschließen (Folstein 1975). Es mussten Aufgaben zur zeitlichen und örtlichen Orientierung (10 Punkte), Gedächtnis (6 Punkte), Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (5 Punkte) sowie zur Sprache, praktischem Handeln und viseokonstruktiven Fähigkeiten (9 Punkte) gelöst werden. Es konnten insgesamt 30 Punkte erlangt werden. Da das Vorliegen eines dementiellen Syndroms bzw. einer kognitiven Beeinträchtigung bei Werten von unter 27 Punkten wahrscheinlich ist, wurden Patienten mit diesem Ergebnis von der Studie ausgeschlossen.

Mit dem „Patientenerhebungsbogen zur Studie“ wurden zusammenfassend die Einhaltung aller Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Vorliegen eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms geprüft.

Mit Hilfe der Fragebögen und den damit verbundenen klinischen Untersuchungen der Patienten konnte folglich gesichert werden, dass der jeweilige Patient hinsichtlich seiner körperlichen und geistigen Verfassung für die Teilnahme an der Studie geeignet ist.

2.3.4. Schlaf-EEG

2.3.4.1. Aufbau

Die Aufzeichnungen des Schlaf-EEGs erfolgten kontinuierlich jeweils für circa 24 bis 48 Stunden mit einem tragbaren, ambulanten EEG-Aufzeichnungssystem, dem Oxford Medilog 9000 II, das den Patienten über die Schulter gehängt oder am Gürtel der Hose fixiert werden konnte.

Die Daten der ersten 24 Stunden wurden für die statistischen Analysen herangezogen, während die Gesamtaufnahmezeit genutzt wurde, Schlafattacken phänomenologisch zu beschreiben. Neun Elektroden wurden für vier folgende Standardableitungen platziert:

- ein EEG (C4/A1),
- ein EOG für das rechte Auge und ein EOG für das linke Auge mit jeweils einer Elektrode ca. 1 cm über bzw. unter und etwas seitlich vom äußeren Augenwinkel (EOG re/A2 und EOG li/A2),
- ein EMG am Kinn mit zwei Elektroden mental (EMG re/EMG li)

F1 und F2 wurden als Erde an der Stirn angebracht.

Die Patienten wurden gebeten, die Taste eines Eventmarkers am portablen EEG-Gerät zu betätigen, falls „plötzliches Einschlafen“ auftrat.

2.3.4.2. Messdaten

Die EEG-Aufzeichnungen während der Wachzeit wurden genutzt, um das Auftreten von Schlafattacken zu beschreiben (Definition Schlafattacke Kap. 1.5.1.). Zudem konnten Schlafepisoden während des Tages, die nicht als Schlafattacken wahrgenommen wurden, objektiv aufgezeichnet werden. Da diese Schlafereignisse zum Teil von nur sehr kurzer Dauer und dem Patienten nicht bewusst waren, wurde ein Maß für Mikroschlaf definiert (Definition Kap. 2.3.4.3.). Mikroschlaf konnte neben den länger dauernden Schlafepisoden (ab 2 Minuten Dauer) hinsichtlich Frequenz (Aufretenshäufigkeit) und Dauer (kumulative, also über die Wachzeit aufsummierte Menge der jeweiligen Schlafereignisse) quantifiziert werden.

Das Schlaf-EEG der Nacht ergab als zusätzliche Parameter die Brutto-Gesamtschlafzeit (Sleep Period Time (SPT) = Zeit seit dem ersten Auftreten einer 30 Sekunden Epoche, die entweder Stadium 2, 3, 4 oder REM enthält, bis zum Erwachen, einschließlich der intermittierenden Wachzeit), die Netto-Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time (TST) = SPT ohne intermittierende Wachphasen oder Bewegungen), die Schlafeffizienz (Verhältnis TST zu SPT), die Einschlafzeit (Sleep Onset Latency (SOL) = Zeit von Licht aus bis zum ersten Auftreten einer 30 Sekunden Epoche, die entweder Stadium 2, 3, 4 oder REM enthält), sowie die Schlafstadien als Absolutwert (in Minuten) und als Prozentwert der Gesamtschlafzeit. Zudem wurde als weiterer REM Schlafparameter die REM-Latenz (Zeit vom erstmaligen Auftreten von Stadium 2 bis zum ersten Auftreten von REM Schlaf) erhoben.

2.3.4.3. EEG-Analyse und Quantifizierung von Mikroschlaf

Die EEG-Aufzeichnungen wurden visuell unter verblindeten Bedingungen von zwei erfahrenen Ratern voneinander unabhängig ausgewertet.

Die Schlaf-EEG-Nächte wurden nach den Kriterien von Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen 1968) analysiert und nach den Definitionen des Standardprogramms MAS (= multifunktionelles Auswertesystem) ausgewertet (Lauer 1991).

Auch zur Evaluation der Schlafepisoden während des Tages wurden die Kriterien von Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen 1968) herangezogen. Einzige Abweichung davon stellte die Länge der Sequenzen dar, wobei in dieser Studie in Anlehnung an die Definition von Hemmeter et al. (Hemmeter 1998) alle Sequenzen, die 15 Sekunden bis 2 Minuten dauerten (im Gegensatz zu 30 oder mehr Sekunden bei der Analyse der

Schlaf-EEG Parameter) und die Kriterien von Schläfrigkeit (= Stadium 1) und Schlaf (= Stadien 2, 3, 4 und REM Schlaf) erfüllten, als Mikroschlaf definiert und in die statistische Analyse einbezogen wurden. Um das Vorliegen und die Variation des Mikroschlafs während des Tages zu erfassen, wurden verschiedene Zeitintervalle nach pragmatischen Überlegungen ausgewählt. Dies betrifft die Zeit von Beginn der Ableitung meist am frühen Nachmittag bis zum Schlafbeginn (Nachmittag, Tag 1) und die Zeit ab Schlafende bis zum Mittag (Vormittag, Tag 2), die sich aus einer Ableitung von circa 24 Stunden ergaben.

2.3.5. Computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Zur Objektivierung ihrer derzeitigen Aufmerksamkeitsleistung und Vigilanz nahmen die Studienpatienten an drei entsprechenden Untertests einer computergestützten Testbatterie teil (Zimmermann 1994).

Aufmerksamkeitsstörungen können die kognitive Leistungsfähigkeit in nahezu allen Teilbereichen negativ beeinflussen. Daher sollten verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeitsleistung erfasst und Beeinträchtigungen ausgeschlossen werden. Wichtige Komponenten des Aufmerksamkeitskonzepts sind die Alertness (die allgemeine Aktivierung oder Wachheit) und die geteilte Aufmerksamkeit; von den kontrollierenden Prozessen der selektiven Aufmerksamkeit kaum zu trennen ist die Funktion des Arbeitsgedächtnisses.

2.3.5.1. Alertness

Der Subtest zur Alertness erlaubt die Messung sowohl der tonischen als auch der phasischen Aktivierung, operationalisiert als einfache Reaktionszeit bzw. als Reaktionszeit auf einen durch einen Warnton vorbereiteten Reiz. Hierbei wird der Proband aufgefordert, bei Erscheinen eines Kreuzes auf dem Computerbildschirm schnellstmöglich auf eine Taste zu drücken.

2.3.5.2. Einfache und geteilte Aufmerksamkeit

Die in der Praxis häufig geforderte Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit wird in dem entsprechenden Subtest mittels einer interferenzfreien, da zwei unterschiedliche Sinnesmodalitäten (visuell und auditiv) beanspruchenden Dual-Task-Aufgabe erfasst.

Test 1 (Quadrate):

Auf dem Bildschirm werden in einem Feld (quadratförmiges Punktmuster 4x4 Punkte) abwechselnd mehrere Kreuze gleichzeitig dargeboten. Wenn vier benachbarte Kreuze ein kleines Quadrat bilden, dann sollte der Patient so schnell wie möglich eine Taste drücken.

Test 2 (Töne):

Es werden in abwechselnder Reihenfolge hohe und tiefe Töne dargeboten. Wenn zwei hohe oder zwei tiefe Töne aufeinander folgen, dann sollte der Patient eine Taste drücken.

Test 3 (Quadrate und Töne):

Töne und Quadrate werden gleichzeitig dargeboten. Der Patient soll auf beide Arten von kritischen Reizen (zwei aufeinander folgende gleiche Töne sowie durch benachbarte Kreuze gebildete Quadrate) reagieren.

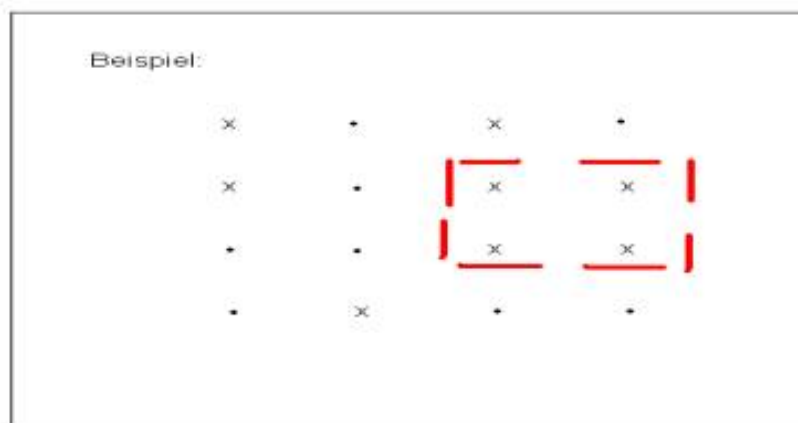


Abb. 2.1: Beispiel des Untertests *Geteilte Aufmerksamkeit*. Wenn vier benachbarte Kreuze erscheinen, wie in der Abbildung ersichtlich ist, dann hat der Proband die Aufgabe, die Taste so schnell wie möglich zu drücken.

2.3.5.3. Arbeitsgedächtnis

Der Subtest zum Arbeitsgedächtnis, das als zentrale Instanz den Informationsfluss steuert und so als Grundlage der Aufmerksamkeitsausrichtung gesehen werden kann, verlangt vom Probanden einen kontinuierlichen Abgleich der eingehenden Information mit im Kurzzeitspeicher gespeicherten Items. Dies erfolgt durch Darbietung einer Zahlenfolge, wobei der Proband immer dann reagieren soll, wenn die aktuell präsentierte Ziffer mit der Ziffer, die als vorletzte auf dem Bildschirm gezeigt wurde,

identisch ist. Dieser Test wurde sowohl mit einstelligen, als auch zweistelligen Zahlen durchgeführt.

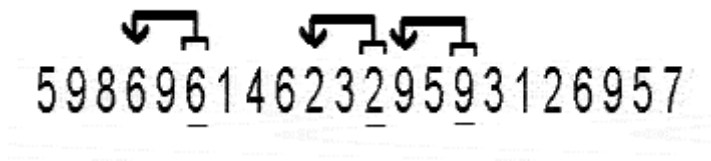


Abb. 2.2: Beispiel des Untertests Arbeitsgedächtnis. Die Zahlen werden jeweils einzeln auf dem Bildschirm für eine kurze Zeitspanne dargeboten. Der Proband reagiert mit Tastendruck, sobald er eine Zahl wahrnimmt, die mit der vorletzten Zahl übereinstimmt (unterstrichene Ziffern).

2.4. Ethikantrag

Zur Durchführung dieser Studie wurde bei der Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg ein positives Ethikvotum eingeholt.

2.4. Statistik

Die vorliegende Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie konzipiert, die explorativ und deskriptiv Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Schlafattacken in den Bereichen Tagesmüdigkeit, Tagschlaf, Nachtschlaf und kognitive Leistungsfähigkeit (Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis) erfassen sollte. Zudem sollte das Auftreten und die Charakteristik von Schlafattacken deskriptiv, phänomenologisch charakterisiert werden.

Es wurden in diese Studie vierzehn Patienten (je sieben pro Gruppe) einbezogen und auf den abhängigen Variablen (Kap. 2.3.) verglichen. Fälle und Kontrollen wurden dabei nach bestimmten Kriterien (Kap. 2.2.3.) im Verhältnis 1:1 einander zugeordnet. Die Anzahl von sieben pro Gruppe wurde gewählt, da sie die mindest mögliche Anzahl an Patienten darstellt, für die mit einem nonparametrischen statistischen Vergleich auf explorativer Basis ein signifikantes Ergebnis möglich ist. Eine höhere Zahl an Patienten wurde durch a) die Patientengruppe selbst limitiert, die alle eine grössere Anreise aus dem gesamten Bundesgebiet hatten und für die eine zweitägige kontinuierliche EEG-Ableitung eine Belastung darstellte und b) den hohen Aufwand der Messverfahren und deren Auswertung (vor allem des Schlaf- und Tagesschlaf-EEGs).

Die von den Patienten mit dem Eventmarker als Schlafattacken markierten Schlafepisoden wurden rein deskriptiv erfasst, indem der Zeitpunkt des Auftretens, die

Dauer und die Art des Schlafs (REM oder Non-REM, davon Stadium 1, 2 oder Tiefschlaf) bestimmt und angegeben wurden.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software SPSS durchgeführt. Neben der Darstellung der deskriptiven Statistiken (Mittelwert und Standardabweichung) für die beiden Patientengruppen wurden Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Experimentalgruppe durch den nonparametrischen Mann-Whitney U-Test bezüglich der erhobenen quantitativen Variablen und durch den nonparametrischen Fisher Exakt Test bezüglich der erhobenen kategorialen Variablen durchgeführt. Zur Evaluation des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Mikroschlaf und den Parametern des Schlaf-EEGs, sowie der erhobenen Aufmerksamkeitsfunktionen wurden nonparametrische Korrelationen (Produkt-Moment Korrelationskoeffizient) nach Spearman's Rho berechnet.

Bei einem alpha-Niveau von 0,05 wurden die Ergebnisse als signifikant, bei einem alpha-Niveau von 0,10 als Trend betrachtet. Aufgrund des exploratorischen Charakters dieser Studie mit kleiner Fallzahl wurde (betreffend der Darstellung der korrelativen Zusammenhänge) auf eine Bonferroni Korrektur verzichtet.

Kapitel 3

Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Die Studienpopulation

3.1.1. Selektion der Studienpatienten

Die Auswahl der Studienpatienten erfolgte anhand eines Fragebogens, der an 12.000 Mitglieder der Deutschen Parkinson Vereinigung zu Themen wie Schlaf und Tagesmüdigkeit verschickt wurde (Anhang). Von 6620 Patienten, die den Fragebogen komplett ausgefüllt hatten, schieden diejenigen als Teilnehmer der Studie aus, die nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, die keine weitere Kontaktaufnahme wünschten oder die inkonsistente Angaben zu dem Vorkommen von Schlafattacken machten. Somit konnten aus einer Gruppe von 692 Kontrollen und 122 Fällen vierzehn Studienpatienten mittels eines Telefoninterviews selektiert werden. Insgesamt wurden 91 Patienten telefonisch kontaktiert. Von den 77, die nicht als Fall oder Kontrolle gewählt wurden, lehnten sechzehn Patienten eine Teilnahme an der Studie ab, wiesen acht Ausschlusskriterien auf, waren bei 21 Patienten die Medikamentensorte oder -dosis geändert worden, schieden vier aus, weil sie mittlerweile zu alt waren, konnten acht nicht teilnehmen, weil sie zu krank waren, und sieben waren verstorben. Bei acht der potentiellen Fälle kamen SOS inzwischen nicht mehr vor. Umgekehrt berichteten drei der potentiellen Kontrollen über neu aufgetretene SOS. Nach Ankunft am Studienort schieden zwei weitere Fälle wegen Verstoß gegen die Ausschlusskriterien aus - der eine mit der Diagnose Multisystematrophie, der andere mit einem MMST-Score unter 27 Punkten. Letztendlich konnten sieben Fälle und sieben Kontrollen für die Studie rekrutiert werden.

In Abbildung 3.1 sind die telefonisch kontaktierten Patienten dargestellt und in Studienteilnehmer bzw. nach Gründen einer Nicht-Teilnahme aufgeteilt.

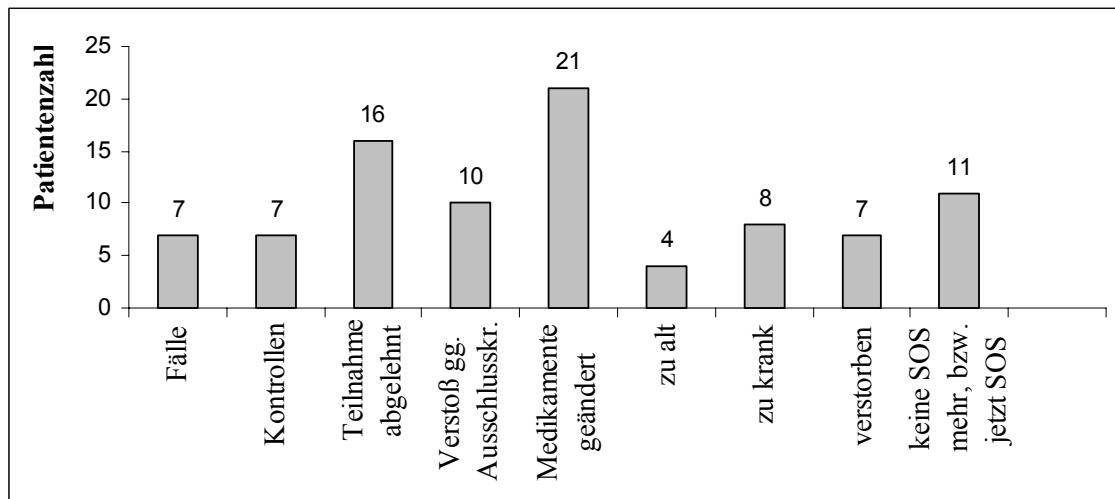


Abb. 3.1: Telefonische Akquisition der Studienteilnehmer

3.1.2. Die Eigenschaften der Studienpatienten

Patienten mit und ohne SOS wurden nach Art und Dosierung ihrer dopaminergen Medikation (Dopaminagonist, L-Dopa) einander zugeordnet und für die Studie ausgewählt. Tabelle 3.1 zeigt die dopaminerge Medikation. Nach Durchführung des Mann-Whitney-Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Zusätzlich wurden Amantadin (n=3 in der Fallgruppe, n=6 in der Kontrollgruppe), Budipin (n=1 in der Kontrollgruppe), Entacapon (n=1 in der Kontrollgruppe) und Selegilin (n=2 in der Fallgruppe, n=4 in der Kontrollgruppe) als weitere Antiparkinsonmittel eingenommen.

Tab. 3.1: Dopaminerge Medikation der Studienpatienten

Patient	Art und Dosierung (mg/Tag) der DA	Äquivalenz-dosierung für Levodopa	Dosierung (mg/Tag) von Levodopa
1A	4 PER	400	550
1B	4,25 PER	425	250
2A	0,6 LIS	60	300
2B	0,4 LIS	40	300
3A	24 ROP	480	-
3B	24 ROP	480	-
4A	0,54 PPX	54	150
4B	0,72 PPX	72	150
5A	1 CAB	100	600
5B	3 CAB	300	500
6A	2 CAB	200	300
6B	3 CAB	300	250
7A	-	-	300
7B	-	-	200
Fallgruppe A	MW	184,86	314,29
	SA	186,06	209,59
Kontrollgruppe B	MW	231,00	235,71
	SA	193,34	151,97
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,75	0,30
Z-Wert		-0,32	-1,04

Legende: A = Fallgruppe, B = Kontrollgruppe, DA = Dopaminagonisten, PER = Pergolid, LIS = Lisurid, ROP = Ropinirol, PPX = Pramipexol, CAB = Cabergolin, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung

In die Studie wurden vierzehn Patienten (sieben Frauen und sieben Männer) im Alter von $65,8 \pm 7,8$ Jahren (MW \pm SA) mit einer Krankheitsdauer von $8,6 \pm 4,1$ Jahren und mit einer überwiegend geringen subjektiven Krankheitsschwere eingeschlossen. Die demographischen Daten der Studienpatienten sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Demographische Daten der Studienpatienten

Patient	Alter	Geschlecht	Krankheitsdauer (in Jahren)	Subjektive Krankheits- schwere	
1A	53	m	6	3	
1B	57	w	10	2	
2A	69	m	5	4	
2B	66	m	10	1	
3A	50	w	6	2	
3B	63	w	18	3	
4A	75	w	5	1	
4B	71	m	13	3	
5A	70	m	6	1	
5B	67	m	15	2	
6A	73	m	5	3	
6B	62	w	8	1	
7A	74	w	8	2	
7B	71	w	6	1	
Fall- gruppe A	MW	66,3	-	5,9	2,3
	SA	10,4	-	1,1	1,1
Kontroll- gruppe B	MW	65,3	-	11,4	1,9
	SA	5,1	-	4,2	0,9
Insgesamt	MW	65,8	-	8,6	2,1
	SA	7,9	-	4,1	1,0
p-Wert	0,41	1,0	0,01*	0,46	
Z-Wert	-0,83	-	-2,80	-0,74	

Legende: A = Fallgruppe, B = Kontrollgruppe, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, * = signifikant, zu subjektive Krankheitsschwere: 1 = keine wesentliche Behinderung, 2 = leichte Behinderung, 3 = mäßige Behinderung, 4 = schwere Behinderung, 5 = sehr schwere Behinderung

Aufgrund der limitierten Zahl an Patienten war ein perfektes Matching dieser Daten nicht möglich. Allerdings konnte nach Durchführung des Mann-Whitney-Tests (bzw. des Fisher Exakt Tests für das Merkmal Geschlecht) mit Ausnahme der Krankheitsdauer ($p = 0,01$) kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Bei den Patienten beider Gruppen waren anamnestisch kein Anzeichen von

Schlafapnoe, RLS oder zielgerichteter Körperbewegungen als Zeichen für RBD zu finden (jeweils Ausschluss einer Häufigkeit der Symptome \geq dreimal pro Woche).

3.2. Fragebögen

Die in der Studie durch Fragebögen erfassten Informationen zum Krankheitsstatus und zur Tagesschläfrigkeit der Studienteilnehmer sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Hoehn & Yahr, UPDRS II und III, ESS

Patient		H&Y	UPDRS II	UPDRS III	ESS
1A		3	17	36	21
1B		2	6	6	7
2A		1	12	10	19
2B		2	12	15	4
3A		1	9	9	18
3B		2	11	25	3
4A		1	8	9	11
4B		2	11	23	7
5A		2	13	21	15
5B		2	4	13	3
6A		2	10	11	17
6B		2	5	11	4
7A		2	14	12	14
7B		2	10	17	6
Fall- gruppe A	MW	1,7	11,9	15,4	16,4
	SA	0,8	3,1	10	3,4
Kontroll- gruppe B	MW	2,0	8,4	15,7	4,9
	SA	0	3,3	6,7	1,8
Insgesamt	MW	1,9	10,1	15,6	10,6
	SA	0,5	3,6	8,2	6,5
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,26	0,11	0,44	0,002*
z-Wert		-1,13	-1,60	-0,77	-3,14

Legende: H & Y = Hoehn & Yahr, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Skale, ESS = Epworth Sleepiness Scale, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, * = signifikant

Die Krankheitsstadien nach Hoehn & Yahr, sowie die Punktwerte der UPDRS II und III der On-Phasen zeigten als Maß für die Schwere der Parkinson-Erkrankung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe.

Dagegen ergaben die Punktwerte der ESS als Maß für die Tagesmüdigkeit der Studienteilnehmer einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$). Die Parkinson-Patienten mit Schlafattacken litten signifikant stärker unter Tagesmüdigkeit als Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken. Abbildung 3.2 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der ESS-Punktwerte der Fall- und Kontrollgruppe.

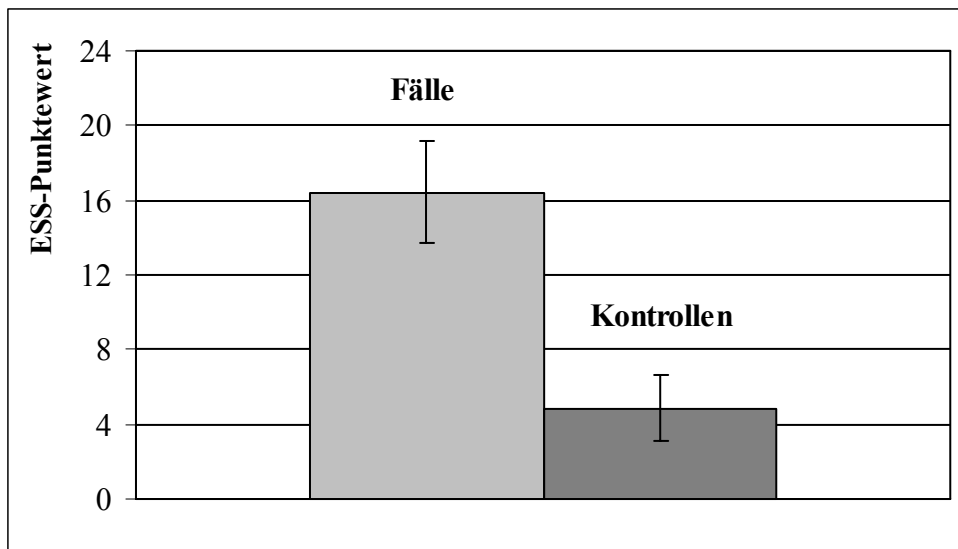


Abb. 3.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der ESS-Punktwerte

Alle Studienteilnehmer zeigten im Mini-Mental-Status-Test mit Werten von ≥ 27 Punkten unauffällige Resultate (Daten nicht dargestellt).

3.3. Das Schlaftagebuch

Die Studienpatienten füllten für die Woche vor der Schlaf-EEG-Aufzeichnung ein Schlaftagebuch zu den Fragen nach der Gesamtzeit, die im Bett verbracht wurde, der Gesamtschlafzeit, der Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen (Einschlaflatenz), der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens, der nächtlichen Gesamtwachzeit, der Erholbarkeit des Schlafs auf einer Skala von 0 bis 4, der Anzahl der Schlafereignisse am Tag und der Gesamtschlafzeit tagsüber aus. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen ergeben sich jeweils aus den Daten von insgesamt

sieben Nächten bzw. sieben Tagen aller sieben Patienten einer Gruppe und sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.4: Schlaftagebuch

Gruppe		Gesamtzeit im Bett (h)	Gesamtschlafzeit (h)	Schlaf latenz (h)	Nächtliches Erwachen (n/Nacht)	Nächtliche Wachzeit (min)	Erholsamkeit des Schlafs	Tagesschlaf (n/Tag)	Tagesschlaf (min)
Fallgruppe A	MW	8,13	6,01	0,13	1,83	53,96	2,67	1,79	35,98
	SA	1,54	1,76	0,21	1,01	72,11	1,07	1,44	24,69
Kontrollgruppe B	MW	7,90	6,71	0,31	1,88	27,51	2,58	1,16	56,00
	SA	1,05	1,04	0,41	1,15	30,43	0,81	0,37	61,69
Insgesamt	MW	8,01	6,36	0,22	1,85	40,73	2,63	1,55	43,34
	SA	1,33	1,49	0,34	1,09	57,21	0,95	1,21	43,66
p-Wert (MW) (Mann-Whitney-Test)		0,85	0,09	0,18	0,70	0,28	0,70	0,06	0,31
Z-Wert		-0,19	-1,73	-1,35	-0,39	-1,09	-0,39	-1,91	-1,00

Legende: MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, zu Erholsamkeit des Schlafs: 4=sehr erholsam, 3=ziemlich erholsam, 2=mittelmäßig erholsam, 1=kaum erholsam, 0=gar nicht erholsam

Die Mittelwerte (aus den sieben Tagen) der Schlaftagebuch-Parameter wurden dem Mann-Whitney-Test unterzogen. Während innerhalb der Gruppen zum Teil große individuelle Unterschiede, z.B. in der nächtlichen Wachzeit oder der Schlafzeit tagsüber, festzustellen sind (Daten nicht gezeigt), die sich in den entsprechenden Standardabweichungen widerspiegeln, konnte zu keinem der Parameter des Schlaftagebuchs ein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe gefunden werden. Die Erholsamkeit des Schlafs wurde von allen 14 Patienten als mittelmäßig bis gut eingeschätzt. Schlafepisoden tagsüber kamen häufiger in der Fallgruppe vor. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass bei der Frage nach Tagesschlaf im Schlaftagebuch kein Unterschied zwischen „plötzlichem Einschlafen“ und gewolltem Tagesschlaf gemacht wurde. Dagegen war die Tagesschlafdauer in der Kontrollgruppe länger.

3.4. Das Tages-EEG

3.4.1. Evaluation von Schlafattacken und Abgrenzung zu anderen Schlafereignissen

Während der Schlaf-EEG Aufzeichnung hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, bei Ankündigung oder nach dem Auftreten von SOS einen Eventmarker zu drücken, um dadurch ein solches Schlafereignis für die Auswertung im EEG zu markieren. Wegen fraglicher Compliance der Patienten bezüglich der zuverlässigen Betätigung des Markers und aufgrund der Artefakte durch die ambulante Aufnahme gestaltete es sich zum Teil schwierig, alle Ereignisse von „plötzlichem Einschlafen“ zu beschreiben und somit valide zu quantifizieren. Insgesamt bedienten drei der sieben Patienten der Fallgruppe zu achtzehn Zeitpunkten den Eventmarker (=Bemerken einer SOS durch den Patienten und Markierung): der erste Patient zu fünf, der zweite Patient zu drei und der dritte Patient zu zehn Zeitpunkten. Von den achtzehn markierten Zeitpunkten waren zwölf gut auswertbar. Bei sechs der von den Patienten markierten Ereignisse konnte das EEG aufgrund vorhandener Bewegungs- und weiterer Artefakte nicht hinsichtlich des Beginns und Endes sowie der Bestimmung der Schlafstadien zuverlässig ausgewertet werden. Tabelle 3.5 zeigt Anzahl und Qualität der Schlafattacken insgesamt.

Die markierten EEG-Abschnitte stellten Intrusionen von minimal 40 Sekunden bis maximal 19 Minuten von NREM-Stadium 1 und 2 in den Wachzustand dar. Teilweise schwankten die EEG-Muster zu den gekennzeichneten Zeitpunkten zwischen den Schlafstadien oder wechselten sogar in den Wachzustand. Sie betrug im Mittel 356 (\pm 351) Sekunden und lagen im Median bei 210 Sekunden. Die Latenz vom Wachzustand zu Schlaf-Stadium 2 währte im Mittel 126 (\pm 108) Sekunden und lag im Median bei 80 Sekunden. Fünf der von den Patienten markierten, als Schlafereignisse wahrgenommenen EEG-Abschnitte wurden nach unseren Kriterien als Mikroschlaf und sieben als längerer Schlaf klassifiziert (Kap. 2.3.4.2., Kap. 2.3.4.3.). In der überwiegenden Mehrzahl der Schlafattacken zeigte sich im EEG bereits direkt vor dem Betätigen des Eventmarkers Schläfrigkeit, Mikroschlaf oder definitiver Schlaf. Zum Teil verlangsamten sich die Wellen bis Stadium 1, zum Teil traten erste K-Komplexe, also Stadium 2, auf, bis schließlich der Eventmarker gedrückt wurde. Zu einem geringeren Teil zeigten sich vor der Markierung auch Zeichen eines EEGs im Wachzustand oder Artefakte.

Tabelle 3.5 Anzahl und Qualität der Schlafattacken in der Gesamtaufnahmezeit

Patient	Nummerierung	Stadium	Länge	Latenz Wach - Stadium 2
3A	1	Stadium 2	60 sec	50 sec
	2	Stadium 1	40 sec	-
	3	Stadium 1 und 2	19 min = 1140 sec	180 sec
	4	Stadium 2	8 min = 480 sec	75 sec
	5	Stadium 1	90 sec	-
5A	1	Stadium 1 und 2*	8 min = 480 sec	80 sec
6A	1	Wechsel Wach/ Stadium 1	9 min = 540 sec	-
	2	Stadium 1 und 2	14 min = 840 sec	6 Min 20 sec = 380 sec
	3	Stadium 2	4 min = 240 sec	180 sec
	4	Stadium 2	90 sec	50 sec
	5	Stadium 1 und 2*	3 min = 180 sec	60 sec
	6	Stadium 1 und 2*	1,5 min = 90 sec	80 sec
MW			355,8 sec	126,1 sec
SA			351,3 sec	107,9 sec
Median			210 sec	80 sec

Legende: * zum Teil Artefakt-überlagert, SA = Schlafattacke, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung

Im Weiteren wurden die Definitionen Mikroschlaf und längerer Schlaf zur Einteilung der Schlafattacken auch für die quantitative Analyse der Daten aus der Schlaf-EEG Ableitung verwendet. Bei der folgenden Auswertung der Daten ist zu berücksichtigen,

dass bei den Vormittags-Ableitungen die Fallgruppe aus n=6 Teilnehmern besteht, da bei einem Patienten die Ableitung aufgrund zu starker Artefakte nicht auswertbar war.

3.4.2. Häufigkeit und Gesamtdauer von Mikroschlaf und längerem Schlaf, Phänomenologie des Mikroschlafs

Zum Tages-EEG zählten die Zeiträume von Beginn der Ableitung, meist am frühen Nachmittag, bis zum Schlafeintritt (Nachmittag, Tag 1) und von Schlafende bis zum Mittag (Vormittag, Tag 2) des zweiten Tages.

Während der gesamten Tages-EEG-Aufnahme (über circa 24 Stunden) boten die Patienten in der Fallgruppe signifikant mehr kumulierten, also über die Wachzeit aufsummierten, Mikroschlaf (in Sekunden) als die Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). So spiegelte sich dieser Unterschied am Nachmittag vor der Schlafnacht ($p = 0,06$) als Trend und am folgenden Vormittag ($p = \text{n.s.}$) deskriptiv wider. Auch bei der Erfassung der Häufigkeit von Mikroschlaf-Episoden lagen höhere Werte in der Experimentalgruppe vor. Dies zeigte sich über die gesamte Ableitung als Trend ($p=0,10$) und am Nachmittag bzw. Vormittag jeweils deskriptiv ($p = \text{n.s.}$). Die Ergebnisse zur Auswertung des Mikroschlafs sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.6: Mikroschlaf im Tages-EEG

Gruppe		Mikroschlaf (nachmittags)		Mikroschlaf (vormittags)		Mikroschlaf (gesamt)	
		Kumulierte Gesamtmenge (sec)	Häufigkeit	Kumulierte Gesamtmenge (sec)	Häufigkeit	Kumulierte Gesamtmenge (sec)	Häufigkeit
Fallgruppe A	MW	1156,71	16,14	424,17	6,50	1662,00	23,17
	SA	1156,29	20,77	460,28	4,59	1200,58	20,56
Kontrollgruppe B	MW	295,00	5,43	85,71	2,57	380,71	8,00
	SA	208,11	2,88	122,15	3,51	243,95	5,77
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,06	0,11	0,17	0,13	0,03	0,10
Z-Wert		-1,85	-1,61	-1,37	-1,52	-2,14	-1,65

Anmerkung: Die Ergebnisse der Vormittags- und der Gesamtableitung der Fallgruppe bestehen aus Daten von n = 6 Patienten.

Phänomenologisch entspricht Mikroschlaf dem Bild des leichten Schlafs. So konnte während des Auftretens dieser kurzen Tagschlafepisoden überwiegend Schlafstadium 1, sowie Schlafstadium 2, aber kein REM-Schlaf beobachtet werden.

Im Gegensatz zum Mikroschlaf kam längerer Schlaf, bei dem zum Teil auch Tiefschlaf auftrat, selten vor. Vormittags fand er sich bei nur zwei Patienten der Kontrollgruppe, am Nachmittag jeweils nur bei einem Patienten pro Gruppe. Die Schlafereignisse „längere Schlafepisoden“ und „Mikroschlaf“ zusammengenommen ergaben in der kumulativen Gesamtschlafzeit keine signifikanten Unterschiede zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe ($p = n.s.$). Die Daten zu längerem Schlaf und Gesamtschlaf sind in Tabelle 3.7 dargestellt.

Tabelle 3.7: Längerer Schlaf und Gesamtschlaf im Tages-EEG

Gruppe		Längerer Schlaf nachmittags (sec)	Längerer Schlaf vormittags (sec)	Längerer Schlaf gesamt (sec)	Gesamtschlaf nachmittags (sec)	Gesamtschlaf vormittags (sec)	Gesamtschlaf gesamt (sec)
Fallgruppe A	MW	685,71	0	0	1842,43	424,17	1662,00
	SA	1814,23	0	0	1962,06	460,28	1200,58
Kontrollgruppe B	MW	188,57	385,71	574,29	483,57	471,43	955,00
	SA	498,91	708,12	761,99	589,26	810,37	851,99
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,92	0,17	0,08	0,14	0,62	0,25
Z-Wert		-0,11	-1,36	-1,74	-1,47	-0,50	-1,14

Anmerkung: Die Ergebnisse der Vormittags- und der Gesamtableitung der Fallgruppe bestehen aus Daten von $n = 6$ Patienten.

3.5. Das Nachtschlaf-EEG

Die Auswertung des Schlaf-EEGs erfolgte im Rahmen der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung im Zeitraum vom ersten Schlafeintritt bis zum Erwachen nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen 1968). Tabelle 3.8 stellt die Schlaf-EEG-Parameter in der Experimental- und Kontrollgruppe dar.

Tabelle 3.8: Parameter des Schlaf-EEGs

Gruppe		SPT (min)	TST (min)	TST/SPT in Prozent	Einschlafzeit (min)	Wachzeit (min)	Anzahl der Aufwachphasen
Fallgruppe A	MW	442,64	334,57	70,94	32,00	117,64	20,14
	SA	79,5	135,08	18,50	18,13	62,19	8,69
Kontrollgruppe B	MW	509,29	418,5	80,34	29,50	101,21	29,86
	SA	80,62	69,92	8,54	20,86	48,48	9,19
Insgesamt	MW	475,96	376,54	75,64	30,75	109,43	25,00
	SA	84,33	112,14	14,67	18,82	54,24	9,96
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,14	0,25	0,41	0,61	0,57	0,07
Z-Wert		-1,47	-1,15	-0,83	-0,51	-0,58	-1,79

Legende: SPT = Sleep Period Time (Zeit ab der ersten 30 Sekunden Epoche, in der Schlafstadium 2,3,4 oder REM auftritt, bis zum Erwachen), TST = Total Sleep Time (SPT ohne intermittierende Wachphasen), TST/SPT = Schlafeffizienz, MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung

Sowohl die Ergebnisse der Experimental- als auch der Kontrollgruppe zeigten im Schlaf-EEG eine deutliche Schlafkontinuitätsstörung, die sich in einer geringen Schlafeffizienz und häufigen und längeren Wachphasen niederschlug. Im Vergleich beider Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die deskriptive Betrachtung der Parameter der Schlafkontinuität weist jedoch auf Unterschiede zwischen beiden Gruppen hin. In der Kontrollgruppe fand sich einerseits deskriptiv ein längerer und effizienterer Schlaf (SPT, TST, TST/SPT) mit geringerer nächtlicher Wachdauer (in Minuten) und andererseits als Trend häufiger Aufwachphasen als in der Fallgruppe. Hingegen ließ sich kein Unterschied in der Länge der Einschlafzeit zwischen beiden Gruppen feststellen. Die TST, also die Nettoschlafzeit, zeigte in der Experimentalgruppe eine starke Schwankungsbreite mit Schlafzeiten von nur 200,5 bis zu 525,5 Minuten, die sich in einer großen Standardabweichung widerspiegelte.

Die Daten zur Schlafarchitektur der Fall- und Kontrollgruppe finden sich in Tabelle 3.9.

Tabelle 3.9: Schlafarchitektur

Gruppe		Stadium 1 (min)	Stadium 2 (min)	Stadium 3 (min)	Stadium 4 (min)	REM (min)
Fallgruppe A	MW	30,29	180,93	35,86	9,57	68,36
	SA	12,47	87,91	25,05	8,65	45,00
Kontrollgruppe B	MW	45,71	242,00	35,64	17,07	67,57
	SA	8,46	61,44	13,25	13,20	27,37
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,02*	0,28	0,75	0,28	0,85
Z-Wert		-2,43	-1,09	-0,32	-1,09	-0,19

Gruppe		Stadium 1 in Prozent/ SPT	Stadium 2 in Prozent/ SPT	Stadium 3 in Prozent/ SPT	Stadium 4 in Prozent/ SPT	REM in Prozent/ SPT
Fallgruppe A	MW	6,76	39,21	7,86	2,03	15,10
	SA	2,45	14,17	5,69	1,85	8,58
Kontroll-Gruppe B	MW	9,06	47,30	7,17	3,41	13,41
	SA	1,56	7,47	2,84	2,50	5,49
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,07	0,37	0,48	0,22	0,75
Z-Wert		-1,79	-0,99	-0,70	-1,22	-0,32

Legende: MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, * = signifikant

Die Schlafarchitektur beider Gruppen unterschied sich hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Schlafstadien nicht signifikant zwischen den Gruppen. Ein Trend zu vermehrtem Auftreten von Stadium 1 (in Minuten) sowie deskriptiv mehr Stadium 2 und Stadium 4 zeigte sich in der Kontrollgruppe. Dagegen ließ sich kein Unterschied in Schlafstadium 3 und REM-Schlaf erkennen.

Die REM-Latenz war bei beiden Gruppen von überdurchschnittlich langer Dauer. So betragen der Mittelwert der Experimentalgruppe 166,86 Minuten und der der

Kontrollgruppe 191,92 Minuten. Zwischen beiden zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,39$).

3.6. Nachtschlaf-EEG versus Nachtschlafparameter des Schlaftagebuchs

Neben der einzelnen Betrachtung der Daten verglichen wir zusätzlich die Angaben aus dem Schlaftagebuch mit den Messungen des Schlaf-EEGs. Hierfür wurden die Daten beider Gruppen zusammengeführt. Während die Gesamtschlafzeit miteinander übereinstimmte, divergierten Einschlaflatenz, Zeit und Anzahl der Wachphasen signifikant.

Die Daten der Nachtschlafparameter sind in Tabelle 3.10 im Vergleich aufgelistet.

Tabelle 3.10: Vergleich objektiver und subjektiver Nachtschlafparameter

Nachtschlafparameter	EEG (MW)	Schlaftagebuch (MW)	p-Wert (Mann-Whitney-Test)	Z-Wert
Gesamtschlafzeit (h)	6,28	6,36	0,73	-0,35
Einschlaflatenz (h)	0,51	0,22	0,006*	-2,76
Wachphasen (n/Nacht)	25	1,84	< 0,001*	-4,51
Nächtliche Wachzeit (h)	1,82	0,67	0,001*	-3,45

Legende: MW = Mittelwert, * = signifikant

3.7. Nachtschlaf-EEG versus Tages-EEG

Nachdem Tages-EEG und Schlaf-EEG separat voneinander auf Unterschiede, bzw. Gemeinsamkeiten zwischen der Fall- und Kontrollgruppe analysiert wurden, stellte sich als weitere Frage, ob und inwiefern ein Zusammenhang zwischen Mikroschlaf bzw. längerem Schlaf tagsüber und den Parametern des Schlaf-EEGs besteht. Auch hierfür wurden die Daten beider Gruppen zusammengeführt.

Das Auftreten von Mikroschlaf nachmittags und vormittags war nicht miteinander korreliert ($p = 0,43$; $r = 0,235$). Aus diesem Grund wurde eine isolierte Berechnung durch a) Korrelation zwischen Mikroschlaf nachmittags (vor Schlaf-EEG) und Schlaf-

EEG-Parametern und b) Korrelation zwischen Mikroschlaf vormittags (nach Schlaf-EEG) und Schlaf-EEG-Parametern vorgenommen.

Die Korrelationsdaten zwischen MS und den Parametern des Schlaf-EEGs zeigt Tabelle 3.11.

Tabelle 3.11: Korrelationen zwischen Mikroschlaf und Parametern des Schlaf-EEGs

MS-Zeiträume		SPT		TST		TST/ SPT in Prozent	
		r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Nachmittags	MS (n)	-0,736	0,003*	-0,792	0,001*	-0,749	0,002*
	MS (min)	-0,512	0,061	-0,462	0,096	-0,446	0,110
Vormittags	MS (n)	-0,153	0,617	-0,312	0,299	-0,251	0,409
	MS (min)	-0,119	0,699	-0,266	0,380	-0,196	0,520

MS-Zeiträume		Wachphasen		Stadium 2 (min)		Stage Shifts	
		r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Nachmittags	MS (n)	-0,217	0,457	-0,769	0,001*	-0,018	0,952
	MS (min)	-0,488	0,076	-0,675	0,008*	-0,270	0,350
Vormittags	MS (n)	0,216	0,478	-0,234	0,442	0,563	0,045*
	MS (min)	0,237	0,436	-0,196	0,520	0,581	0,037*

Legende: SPT = Sleep Period Time, TST = Total Sleep Time, TST/SPT = Schlafeffizienz, r-Wert = Korrelationskoeffizient, MS = Mikroschlaf, * = signifikant

3.7.1. Nachtschlaf-EEG versus Schlafereignisse nachmittags

Mikroschlaf, der nachmittags, also vor dem Nachtschlaf, auftrat, korrelierte vor allem negativ mit der Schlafkontinuität. Je mehr MS-Episoden (n) vorkamen und je länger die kumulierte MS-Zeit (min) war, desto kürzer dauerte die Schlafzeit, desto schlechter war die Schlafeffizienz und desto mehr Wachphasen (min und Prozent) traten auf.

Auch mit der Schlafarchitektur stand der Mikroschlaf nachmittags in Beziehung. Je mehr MS-Episoden (n) ($p = 0,001/ 0,017$; $r = -0,769/ -0,626$) auftraten bzw. je länger die kumulierte MS-Zeit (min) ($p = 0,008/ 0,004$; $r = -0,675/ -0,717$) dauerte, desto signifikant weniger trat Stadium 2 (min/ Prozent) auf. Und je mehr MS-Episoden (n)

auftraten, desto kürzer war die Gesamtzeit des REM-Schlafs (min) ($p = 0,048$; $r = -0,537$) (Daten nicht in Tabelle 3.11 gezeigt.).

Ähnlich wie der Mikroschlaf korrelierte der Gesamtschlaf nachmittags negativ mit der Schlafkontinuität. Je länger die kumulierte Gesamtschlafzeit währte, desto schlechter war die Schlafeffizienz ($p = 0,072$; $r = -0,495$), desto kürzer war die Schlafzeit/ SPT ($p = 0,035$; $r = -0,565$) und desto mehr Wachphasen (Prozent) ($p = 0,072$; $r = 0,495$) traten auf.

3.7.2. Nachtschlaf-EEG versus Schlafereignisse vormittags

Mikroschlaf, der vormittags, also nach dem Nachtschlaf, auftrat, zeigte keinen Bezug zur Schlafkontinuität, jedoch zur Stabilität des Schlafs. Denn je mehr Stage Shifts (Stadienwechsel) nachts auftraten, d.h. je instabiler der Schlaf war, desto mehr MS-Episoden traten vormittags auf ($p = 0,045$; $r = 0,563$) und desto länger dauerte die kumulierte MS-Zeit ($p = 0,037$; $r = 0,581$). Zudem korrelierte MS vormittags mit der Schlafarchitektur. Je mehr Stadium 3 (min/ Prozent) ($p = 0,04/ 0,02$; $r = 0,571/ 0,618$) und je weniger REM-Schlaf (min/ Prozent) ($p = 0,09/ 0,07$; $r = -0,485/ -0,521$) in der Nacht vorkamen, desto mehr MS-Episoden (n) traten am Vormittag auf (Daten nicht in Tabelle 3.11 gezeigt.).

Auch vormittags waren Mikroschlaf separat und zusammengenommen mit längerem Schlaf zum Gesamttagschlaf mit den Parametern des Nacht-EEGs ähnlich korreliert. Je weniger REM-Schlaf (min/ Prozent) ($p = 0,07/ 0,03$; $r = -0,512/ -0,606$) und je mehr Stage Shifts ($p = 0,04$; $r = 0,564$) nachts vorkamen, desto mehr Gesamtschlaf trat am nächsten Vormittag auf.

3.8. Test zur Aufmerksamkeitsprüfung

Auch bei der Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung und Vigilanz durch eine computergestützte Testbatterie ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe, wobei insgesamt die Fallgruppe in den jeweiligen Tests schlechter abschnitt.

3.8.1. Alertness -Test

Die Alertness ist aufgeteilt in die Alertness ohne Ton, als ein Test für die einfache Reaktionszeit, und in die Alertness mit Ton, als ein Test für die Reaktionszeit auf einen zuvor angekündigten Reiz. Bei der Alertness ohne Ton reagierten die Probanden der Kontrollgruppe signifikant schneller als die der Fallgruppe ($p = 0,01$). Des Weiteren variierten die Reaktionszeiten der Versuchseinheiten (= Tastendruck bei Auftreten des Kreuzes) eines einzelnen Probanden in der Fallgruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe ($p = 0,02$). Bei der Alertness mit Ton reagierten die Teilnehmer der Kontrollgruppe ebenfalls, wenn auch nicht signifikant schneller, als die der Experimentalgruppe ($p = n.s.$). Auch bei diesem Test variierten die Reaktionszeiten der Versuchseinheiten eines einzelnen Probanden in der Fallgruppe stärker als in der Kontrollgruppe ($p = n.s.$).

In Tabelle 3.12 sind die Ergebnisse des Alertness-Test dargestellt.

Tabelle 3.12: Alertness-Test

Gruppe		Mediane von Alertness ohne Ton (ms)	SA von Alertness ohne Ton (ms)	Mediane von Alertness mit Ton (ms)	SA von Alertness mit Ton (ms)
Fallgruppe A	MW	392,93	109,81	326,86	117,35
	SA	84,61	61,02	78,81	129,51
Kontrollgruppe B	MW	251,21	34,36	242,86	57,55
	SA	59,16	22,52	49,31	36,93
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,01*	0,02*	0,11	0,23
Z-Wert		-2,49	-2,36	-1,60	-1,21

Legende: MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, ms = Millisekunde

3.8.2. Aufmerksamkeitstest

Der Aufmerksamkeitstest ist aufgeteilt in den Untertest der einfachen Aufmerksamkeit und den der geteilten Aufmerksamkeit. Beim Test der einfachen Aufmerksamkeit (Tastendruck bei Auftreten von einem Quadrat aus vier Kreuzen) wurden fast gleich viele Reaktionen innerhalb der beiden Gruppen ausgelassen ($p = n.s.$), während jedoch signifikant weniger Fehler in der Kontrollgruppe auftraten ($p = 0,03$). Beim komplexeren Test der geteilten Aufmerksamkeit zeigte sich ebenfalls diese Tendenz, wenn auch nicht signifikant. Hierbei ließen die Probanden der Experimentalgruppe häufiger Reaktionen aus und zeigten auch häufiger Fehlreaktionen als in der Kontrollgruppe ($p = n.s.$). Tabelle 3.13 zeigt die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests.

Tabelle 3.13: Aufmerksamkeits-Test

Gruppe		Einfache Aufmerksamkeit		Geteilte Aufmerksamkeit	
		Auslasser	Fehlreaktionen	Auslasser	Fehlreaktionen
Fallgruppe A	MW	1,86	3,14	5,00	4,71
	SA	1,46	5,31	4,76	5,82
Kontrollgruppe B	MW	1,57	0,29	2,71	1,00
	SA	1,27	0,49	1,98	1,16
p-Wert (Mann-Whitney-Test)		0,79	0,03*	0,27	0,15
Z-Wert		-0,27	-2,22	-1,11	-1,45

Legende: MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, Auslasser: Auslassen einer Reaktion

3.8.3. Test zum Arbeitsgedächtnis

Im Test zum Arbeitsgedächtnis mit einstelligen und auch zweistelligen Ziffern ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. So zeigten sich in beiden Gruppen jeweils gleich viele Auslasser und Fehlreaktionen (Daten nicht dargestellt.) ($p = n.s.$).

3.9. Mikroschlaf und Aufmerksamkeit

Nachdem die Schlafereignisse tagsüber und die Aufmerksamkeitsleistung isoliert voneinander auf Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zwischen der Fall- und

Kontrollgruppe analysiert wurden, stellte sich als weitere Frage, ob und inwiefern ein Zusammenhang zwischen Mikroschlaf separat bzw. gemeinsam mit längerem Schlaf als Gesamttagschlaf und den Aufmerksamkeitstests besteht. Hierfür wurden die Daten beider Gruppen zusammengeführt. Da die Aufmerksamkeitstests am Nachmittag durchgeführt wurden, wird hier nur die Beziehung zu den Schlafereignissen am Nachmittag dargestellt.

Je mehr kumulierte Mikroschlafzeit und je häufiger Mikroschlaf nachmittags auftrat, desto länger dauerte die Reaktionszeit im Alertness-Test mit Ton. Gleichsam verhielt es sich mit Mikroschlaf und längerem Schlaf zusammengenommen. Je mehr kumulierte Schlafzeit tagsüber auftrat, desto länger dauerte die Reaktionszeit im Alertness-Test mit Ton.

Den Zusammenhang zwischen den Schlafereignissen nachmittags und dem Alertness-Test mit Ton zeigt Tabelle 3.14.

Tabelle 3.14: Korrelationen zwischen Schlafereignissen am Nachmittag und der Reaktionszeit im Alertness-Test

Schlafereignisse nachmittags		Alertness mit Ton: Median	
		r-Wert	p-Wert
MS	(n)	0,676	0,008*
	(min)	0,490	0,075
MS + längerer Schlaf	(min)	0,565	0,035

Legende: MS = Mikroschlaf, r-Wert = Korrelationskoeffizient, * = signifikant

Es bestand keine Beziehung zwischen den Schlafereignissen am Nachmittag und den Aufmerksamkeitsprüfungen Alertness ohne Ton, einfache und geteilte Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (Daten nicht gezeigt.) ($p = n.s.$).

Kapitel 4

Diskussion

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die vorliegende Arbeit entspricht einer Fall-Kontroll-Studie, in der eine Gruppe von Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken in der Anamnese für 24 bis 48 Stunden mit Hilfe von Schlaf-EEG sowie Fragebogen und Computertests untersucht wurde. Das Hauptziel beinhaltete, Schlafattacken objektiv mittels Schlaf-EEG darzustellen und phänomenologisch zu beschreiben. Zudem sollten die Zusammenhänge zwischen „plötzlichem Einschlafen“ und Mikroschlaf, Tagesmüdigkeit, der Qualität des Nachtschlafs und der Aufmerksamkeitsleistung untersucht werden.

4.1.1. Schlafattacken

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Schlafattacken im EEG relativ kurzen Intrusionen von NREM-Stadium 1 und 2 in den Wachzustand entsprechen und objektiv nicht von Mikroschlaf oder längerem Tagesschlaf unterschieden werden können. Mikroschlaf trat bei Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken oder subjektive Tageschläfrigkeit in der Anamnese auf und wurde zum überwiegenden Teil nicht von den Patienten als Einschlafereignis wahrgenommen.

4.1.2. Zeichen der Tagesmüdigkeit

In den meisten Fällen zeigten sich im Schlaf-EEG bereits vor dem Auftreten bzw. der Wahrnehmung von Schlafattacken Schläfrigkeit, Mikroschlaf oder längerer Schlaf. Zudem boten die Patienten, die „plötzliches Einschlafen“ in der Anamnese angaben, signifikant mehr kumulierten, also über die Wachzeit aufsummierten, Mikroschlaf als die Patienten ohne SOS in der Anamnese.

Die Patienten, die „plötzliches Einschlafen“ in der Anamnese angaben, zeigten in der Epworth-Sleepiness-Scale signifikant erhöhte Werte für Tagesmüdigkeit.

4.1.3. Gestörter Nachtschlaf

In dem von den Patienten geführten Schlaftagebuch konnte kein signifikanter Unterschied in der Qualität oder Quantität des Nachtschlafs zwischen Patienten mit oder ohne „plötzlichem Einschlafen“ in der Anamnese nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich mit Hilfe des EEGs ein Zusammenhang zwischen gestörtem Nachtschlaf und dem Vorkommen von Mikroschlaf. Je mehr und insgesamt längere Mikroschlaf-Episoden vor dem Nachtschlaf auftraten, desto kürzer war die nächtliche Schlafzeit, desto schlechter war die Schlafeffizienz und desto mehr Wachphasen traten auf. Mikroschlaf, der nach dem Nachtschlaf auftrat, zeigte einen Bezug zur Stabilität des Schlafs. Je mehr Stadienwechsel (Stage Shifts) nachts während des Schlafs auftraten, desto mehr und insgesamt längere Mikroschlaf-Episoden ließen sich vormittags nachweisen.

4.1.4. Beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistung

Patienten mit „plötzlichem Einschlafen“ in der Anamnese zeigten im Test zum Arbeitsgedächtnis kein, jedoch in den Tests zur Reaktionszeit und der einfachen Aufmerksamkeit ein signifikantes Defizit im Vergleich zu Patienten ohne „plötzliches Einschlafen“ in der Anamnese.

Zusätzlich gab es einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Mikroschlaf und den Aufmerksamkeitsstests. Je mehr kumulierte Mikroschlafzeit und je häufiger Mikroschlaf auftrat, desto länger dauerte die Reaktionszeit auf einen zuvor angekündigten Reiz.

4.2. Bedeutung für die Wissenschaft

Bei Parkinson-Patienten ist Tagesmüdigkeit ein weit verbreitetes Phänomen (Ondo 2001; Rye 2002; Tandberg 1999). Das Auftreten von Exzessiver Tagesmüdigkeit (EDS) variiert beim Parkinson-Syndrom mit 15,5 bis 51 Prozent stark und ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (Hobson 2002; Ondo 2001; Tandberg 1999). Auch die Prävalenz des „plötzlichen Einschlafens“ zeigt mit 3,1 Prozent (ausschließlich Schlafattacken) (Paus 2003) bis zu 43 Prozent („plötzliches Einschlafen“ insgesamt) (Körner 2004) der Parkinson-Patienten eine große Vorkommensbreite und belegt, die Häufigkeit dieser Einschlafereignisse.

Nachdem die Arbeitsgruppe um Frucht 1999 durch die Erstbeschreibung von Schlafattacken erstmals die wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf „plötzliches Einschlafen“ während des Tages bei Parkinson-Patienten gelenkt hatte (Frucht 1999), folgten Studien, die sich mit der Häufigkeit, den möglichen Ursachen, der Phänomenologie, der Voraussagbarkeit und mit der Prävention des „plötzlichen Einschlafens“ beschäftigten. Die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Daten entstanden jedoch überwiegend durch isolierte Betrachtung der Parkinson-Patienten, die unter „plötzlichem Einschlafen“ litten. Die Arbeitsgruppe um Tan führte eine erste kontrollierte Studie durch, in der die Tagesmüdigkeit von Parkinson-Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen wurde (Tan 2002). Hier wiesen 19,9 Prozent der Parkinson-Patienten und nur 9,8 Prozent der Kontrollen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf. Auch die Prävalenz von Schlafattacken zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollen in Parkinson-Patienten etwa siebenmal höher. Daraufhin wurden auch in anderen Studien Vergleiche im Schlafverhalten zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen gezogen (Brodsky 2003; Ferreira 2006). Um jedoch die Merkmale der Patienten herauszufiltern, die mit der erhöhten Tagesmüdigkeit oder dem Auftreten von „plötzlichem Einschlafen“ und nicht allein mit der Erkrankung zusammenhängen, müssen Parkinson-Patienten mit und ohne diese Schlafereignisse miteinander verglichen werden.

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Fall-Kontroll-Studien, in der Parkinson-Patienten mit „plötzlichem Einschlafen“ den Parkinson-Patienten ohne „plötzliches Einschlafen“ gegenübergestellt und die Kontrollen unter strengen Matching-Kriterien dem jeweiligen Fall zugeordnet wurde. Das Matching ermöglicht Störfaktoren, wie z.B. das Patientenalter auf die Schlafarchitektur (Hirshkowitz 1992) oder die L-Dopa-Dosis auf die nächtliche Schlaflänge (Monti 1988), zu eliminieren.

4.2.1. Das Tages-EEG

4.2.1.1. „Plötzliches Einschlafen“

Messmethoden

Die vorliegende Studie zeigt, dass die von den Patienten als SOS markierten EEG-Abschnitte den Kriterien von Mikroschlaf-Episoden oder längerem Schlaf entsprechen und hiervon in der Schlaf-EEG-Aufzeichnung nicht abgegrenzt oder unterschieden werden können. Da Schlafereignisse wie der Mikroschlaf in der Schlaf-Medizin ein

bekanntes Phänomen darstellen (AASM 2001; Hemmeter 1998; Morewitz 1988) und die Aufzeichnung der Schlafattacken entweder Mikroschlaf oder längeren Schlaf zeigten, sprechen diese Daten gegen die in der Literatur geführte Diskussion, ob es sich beim SOS um eine neuartige medizinische Entität handeln könnte (Kap. 1.5.1., Kap. 1.5.5.). Jedoch ist als neue Erkenntnis hervorzuheben, dass „plötzliches Einschlafen“, insbesondere die hier untersuchten Schlafattacken, nicht allein objektiv mit Hilfe elektrophysiologischer Aufzeichnung erfasst werden kann. Denn bei SOS handelt es sich um ein Ereignis, das objektiv nicht von unbewusst auftretendem Mikroschlaf zu unterscheiden ist, sondern sich nur durch die subjektive Wahrnehmung von den unbemerkten Schlafphänomenen unterscheidet.

Auch zur Beurteilung anderer Schlaf-bezogener Ereignisse müssen sowohl objektive als auch subjektive Messung ergänzend herangezogen werden. Dies zeigt sich bei der Erfassung exzessiver Tagesmüdigkeit, die objektiv durch den MSLT und subjektiv durch die Einschätzung der Schläfrigkeit in der ESS beurteilt wird. Nur beide Tests gemeinsam spiegeln der Wirklichkeit am nächsten den Grad der Tagesmüdigkeit wider (Benbadis 1999).

Aufgrund dieser Überlegungen stellt sich die Frage, wie Schlafattacken z.B. durch subjektive Messverfahren erfasst werden können. Die ESS misst die Einschlafwahrscheinlichkeit in acht verschiedenen Situationen. Schlafattacken werden somit von der ESS gemessen. Jedoch ist dieser Test hierfür nicht spezifisch, sondern zeigt auch hohe Werte bei reiner Tagesmüdigkeit ohne imperative Einschlafereignisse. Tagesmüdigkeit wird bei einem ESS-Wert von über 10 Punkten als exzessive Tagesmüdigkeit gewertet (Roth 2003; Tan 2002). Da es bei der Aufdeckung von Schlafattacken in erster Linie nicht um die Abstufung eines Schweregrades geht, können Schlafattacken als subjektives Ereignis mit der dichotomen Frage „Treten bei Ihnen Schlafattacken auf?“ erkannt werden. Um jedoch Schlafattacken voraussagen zu können, müssen andere Parameter, die der Schlafattacke vorausgehen bzw. mit ihr assoziiert sind, zur Hilfe genommen werden.

Ursachen

In der vorliegenden Studie konnte Mikroschlaf und längerer Schlaf in der Fall-, aber auch in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Von den Patienten mit „plötzlichem Einschlafen“ in der Anamnese wurde der Marker insgesamt zu achtzehn Zeitpunkten gedrückt, während in der Kontrollgruppe der Marker nie betätigt wurde. Es wurde also nur ein geringer Teil der objektiv erfassten Schlafereignisse am Tage -und nur von

Patienten der Fallgruppe- als Schlafattacke subjektiv registriert. Demnach stellt sich die Frage, welche Voraussetzungen zu dieser Wahrnehmung führen.

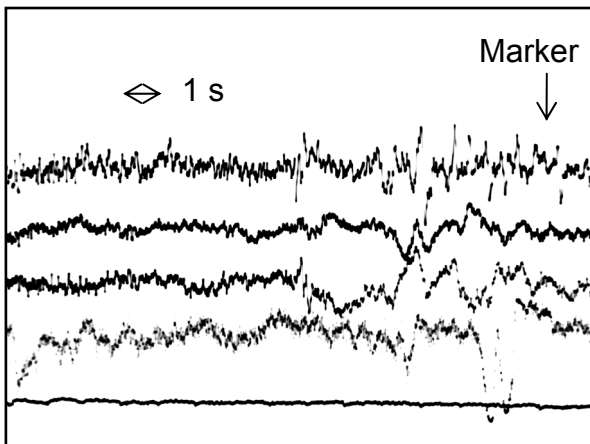


Abb. 4.1 Polysomnographischer Ausschnitt einer MS-Episode mit Eventmarker (= Schlafattacke)

Eine mögliche Erklärung lässt sich in einem Bericht der Arbeitsgruppe um Merino-Andreu (2003) finden. In dieser Studie wird dargestellt, dass Parkinson-Patienten mit Tagesmüdigkeit keine Einschlafepisoden bemerken, weil sie schon an Tagesmüdigkeit gewöhnt sind (Merino-Andreu 2003). Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass Patienten ohne Tagesmüdigkeit Schlafattacken als solche wahrnehmen können. Sollte sich das bewahrheiten, muss der in der Wissenschaft postulierte Behauptung, dass der plötzliche Charakter von Schlafattacken durch nicht bemerkte Tagesmüdigkeit entsteht, kritisch nachgegangen werden. Gegen diese These spricht jedoch der in der vorliegenden und in anderen Studien erbrachte Nachweis von erhöhter Tagesmüdigkeit bei Patienten mit Schlafattacken im Gegensatz zu denen der Kontrollgruppe. Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und SOS wird in Kapitel 4.2.1.2. noch ausführlich eingegangen.

Eine andere Erklärung dafür, warum manche Schlafphänomene tagsüber als Schlafattacke wahrgenommen werden, könnte in der unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung von Schlafereignissen, sowohl von Mikroschlaf als auch längerem Schlaf, liegen. In der vorliegenden Arbeit war Tagesmüdigkeit in den Einschlusskriterien der Fallgruppe zugelassen. Dementsprechend boten die Patienten mit SOS in der Anamnese während der gesamten EEG-Aufnahme signifikant mehr kumulierten, also über die Wachzeit aufsummierten, Mikroschlaf als die Patienten der Kontrollgruppe.

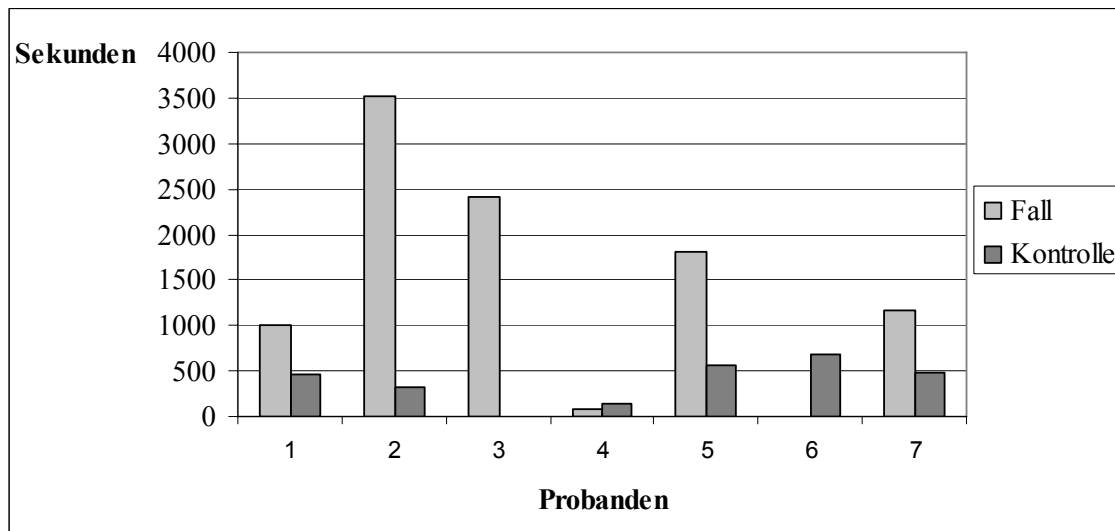


Abb. 4.2: Mikroschlaf (in Sekunden) im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollpatienten (Fallpatient 6 wurde nicht in der Abbildung berücksichtigt, da die Ableitung nicht ausgewertet werden konnte.)

Bei der Erfassung der Häufigkeit von Mikroschlaf-Episoden lagen ebenfalls höhere Werte in der Experimentalgruppe als in der Kontrollgruppe vor. Auch im Vergleich der Gesamtschlafzeit tagsüber schnitt die Fallgruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit deutlich mehr kumulativer Schlafzeit ab. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgernd steigt möglicherweise mit zunehmender Häufigkeit der Schlaf-Episoden tagsüber auch die Wahrscheinlichkeit, dass einige davon als Schlafattacke wahrgenommen werden. Zwei weitere Studien, in denen Mikroschlaf im Zusammenhang mit Schlafattacken erwähnt wird, unterstützen diese These. So beschreibt die Arbeitsgruppe um Manni, dass bei 57 Prozent der Patienten mit Schlafattacken gegenüber nur bei 33 Prozent ohne Schlafattacken Mikroschlaf auftritt (Manni 2004). Pacchetti et al., die von drei Patienten mit Schlafattacken berichten, finden ausschließlich bei dem Patienten mit den häufigsten Auftreten von Schlafattacken auch Mikroschlaf-Episoden (Pacchetti 2003).

Qualität

Laut einer eigenen letzten Literaturrecherche im März 2007 wurden bisher in fünf Publikationen SOS in Fallberichten polysomnographisch dargestellt (Kap. 1.5.2.). In vier der Studien entsprach „plötzliches Einschlafen“ im EEG Non-REM-Schlaf (Manni 2004; Pacchetti 2003; Romigi 2005; Tracik 2001). In einer Studie wurde bei einem Patienten vier Mal während SOS REM-Schlaf aufgezeichnet (Ulivelli 2002). Die dort beschriebenen Schlafattacken unterscheiden sich jedoch nicht nur anhand der Qualität, sondern auch anhand der Länge der Einschlafepisoden. Im Gegensatz zu den vorgenannten Studien, soweit angegeben, und unserer eigenen Untersuchung, in denen

Schlafattacken mit bis zu maximal 19 Minuten aufgezeichnet wurden, handelt es sich bei den SOS-Episoden aus der Studie um Ulivelli mit einer Dauer von bis zu über vier Stunden um länger währende Schlafereignisse. Tabelle 4.1 zeigt die Studien mit polysomnographischer Untersuchung von Schlafattacken im Vergleich.

Tabelle 4.1: Polysomnographische Aufzeichnungen von Schlafattacken im Vergleich

Studie	Anzahl der Patienten mit dokumentierten SA	Parkinson-Medikation	Anzahl der SA pro Patient	Länge der SA (in Minuten)	Qualität der SA
eigene Studie	3	Ropinirol + Amantadin + Selegilin	5	0,7 bis 19	Non-REM 1-2
		L-Dopa + Cabergolin	1	8	
		L-Dopa + Cabergolin	6	1,5 bis 15	
Manni 2004	2	k.A.	1	k.A.	Non-REM 2
			2		
Pacchetti 2003	3	L-Dopa + Ropinirol/ L-Dopa + Pramipexol	4	k.A.	Non-REM 2-3
			1		
			2		
Romigi 2005	1	L-Dopa + Pramipexol	2	k.A.	Non-REM 2
		L-Dopa/ L-Dopa + Cabergolin	0/0	-/-	-/-
Tracik 2001	1	L-Dopa + Cabergolin + Entacapon + Budipin	2	2,5 und 4	Non-REM 2
Ulivelli 2002	1	L-Dopa + Pergolid	4	ca. 40 bis 270	REM-Schlaf
		L-Dopa	0	-	-

Legende: k.A. = keine Angaben, SA = Schlafattacken

In der Literatur liegen somit zwei eindeutig von einander zu unterscheidende polysomnographische Phänomene vor, die beide klinisch als Schlafattacken beschrieben wurden. Es könnte sich hierbei also um zwei Subgruppen von Schlafereignissen am Tage handeln. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass der überwiegende Teil der SOS Non-REM-Schlaf entspricht, da zusammengenommen mit unseren Daten bei insgesamt zehn Patienten Non-REM-Schlaf und nur bei einem einzigen Patienten REM-Schlaf als Korrelat für Schlafattacken nachgewiesen worden sind.

Die von der Arbeitsgruppe um Rye beschriebene Narkolepsie-ähnliche Subgruppe des Morbus Parkinson (Kap. 1.5.2.) ist durch SOREM-Episoden am Tage und durch eine höhere Schlafeffizienz in der Nacht gekennzeichnet (Rye 2000). In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der Nacht-Schlaf-Parameter gefunden werden (Kap. 3.5.). Zudem zeigte sich in keiner Schlaf-EEG-Ableitung eine SOREM-Episode zu Beginn des Nachtschlafs, was als Kriterium für eine Narkolepsie gilt. Zusammengenommen mit der Charakterisierung von Schlafattacken als Non-REM-Schlaf sprechen unsere Daten dafür, dass der überwiegende Teil der SOS nicht mit den im MSLT nachgewiesenen Einschlafereignissen der Narkolepsie-ähnlichen Subgruppe der Parkinson-Patienten übereinstimmen. Möglicherweise entsprechen dagegen die von Ulivelli aufgezeichneten Schlafattacken den Einschlafphänomenen dieser Subgruppe.

Insgesamt ist anzumerken, dass die Studien, die sich bisher mit dem Aufzeichnen von Schlafattacken befasst haben, nur mit geringen Patientenzahlen durchgeführt wurden. Es sollten weitere Untersuchungen mit größeren Fall- und Kontrollgruppen folgen, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen.

4.2.1.2 „Plötzliches Einschlafen“ und Tagesmüdigkeit

Seit der Veröffentlichung der ersten Publikationen über Schlafattacken bei Patienten mit Morbus Parkinson im Jahre 1999 werden in der Literatur Schlafereignisse am Tage mit plötzlichem oder allmählichem Eintritt und mit oder ohne vorhergehende, warnende Symptome unterschiedlich beschrieben. Unter anderen besteht die These, dass „plötzliches Einschlafen“ eine Folge von Tagesmüdigkeit ist, die im Fall von Schlafattacken nicht wahrgenommen wird.

Diese These unterstützend zeigten sich in der vorliegenden Arbeit vermehrte Anzeichen von Schläfrigkeit bei Patienten mit Schlafattacken in der Anamnese im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Erklärung hierfür findet sich in der Wahl der Einschlusskriterien,

nach denen keine Kontrollpatienten mit starker Tagesmüdigkeit in die Studie aufgenommen wurden. Die Annahme eines Zusammenhangs zwischen Schläfrigkeit und dem Auftreten von Schlafattacken wird jedoch auch durch andere Studien unterstützt, die diesen Zusammenhang nachwiesen (Hobson 2002; Meindorfner 2005; Tan 2002).

Wir fanden bei Parkinson-Patienten mit „plötzlichem Einschlafen“ in der Anamnese im Vergleich zu den Kontrollen einen signifikant höheren ESS-Punktwert. Ähnlich beobachtete die Arbeitsgruppe um Tan, dass ein ESS-Punktwert größer als 10 prädiktiv für Schlafattacken bei Morbus Parkinson ist (Tan 2002). In anderen Studien sagte ein ESS-Wert über 7 mit einer Spezifität von 50 Prozent 75 Prozent (Hobson 2002) bzw. mit einer Spezifität von 51 Prozent 88 Prozent der Schlafepisoden am Steuer voraus (Meindorfner 2005) (Kap. 4.2.4.).

Ein weiteres Merkmal für erhöhte Tagesmüdigkeit stellt das in der Fallgruppe signifikant vermehrte Auftreten von Mikroschlaf verglichen mit den Kontrollen dar ($p = 0,03$) (Kap. 4.2.1.1.). Während ein Zusammenhang zwischen EDS und Mikroschlaf bereits von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden konnte (Priest 2001; Tirunahari 2003), stellt laut einer eigenen letzten Literaturrecherche im März 2007 die vorliegende Untersuchung die einzige Studie dar, in der Mikroschlaf systematisch über 24 Stunden erfasst und der Zusammenhang zwischen Mikroschlaf und „plötzlichem Einschlafen“ bei Morbus Parkinson systematisch analysiert wurde.

Auch die Ergebnisse der Tests zur Aufmerksamkeitsprüfung sprechen für eine erhöhte Tagesmüdigkeit bei den Patienten mit Schlafattacken in der Anamnese. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigen eine signifikant schnellere einfache Reaktionszeit ($p = 0,01$) und machen signifikant weniger Fehler im Test zur einfachen Aufmerksamkeit ($p = 0,03$) im Vergleich zu den Patienten der Fallgruppe (Kap. 4.2.1.3.).

Die Daten der subjektiven (ESS) und objektiven Messung der Tagesschläfrigkeit wie auch der Evaluation der Aufmerksamkeitsfunktionen in der vorliegenden Studie unterstützen somit die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und SOS besteht.

Es stellt sich nun weiter die Frage nach der Qualität des Zusammenhangs. Wird „plötzliches Einschlafen“ im Allgemeinen durch erhöhte Tagesmüdigkeit, die wiederum gehäuft bei Parkinson-Patienten auftritt, verursacht und tritt also nur dann auf, wenn Tagesschläfrigkeit vorliegt? Oder wird SOS, wie auch EDS durch die Parkinson-Krankheit oder deren Medikation selbst hervorgerufen und kann demnach auch separat von Tagesmüdigkeit auftreten?

Physiologisch tritt Schlaf nicht ohne Warnung ein (Reyner 1998) und auch von keinem Medikament ist bekannt, dass es Schlafepisoden ohne vorhergehende Anzeichen hervorruft (Olanow 2000). Bei Normalpersonen wird vielmehr ein allmählicher Übergang aus dem Wach- zum Schlafzustand, welcher durch das Einsetzen langsamer Augenbewegungen, eine Reduktion des Muskeltonus und eine abnehmende Reaktion auf Umweltreize charakterisiert ist, angenommen (Carskadon 2000). Auch bei anderen Erkrankungen, die mit Schlafstörungen einhergehen, wie der Narkolepsie oder dem Schlaf-Apnoe-Syndrom, sind Schlafereignisse tagsüber normalerweise mit Tagesmüdigkeit - häufig durch Fragmentation des Nachtschlafs hervorgerufen - assoziiert und werden demnach eher als unbeabsichtigte Schlafepisoden interpretiert (Guilleminault 1994). Schlafepisoden ohne vorher bestehende Tagesmüdigkeit, also Schlafattacken, gelten als ungewöhnlich und es wird davon ausgegangen, dass Tagesmüdigkeit unbewusst vorhanden ist. Der Begriff der Schlafattacken ist also unter der Vorstellung eines völlig abrupten Übergangs vom Wach- zum Schlafzustand nur bedingt mit den üblichen Vorstellungen zur Physiologie bzw. Pathophysiologie des Schlafs in Übereinstimmung zu bringen (Frucht 1999) und findet sich dementsprechend nicht klassifiziert in der American Sleep Disorders Association (ASDA 1997). Auch bei Morbus Parkinson erzeugte die Erstbeschreibung der Schlafattacke als Schlafereignis ohne vorherige Warnung deutliche Kritik (Kap. 1.5.1.) und ließ zahlreiche Publikationen mit anderen Beobachtungen folgen. So postulierten Hauser und Mitarbeiter, dass die meisten Patienten mit der Parkinson-Krankheit vor dem „plötzlichen Einschlafen“ eindeutige Symptome zeigen, die das Ereignis vorhersagen und sich beispielsweise durch tränende Augen, Gähnen und/oder Augenzwinkern äußern, und für das Vorliegen von EDS sprechen (Hauser 2000). Weiter erklärten andere, dass ein plötzlicher Charakter von Schlafattacken nur empfunden wird (Körner 2004; Möller 2002; Olanow 2000; Schapira 2000), da Patienten entweder für eine vorher bestehende Tagesmüdigkeit eine Amnesie aufweisen oder sich an das Vorliegen chronischer Tagesmüdigkeit gewöhnt haben und diese deswegen nicht mehr wahrnehmen (Dement 1997; Dement 1978; Wyatt 1994). Merino-Andreu und Mitarbeiter untersuchten, inwieweit Parkinson-Patienten nach einem Schlafereignis im MSLT als Zeichen für erhöhte Tagesmüdigkeit realisieren, dass sie geschlafen haben, und zeigten, dass sich 38 Prozent von ihnen nicht an vorangegangenen Schlaf erinnerten (Merino-Andreu 2003). Ähnliche Erfahrungen wurden mit Autofahrern gemacht, die am Steuer einschliefen. Die meisten Autofahrer, die einen Unfall durch Einschlafen am Steuer verursachten, behaupten, dass sie keine Warnsignale bezüglich Müdigkeit oder

sogar bevorstehenden Einschlafens wahrnahmen (Lachenmayer 2000). Unter experimentellen Bedingungen konnte jedoch gezeigt werden, dass Autofahrer ungefähr 40 Minuten vor dem Einschlafen am Steuer subjektive Symptome der Müdigkeit bemerkten, die sich zunehmend verstärkten (Reyner 1998). Auch bei depressiven Patienten ließen sich Mikroschlaf-Episoden nachweisen, die unter Schlafentzug noch deutlich zunahmen, ohne dass dies von den Patienten oder dem betreuenden Pflegepersonal wahrgenommen wurde. In den EEG Aufzeichnungen konnte jedoch der langsame Übergang von Schläfrigkeit (Augenrollen, EEG-Verlangsamung) bis zu definitivem kurzen Schlaf (K-Komplexe, Spindeln) abgebildet werden (Hemmeter 1998; Hemmeter 2007).

Diese vorbeschriebenen subjektiven Beobachtungen werden in der vorliegenden Arbeit durch objektive Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und SOS unterstützt. Die durch den Eventmarker von den Patienten markierten Schlafattacken stellten sich elektrophysiologisch als Intrusionen von Schlaf in den Wachzustand dar. Diese Abschnitte im EEG entsprachen den Stadien NREM 1 und 2, also beginnendem Schlaf. Es handelte sich somit nicht um einen abrupten, sondern vielmehr um einen sanften Übergang vom Wachzustand in den Schlaf. Zudem zeigte sich in der überwiegenden Mehrzahl der Schlafattacken bereits direkt vor dem Betätigen des Eventmarkers Schläfrigkeit, Mikroschlaf oder auch definitiver Schlaf im EEG. Dagegen fanden sich in den anderen Studien mit polysomnographischen Aufzeichnungen von SOS keine Anzeichen von Tagesmüdigkeit direkt vor dem Schlafereignis. Trotzdem wird ein Zusammenhang von den Autoren angenommen. Anzumerken ist, dass bei Romigi et al. kein Eventmarker zur Kennzeichnung von Schlafattacken benutzt, sondern die im Nachhinein berichteten Schlafereignisse mit den EEG-Aufzeichnungen in Übereinstimmung gebracht wurden. Auch die Arbeitsgruppe um Ulivelli verzichtete auf einen Marker. Somit konnte in diesen beiden Studien subjektiv nicht klar differenziert werden, wann eine Schlafattacke beginnt. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über den Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafattacken bei den fünf Studien mit polysomnographischen Aufzeichnungen von SOS und der eigenen Arbeit.

Tabelle 4.2: Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafattacken

Studie	Anzahl der SA pro Patient	Polysomnographische Anzeichen von Tagesmüdigkeit direkt vor SA?	ESS-Wert	Schlussfolgerung der Studie: Hängen SA und Tagesmüdigkeit zusammen?	Eventmarker benutzt?
eigene Studie	5	ja	18	ja	ja
	1		17		
	6		15		
Manni 2004	1	nein	k.A.	ja	ja
	2				
Pacchetti 2003	4	nein	9	ja	ja
	1		19		
	2		15		
Romigi 2005	2	nein	11	k.A.	nein
	0/0	-	8/8		
Tracik 2001	2	nein	k.A.	k.A.	ja
Ulivelli 2002	4	k.A.	k.A.	k.A.	nein
	0	-			

Legende: k.A. = keine Angaben, SA = Schlafattacken

Zusammenfassend sprechen die Daten der vorliegenden Arbeit dafür, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen „plötzlichem Einschlafen“ und Tagesmüdigkeit besteht.

Die Existenz von Schlafattacken ohne Tagesschläfrigkeit lässt sich jedoch letztlich nicht ausschließen, da in der Literatur auch ein geringer Anteil Patienten mit Schlafattacken ohne erhöhte ESS-Punktwerte oder andere Anzeichen für Tagesmüdigkeit beschrieben wurde. So konnte in einer Studie von Möller et al. kein Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit - gemessen durch den MSLT - und SOS gefunden werden (Möller 2005c). Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass mit den verschiedenen Messverfahren nur Teilaspekte der Tagesschläfrigkeit erfasst werden, und so z.B. beim MSLT Mikroschlaf nicht ausgewertet wird.

Merino-Andreu fanden, dass Parkinson-Patienten mit Tagesmüdigkeit keine Einschlafepisoden bemerken, weil sie schon an Tagesmüdigkeit gewöhnt sind und sie

unterschätzen (Merino-Andreu 2003). Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass Tagesmüdigkeit die statistische Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mikroschlaf erhöht. Als Schlussfolgerung aus beiden Feststellungen, könnte angenommen werden, dass Parkinson-Patienten, die sich noch nicht an Tagesschläfrigkeit gewöhnt haben, diese Mikroschlaf-Episoden als Schlafattacken wahrnehmen.

Offen bleibt, ob auch die Krankheit Morbus Parkinson selbst oder deren medikamentöse Therapie unabhängig von Tagesschläfrigkeit zu der Genese von Schlafattacken beitragen. Anzumerken ist, dass „plötzliches Einschlafen“ auch bei gesunden Kontrollpersonen auftritt. Brodsky et. al zeigten, dass in einem Fragebogen-Interview 20,8 Prozent der Parkinson-Patienten, aber auch 6 Prozent gesunder Kontrollen SOS am Steuer angeben (Brodsky 2003). In einer weiteren Studie berichteten sogar 32 Prozent der gesunden Kontrollen im Vergleich zu 27 Prozent der Parkinson-Patienten von Schlafattacken. Jedoch traten SOS bei Parkinson-Patienten häufiger pro Person und vermehrt in Situationen auf, in denen Aufmerksamkeit verlangt wurde (Ferreira 2006). Andere mit erhöhter Tagesmüdigkeit assoziierte Erkrankungen, wie das Schlaf-Apnoe-Syndrom, wurden in diesen Veröffentlichungen nicht ausgeschlossen und könnten somit die imperativen Schlafepisoden bei den Kontrollen erklären.

4.2.1.3 Zusammenhang zwischen Schlafereignissen tagsüber und der Aufmerksamkeitsleistung

Ein Untersuchungsgegenstand lag in der Aufmerksamkeitsleistung der Patienten mit Schlafereignissen am Tage. In mehreren Studien wurden bereits erhöhte Tagesmüdigkeit und „plötzliches Einschlafen“ als Ursache für Verkehrsunfälle bei der Parkinson-Krankheit detektiert (Frucht 1999; Meindorfner 2005). Doch wodurch führen Schlafereignisse am Tage zum Verkehrsunfall? Zum Fahren eines Automobils ist eine komplexe Informationsverarbeitung notwendig, die eine Reihe von kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Wachheit, Erinnerung, Koordination und Multitasking voraussetzt (Moller 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich diese Eigenschaften zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken in der Anamnese unterscheiden.

Es stellte sich heraus, dass die Patienten der Kontrollgruppe im Alertness-Test mit und ohne Ton schneller reagieren. Dabei spiegelt der Alertness-Test ohne Ton die tonische Aktivierung und damit das allgemeine Erregungsniveau wider. Der Alertness-Test mit Ton dagegen misst die phasische Aktivierung, d.h. die Fähigkeit, die Grundaktivierung

auf einen kritischen Reiz hin zu erhöhen (Weeß 1998). Zudem unterliefen den Patienten ohne Schlafattacken in der Anamnese weniger Fehler im einfachen Aufmerksamkeitstest. Dieser Test kontrolliert zum einen die Fähigkeit, unter hohem Tempo die Aufmerksamkeit über längere Zeiträume für eine bestimmte Aufgabe aufrecht zu erhalten, und zum anderen die Eigenschaft Störreize, Interferenzen und Ablenkungen „auszublenden“. Unsere Ergebnisse könnten also ein Hinweis dafür sein, dass nicht nur das Schlafereignis an sich, sondern auch eine mit Schlafattacken korrelierte eingeschränkte Aufmerksamkeit zu den Verkehrsunfällen führt.

Des Weiteren fanden wir auch einen Zusammenhang zwischen Mikroschlaf bei Parkinson-Patienten und deren Aufmerksamkeitsleistung. Je häufiger Mikroschlaf nachmittags auftrat, desto signifikant länger dauerte die nachmittags gemessene Reaktionszeit im Alertness-Test mit Ton. Ist diese Fähigkeit reduziert, besteht möglicherweise eine höhere Gefahr, in unerwarteten Verkehrssituationen nicht rechtzeitig reagieren zu können. Diese Auffassung geht mit den Daten der Arbeitsgruppe um Moller einher, die mittels des polysomnographischen Nachweises von Mikroschlaf in Kombination mit einer subjektiven Schläfrigkeitmessung und einer Fahrsimulation das Unfall-Risiko bei gesunden Personen untersuchten (Moller 2006). Es ist jedoch anzumerken, dass das Detektieren von Mikroschlaf wegen des (derzeit noch) hohen Aufwands der Auswertung, die ein visuelles Screening der gesamten EEG-Ableitung während des Tages verlangt, kein geeignetes Screening-Instrument zur Risikoeinschätzung von Schlafepisoden am Steuer darstellt.

4.2.2. Das Nachtschlaf-EEG

Die Ergebnisse der nächtlichen EEG-Aufnahmen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe auf. Jedoch zeigten die Patienten beider Gruppen eine deutliche Schlafkontinuitätsstörung. Im Mittel betrug die Schlafeffizienz Werte zwischen 70 und 80 Prozent, die Wachzeit zwischen 101 und 117 Minuten und die Anzahl der Aufwachphasen lag zwischen 20 und 29. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in den Untersuchungsbedingungen liegen, da die Aufnahmen im Krankenhaus also in einer für die Patienten ungewohnten Umgebung stattfanden und dadurch möglicherweise der Schlaf beeinträchtigt wurde. Die Arbeitsgruppe um Happe jedoch konnte zeigen, dass Parkinson-Patienten durch subjektiven Vergleich mit Hilfe eines Schlaftagebuchs keinen Unterschied der Schlafeffizienz in ihrer häuslichen Umgebung oder während polysomnographischer Aufzeichnungen im Schlaflabor

empfanden. Zudem zeigte sich sowohl in der subjektiven als auch in der objektiven Messung durch die Polysomnographie kein First-Night-Effekt im Vergleich zwischen der ersten und zweiten Nacht im Schlaflabor (Happe 2005). Hinzu kommt, dass die Patienten in der vorliegenden Studie die Nacht nicht im Schlaflabor verbrachten, sondern mit dem tragbaren EEG-System Oxford Medilog in ihrem Klinikbett schlafen konnten, wodurch die Adaptation an die EEG-Ableitung erleichtert werden sollte.

Tabelle 4.3: Nachtschlafparameter im Vergleich

Mittelwerte	Eigene Studie (Fälle und Kontrollen)	Wetter 1999		Shpirer 2006		Happe 2005	
		PD-Patienten	Kontrollen	PD-Patienten	Kontrollen	PD-Patienten	Kontrollen
Alter (Jahre)	65,8	63,7	62,1	67,3	65,2	64,8	65,2
Geschlecht (m/w)	7/7	5/3	4/4	23/23	18/12	6/6	5/5
SPT (Min.)	476,0	414,6	451,0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
TST (Min.)	376,5	308,6	379,2	243,6	297,2	347,9	408,9
Schlafeffizienz (Prozent)	75,6	71,3	82,7	65,1	76,9	71,4	84,6
Einschlaflatenz	30,75	30,5	24,9	k.A.	k.A.	17,1	9,8
Aufwachereignisse (Anzahl/Prozent von SPT)	25/ 24,4	24,6/ 32,9	11,6/ 17,6	k.A.	k.A.	25,1/ k.A.	28,3/ k.A.
Stadium 1 (Min/Prozent von SPT)	38/ 7,9	k.A./ 10,3	k.A./ 9,6	k.A./ 3,0	k.A./ 3,5	40,8/ k.A.	45,7/ k.A.
Stadium 2 (Min/Prozent von SPT)	211,5/ 43,3	k.A./ 42,4	k.A./ 38,9	k.A./ 73,2	k.A./ 67,3	175,0/ k.A.	218,7/ /k.A.
Stadium 3 + 4 (Min/Prozent von SPT)	24,5/ 5,1	k.A./ 3,1	k.A./ 7,9	k.A./ 15,0	k.A./ 11,3	64,3/ k.A.	64,1/ k.A.
REM-Schlaf (Min/Prozent von SPT)	68,0/ 14,3	k.A./ 13,1	k.A./ 12,6	k.A./ 8,2	k.A./ 16,9	67,8/ k.A.	80,5/ k.A.

Legende: SPT = Sleep Period Time (Zeit ab der ersten 30 Sekunden Epoche, in der Schlafstadium 2,3,4 oder REM auftritt, bis zum Erwachen), TST = Total Sleep Time (SPT ohne intermittierende Wachphasen), Schlafeffizienz = TST/SPT, k.A. = keine Angaben

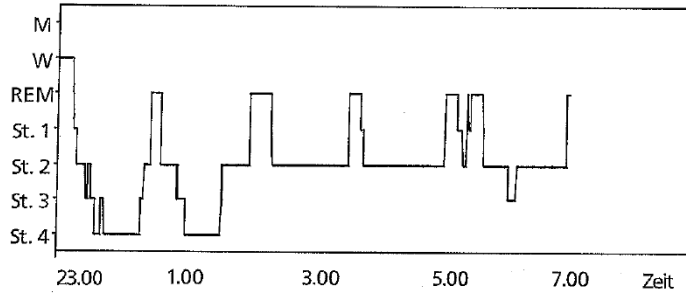
Insgesamt decken sich unsere Daten mit der bisherigen wissenschaftlichen Kenntnis über den gestörten Schlaf von Parkinson-Patienten (Askenasy 1993; Wetter 1999) (Kap. 1.2.4., Kap. 1.3.). Im Vergleich der Nachtschlafparameter zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen zeigen sich jedoch Unterschiede in den bisher veröffentlichten Daten. In Tabelle 4.3 sind die Nachtschlafparameter aus drei Studien unseren eigenen Daten gegenübergestellt.

Auch bezüglich der Schlafarchitektur fand sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied in den relativen Anteilen der NREM- und REM-Schlafstadien zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Im Vergleich zu Referenzdaten gesunder Kontrollen (Kap. 1.2.3.) (Cooper 1994) jedoch wiesen die Parkinson-Patienten unserer Studie im Mittel einen längeren Anteil an NREM 1 mit 7 bis 9 Prozent (normal 2,5 Prozent) und einen kürzeren Anteil an NREM 2 mit 39 bis 47 Prozent (normal 45 bis 55 Prozent), NREM 3 und 4 mit 10 und 11 Prozent (normal 13 bis 23 Prozent) und REM-Schlaf mit 13 bis 15 Prozent (normal 20 bis 25 Prozent) auf. Ähnliche Werte ergaben auch andere Untersuchungen, die eine Reduktion von Tief- (Myslobodsky 1982) bzw. REM-Schlaf (Mouret 1975; Shpirer 2006) bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigten. Dagegen fand sich in einer weiteren Studie wiederum kein signifikanter Unterschied in der Schlafarchitektur von Parkinson-Patienten im Vergleich mit gesunden gleichaltrigen Kontrollen (Wetter 1999). Insgesamt ist zu bedenken, dass sich die meisten Patienten in fortgeschrittenem Alter befanden und beim älteren Menschen physiologisch der Anteil an REM- und Tiefschlafphasen abnimmt (Hirshkowitz 1992).

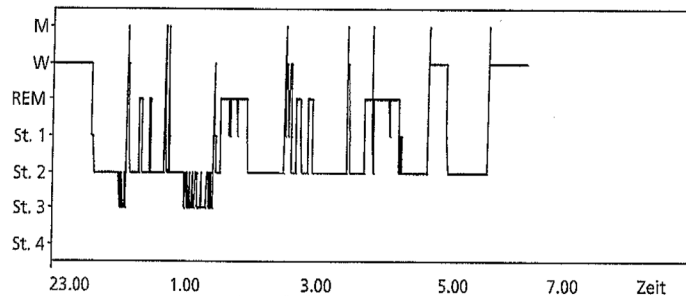
Letztendlich ist es schwierig, eine allgemeingültige Aussage zur Schlafstruktur von Parkinson-Patienten zu treffen, da interindividuell große Unterschiede herrschen. Sicher ist, dass die meisten Patienten einen gestörten Schlaf aufweisen. In der Literatur wird angegeben, dass 74 bis 98 % der Patienten unter Schlafstörungen leiden (Lees 1988; Nausieda 1982). Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig und erfordern weiterführende Untersuchungen. Verantwortlich für die Schlafstörungen beim Morbus Parkinson werden einerseits die Degeneration von Schlafregulationszentren und Dopaminmangel, andererseits die Therapie mit L-Dopa oder anderen Antiparkinson-Medikamenten gemacht. Zudem tragen auch die beeinträchtigte nächtliche Mobilität hervorgerufen durch die typischen Symptome Akinese, Rigor und Tremor und häufig vorkommende Komorbiditäten wie RBD, REM-Schlaf ohne Muskelatonie und Periodic limb movements zu einem gestörten Nachtschlaf bei (Chaudhuri 2003; Poewe 2000) (Kap. 1.3.1.). Solche Komorbiditäten wurden in unserem Patientenkollektiv durch die

Ausschlusskriterien weitgehend ausgeschlossen, was bei der Interpretation der Nachtparameter bedacht werden sollte.

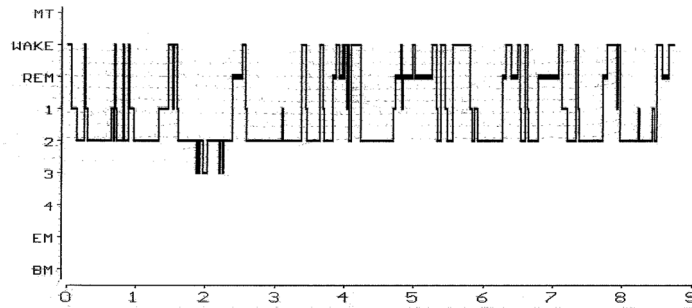
Gesunder junger Mensch



Gesunder alter Mensch



Parkinsonpatient ohne Schlafattacken in der Anamnese



Parkinsonpatient mit Schlafattacken in der Anamnese

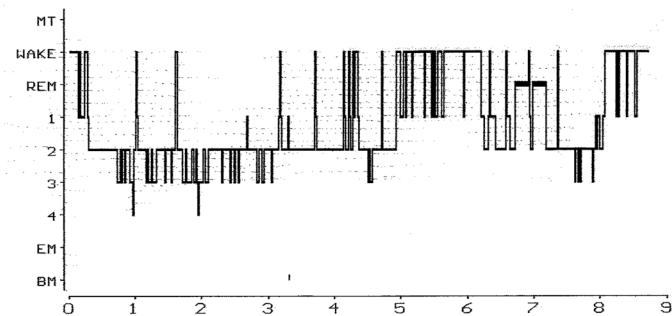


Abb. 4.3 Hypnogramme im Vergleich

Unsere Schlaf-EEG Aufzeichnungen ergaben zwischen den Patienten mit und ohne Schlafattacken in der Anamnese keinen signifikanten Unterschied der Nachtschlaf-Parameter. Somit scheint eine Wahrscheinlichkeits-Vorhersage von Schlafattacken mit Hilfe der nächtlichen Polysomnographie nicht möglich zu sein. Jedoch fanden wir für die Gesamtgruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Qualität und Quantität des Nachtschlafs und dem Vorkommen von Mikroschlaf. Je mehr Mikroschlaf nachmittags auftrat, desto schlechter war die nächtliche Schlafkontinuität mit verkürzter Schlafzeit, schlechter Schlafeffizienz und häufigen Wachphasen. Mikroschlaf vormittags dagegen zeigte keinen Bezug zur Schlafkontinuität, sondern zur Stabilität des Schlafs. Je mehr Stadienwechsel (Stage Shifts) nachts auftraten, desto häufiger trat Mikroschlaf in der EEG-Ableitung während der Wachzeit am folgenden Vormittag auf. Daraus schlussfolgernd ist anzunehmen, dass ein gestörter Nachtschlaf mit gesteigerter Müdigkeit am Tag und dass umgekehrt häufige Schlafepisoden tagsüber mit Schlafstörungen in der Nacht verbunden sind.

Diese Annahme entspricht der im Rahmen des Zwei-Prozess-Modells von Borbely formulierten Vorstellung zur Schlafregulation über den Prozess S, einer Theorienbildung über zwei unterschiedliche Regulationsmechanismen von Schlaf (Prozess S und C) unabhängig von dem „ultradianem“ Non-REM/ REM-Zyklus.

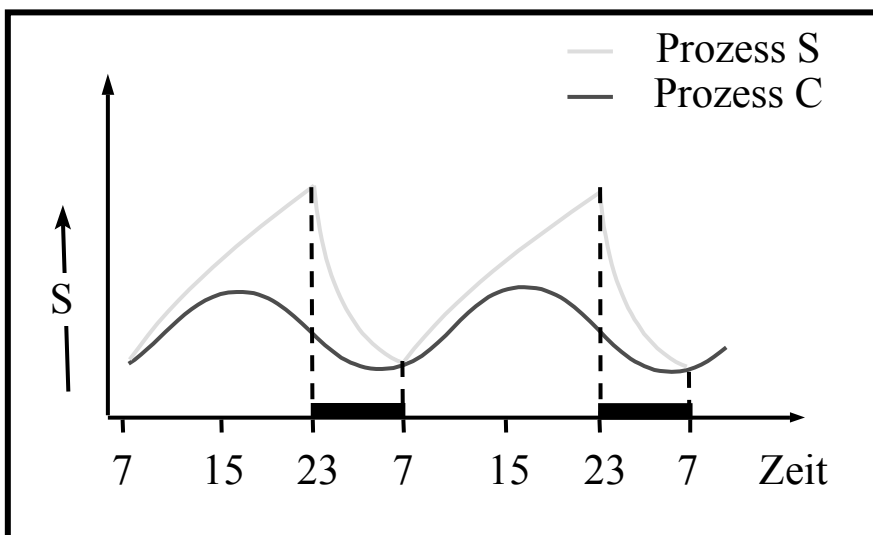


Abb. 4.4: Die Interaktion von Prozess S und C nach dem Zwei-Prozess-Modell von Borbely

Während Prozess C den durch den Wechsel von Licht und Dunkel auf 24 Stunden getriggerten Rhythmus der Nuclei suprachiasmatici beschreibt, bezeichnet S den homöostatischen Prozess, der in erster Linie durch die Dauer der vorhergehenden Wachzeit determiniert ist (Borbely 1982). Wie unsere Daten zeigen, steht der

Mikroschlaf mit der nächtlichen Schlafarchitektur ähnlich in Beziehung. Je mehr MS-Episoden auftreten und je länger die kumulierte MS-Zeit dauert, desto signifikant geringer ist der Anteil des Non-REM-Schlafs, insbesondere von Stadium 2, am Nachtschlaf. Während diese Beobachtung der Non-REM-Homöostase entspricht, widerspricht ihr die Feststellung, dass je mehr Stadium 3 in der Nacht auftritt, auch mehr MS-Episoden am folgenden Vormittag vorkommen. Mehr Stadium 3 in der vorangegangenen Nacht könnte dagegen einen erhöhten Schlafdruck widerspiegeln, der sich im Zusammenhang mit der Schlafkontinuitätsstörung als erhöhter Schlafdruck in den Vormittag fortsetzt und damit zu einem vermehrten Auftreten von Mikroschlaf führt.

Laut einer eigenen letzten Literaturrecherche im Mai 2007 stellt die vorliegende Untersuchung die erste Studie dar, die den Zusammenhang zwischen Mikroschlaf und Nachtschlaf bei Parkinson-Patienten beschreibt. In früheren Arbeiten wurde bereits der Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit mittels MSLT und nächtlichem Schlaf untersucht und kontrovers diskutiert. Während die Arbeitsgruppe um Arnulf keine Korrelation zwischen der Einschlafzeit im MSLT und der Gesamtschlafzeit, der Schlafeffizienz, den Aufwachereignissen oder dem prozentualen Anteil der Schlafstadien fand (Arnulf 2002), beobachteten Rye et al., dass mit zunehmender Länge der Einschlafzeiten im MSLT die Gesamtschlafzeit, die Schlafeffizienz und der relative Anteil der Non-REM Schlafphase 1 in der Polysomnographie abnahmen (Rye 2000). Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise auf die jeweils angewandten Methoden und auf die meist geringe Patientenzahl zurückzuführen. Weiterführende groß angelegte Studien zur Tagesmüdigkeit, bzw. Schlafattacken/Mikroschlaf und polysomnographischen Nachtschlafparametern sollten folgen.

4.2.3. Das Schlaftagebuch

In der vorliegenden Studie wurde ergänzend zu einer rein objektiven Aufzeichnung der Schlafparameter in der Nacht und am Tage mittels EEG-Aufnahmen auch die subjektive Methode mit Hilfe von Schlaftagebüchern herangezogen. Während hierin die Angaben der Patienten innerhalb einer Gruppe zum Teil weit auseinander gehen, zeigt sich im Vergleich der Daten zwischen der Fall- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Durchschnittlich verbrachten die Patienten 8,0 Stunden im Bett und schliefen davon 6,4 Stunden. Das entspricht auch den Ergebnissen aus der Arbeitsgruppe um Lees, die in einer Umfrage mit 220 Parkinson-Patienten eine

durchschnittliche Schlafzeit von 6,5 - 7 Stunden beschrieben (Lees 1988). 8 % ihrer Patienten gaben eine Schlafdauer von unter 5 Stunden an. Von den vierzehn Patienten unserer Studie betraf diese kurze Schlafdauer zwei Patienten (= 14,3 %). Die Schlaflatenz war mit 0,13 Stunden im Mittelwert kürzer bei den Patienten mit Schlafattacken als mit 0,31 Stunden in der Kontrollgruppe. Bei den 220 Patienten von Lees et al. betrug die mittlere Einschlafatenz 0,48 Stunden. Da es allein zwischen den Patienten der jeweiligen Gruppe zu einer großen Streubreite kam, konnte mit den wenigen Patienten dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Schlafattacken festgestellt werden. Mit Hilfe einer ausreichend höheren Patientenzahl würden möglicherweise die kürzeren Einschlafatenzen in der Fallgruppe signifikant werden. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe gaben die Patienten Episoden nächtlichen Erwachens an. Kein Patient berichtete, dass er durchschlafe. Die Ergebnisse entsprechen wie schon bei der objektiven Messung der dem bisherigen Kenntnisstand nach allgemeinen Auffassung vom nächtlichen Schlaf der Parkinson-Patienten (Kap. 1.3., Kap. 4.2.2.). Es kommt zur typischen Schlaffragmentierung, die auf die nächtliche Akinese, die Medikamentenwirkung und assoziierte Symptome zurückzuführen ist (Högl 2001). Trotzdem beurteilten die meisten Patienten ihren Schlaf als mittelmäßig bis ziemlich erholsam. Lediglich ein Kontrollpatient und zwei Fallpatienten empfanden ihren Schlaf als kaum bis mittelmäßig erholsam. Ähnlich urteilten die Patienten der Arbeitsgruppe um Lees. 44 % schätzten ihren Schlaf als gut ein, 37 % als akzeptabel und nur 18 % als unzureichend. Hingegen rangierten die Mittelwerte aus den sieben Nächten bei der Pilotstudie von Möller et al. zwischen 1,7 und 2,5, einem mittelmäßigen Schlaf entsprechend (Möller 2002). Es scheint also eine hohe Variabilität in Hinsicht auf das subjektive Empfinden des Schlafs zu geben. Die Subjektivität der Schlaftagebücher dürfte einen Teil der unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Trotzdem gelten sie als ein geeignetes komplementäres Messinstrument in der Schlafmedizin (Hoffmann 1997).

Im Vergleich stimmen unsere Daten zwischen subjektiver und objektiver Messung der Gesamtschlafzeit überein. Während in den Nachtprotokollen eine mittlere Schlafzeit von 6,4 Stunden angegeben wird, ergibt der Mittelwert aus der Auswertung des Schlaf-EEGs 6,3 Stunden. Dagegen unterschätzen die Parkinson-Patienten ihre Einschlafatenz, die kumulierte nächtliche Wachzeit und insbesondere die Anzahl der nächtlichen Wachphasen, die subjektiv im Mittel auf 2 Arousals pro Nacht geschätzt und objektiv mit durchschnittlich 25 nächtlichen Wachphasen gemessen wurde ($p < 0,001$). Zu bedenken ist, dass in der vorliegenden Arbeit das Schlaftagebuch eine Woche vor der

EEG-Aufnahme und bei den Patienten Zuhause geführt wurde. Aber auch in anderen Studien divergieren subjektive und objektive Messung von Nachtschlafparametern. Baker et al. untersuchten 20 junge gesunde Probanden und beobachteten, dass die Einschlafzeit überschätzt und die Anzahl der Awakenings unterschätzt wurde (Baker 1999). Die Arbeitsgruppe um Happe verglich subjektive und objektive Nachtschlafparameter zwischen gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten und fand, dass Patienten mit der Parkinson-Krankheit einen subjektiv gestörten Schlaf mit reduzierter Schlafeffizienz, Schlafzeit und verlängerter Schlaflatenz erleben. Auch hier wird von beiden Gruppen die Anzahl der Aufwachphasen unterschätzt (Happe 2005). Die subjektive Fehleinschätzung der Patienten liegt möglicherweise daran, dass zu kurze nächtliche Aufwachphasen am Morgen nicht mehr erinnert werden können und zu kurz aufeinander folgende Arousals als nur ein Ereignis wahrgenommen werden. Da ein objektiv und subjektiv gestörter Schlaf zu einer reduzierten Lebensqualität führt, sollte neben der medikamentösen Einstellung der motorischen Parkinson-Symptome insbesondere auch die Verbesserung des Nachtschlafs das Ziel einer guten Parkinson-Therapie sein.

Mit dem Schlaftagebuch wurden auch Schlafphasen während des Tages dokumentiert. Tagsüber schliefen die Patienten aus beiden Gruppen zwischen kein- bis sechsmal. Die durchschnittliche Schlafzeit betrug dabei in der Gruppe der Fallpatienten 56 Minuten und in der Gruppe der Kontrollpatienten nur 36 Minuten. Es zeigte sich, dass die jeweilige Schlafdauer von Patient zu Patient sehr variierte und in der Fallgruppe höher war. Bei einer Umfrage unter 6620 Parkinson-Patienten ergaben sich ähnliche Werte zum Tagschlaf (Körner 2003). Im Mittel legten sich die Patienten 1,6 Mal tagsüber zum schlafen. Durchschnittlich dauerten diese Tagschlafphasen 43 Minuten. Dabei korrelierte ein höherer Anteil an Tagschlaf mit einer gleichzeitig vermehrten Tagesmüdigkeit. Unter der Annahme, dass die Schlafattacken Ausdruck einer erhöhten Tagesmüdigkeit sind, wären bei der aktuellen Studie auch eine höhere Schlafzeit am Tage in der Fallgruppe zu erwarten gewesen. Die Tendenz in diese Richtung zeichnete sich auch ab, jedoch ist aufgrund der geringen Patientenzahl kein signifikantes Ergebnis erreichbar gewesen, auf dessen Grundlage eine verallgemeinernde Aussage zu treffen möglich wäre, zumal die Abweichungen innerhalb der zwei Patienten-Gruppen sehr hoch waren. Des Weiteren ist zu bedenken, dass laut den Einschlusskriterien Tagesmüdigkeit in der Fallgruppe erlaubt war.

Insgesamt erscheinen die Angaben in den Schlaftagebüchern zwischen den Gruppen relativ homogen, wenngleich mitunter die Angaben von den Patienten innerhalb jeder

Gruppe sehr unterschiedlich sind. Mit den Morgen- und Abendprotokollen sind folglich keine Voraussagen bezüglich der Gefährdung durch Schlafattacken zu treffen.

4.2.4. Epworth Sleepiness Scale

Bei den Punktwerten der Epworth Sleepiness Scale ergab sich unter Anwendung des zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten mit Schlafattacken mit 16,4 und denen ohne Schlafattacken mit 4,9 ($p = 0,002$). Andere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Arbeitsgruppe um Körner fand bei der Auswertung von 6620 Fragebögen aus der dPV-Umfrage, dass sich mit steigendem Punktwert im ESS auch das Risiko für das Auftreten von Schlafattacken erhöhte (Körner 2004). Zudem korrelierte die Frequenz der Schlafattacken positiv mit der Höhe des ESS-Wertes. Bei dem Patientenkollektiv mit Schlafattacken in der Anamnese betrug der mediane ESS-Punktwert 12. Jedoch gaben auch 35 % der Patienten mit normalem ESS-Score Schlafattacken an, so dass die Arbeitsgruppe zu dem Schluss kam, dass der ESS-Wert allein nicht geeignet ist, Schlafattacken verlässlich vorauszusagen. In einer Studie von Paus et al. wiesen 18 % von 177 in einem Telefoninterview befragten Parkinson-Patienten mit Schlafattacken einen ESS-Wert ≤ 10 auf (Paus 2003). Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe um Körner wurde hier keine Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit der Schlafattacken und der Höhe des ESS-Wertes festgestellt. Auf Basis einer Umfrage mit 638 Parkinson-Patienten ermittelten Hobson et al. als optimalen Cut-Off-Wert für die Voraussage von Schlafattacken am Steuer einen ESS-Wert von 7 (Hobson 2002). Unter dieser Bedingung errechnete sich eine Sensitivität um die 70 % und eine Spezifität um die 50 %. Tan et al. gaben eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 88,4 % für ESS-Werte ≥ 10 an, um Schlafattacken vorauszusagen (Tan 2002).

Insgesamt ist zu bedenken, dass in der Epworth Sleepiness Scale die Wahrscheinlichkeit erfragt wird, in vorgegebenen Situationen einzuschlafen. Ein Parkinson-Patient mit Schlafattacken wird auch ohne begleitende Tagesmüdigkeit einen hohen Wert auf dieser Skala erreichen. In der vorliegenden Studie wurde bestätigt, dass die ESS-Werte signifikant mit dem Auftreten von SOS korrelieren. Jedoch sollte die Epworth Sleepiness Scale nicht als alleiniges Messinstrument zur Risikoabschätzung für Schlafattacken genutzt werden, da die beobachteten Sensitivitäten und Spezifitäten nicht ausreichend hoch sind. Zu dem sollte zur Erhöhung der Treffsicherheit die objektive Messung mit dem MSLT ergänzend hinzugezogen werden.

4.3. Gütekriterien

4.3.1. Repräsentativität und externe Validität

Aus der Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien resultiert eine Selektion der Stichprobe, welche eine Einschränkung für die Repräsentativität der gewonnenen Ergebnisse auf die Grundgesamtheit verursacht (Yusuf 1990). Allerdings ist diese Stichprobenselektion notwendig, da die Fragestellung der Studie und die „örtlichen, zeitlichen und personellen Bedingungen“, unter denen eine Studie realisiert wird, zu berücksichtigen sind (Neugebauer 1989). Aus der vorliegenden Untersuchung wurden unter anderem Patienten ausgeschlossen, deren Schweregrad der Behinderung durch die Parkinson-Krankheit so hoch war, dass eine Anreise an den Studienort und die Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre (Hoehn&Yahr-Stadium > IV). In einer Umfrage mit 762 Parkinson-Patienten aus Japan wurde ermittelt, dass insgesamt 12,7 Prozent der Patienten ein Hoehn&Yahr-Stadium > IV aufwiesen (Morimoto 2003). Des Weiteren wurden weitgehend Patienten ausgeschlossen, die neben Morbus Parkinson an weiteren Erkrankungen litten, die ebenfalls zu erhöhter Tagesmüdigkeit oder Einschlafepisoden am Tage hätten führen können. Auch die Einnahme von sedierenden Medikamenten stellte ein Ausschlusskriterium der Studie war, um jene als Ursache für SOS zu vermeiden. Die Arbeitsgruppe um Lees fand, dass 29 Prozent der Parkinson-Patienten sedierende Medikamente einnimmt (Lees 1988).

Zusammenfassend sind die gewonnenen Studienergebnisse unter Berücksichtigung der eigenen Ein- und Ausschlusskriterien (Kap. 2.2.1., 2.2.2.) nur auf Parkinson-Patienten der Grundgesamtheit übertragbar, die zwischen 20 und 80 Jahre alt sind, wahrscheinlich nicht unter einem Schlaf-Apnoe-Syndrom, einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM sleep behavior disorder, RBD) oder einem Restless-Leg-Syndrom leiden und bei denen kein schweres Krankheitsstadium, keine schwere kognitive Beeinträchtigung oder die Einnahme von sedierenden Medikamenten vorliegt.

In bisher veröffentlichten Studien wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf schlafmedizinische Ereignisse beschrieben. Schon 1988 fand Morewitz, dass schlafmedizinische Variablen - wie Tagesmüdigkeit - altersabhängig sind (Morewitz 1988). Später wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Schlafattacken und weiteren Faktoren – wie die L-Dopa-Dosierung, die Krankheitsdauer und -schwere oder das männliche Geschlecht beschrieben (Körner 2004; Montastruc 2001; Paus 2003; Tan 2002). In einer Umfrage mit fast 3000 Parkinson-Patienten ermittelte die Arbeitsgruppe

um Paus ein Durchschnittsalter für die Gesamtgruppe von 69,3 Jahren (Paus 2003). Das Alter der Patienten des eigenen Studienkollektivs lag im Mittel mit 65,8 Jahren im Bereich des durchschnittlichen Alters. In der Vergleichsgruppe betrug das mittlere Alter 65,3 Jahre und in der Fallgruppe 66,3 Jahre. Der Anteil der Frauen lag in der Umfrage von Paus et al. bei nur 38,7 %, der Anteil der Männer bei 60,7 % (Paus 2003). In einer weiteren Umfrage mit insgesamt 762 Parkinson-Patienten wurden 51 % Männer und dementsprechend 49 % Frauen ermittelt (Morimoto 2003). Im eigenen Studienkollektiv lag eine ähnliche Aufteilung mit einem Frauen- bzw. Männeranteil von genau 50 % vor. Die in dem dPV-Umfragebogen angegebene subjektive Einschätzung der Erkrankungsschwere, welche als Einschluss- und Matchingkriterium diente, entsprach den während der Studie ermittelten Krankheitsstadien nach Hoehn & Yahr und den Punktwerten in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale II und III (Tabelle 3.2, 3.3). Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Einzig in der Krankheitsdauer unterschieden sich die Gruppen signifikant. Patienten mit Schlafattacken in der Anamnese waren 5,9 Jahre und demgegenüber Patienten ohne Schlafattacken in der Anamnese 11,4 Jahre an Parkinson erkrankt (Tabelle 3.2). Paus et al. beobachteten in ihrer Umfrage eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 9,2 Jahren. In dieser Studie wiesen Patienten mit SOS eine längere Krankheitsdauer mit 11,9 Jahren gegenüber Patienten ohne SOS mit 8,7 Jahren auf (Paus 2003).

Neben dem Alter, Geschlecht, der Krankheitsschwere und -dauer wurde als wichtigstes Matching-Kriterium die Medikation mit Dopaminagonisten und L-Dopa gesetzt. Nach Errechnung der Äquivalenzdosierung für L-Dopa konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken in der Anamnese gefunden werden (Tabelle 3.1).

Zusammenfassend liegen die Variablen, von denen ein Einfluss auf schlafmedizinische Ereignisse in der Literatur bekannt ist, in der vorliegenden Arbeit im Rahmen bisher veröffentlichter Publikationen. Zudem wurde bis auf die Krankheitsdauer kein signifikanter Unterschied in den Matching-Kriterien zwischen der Fall- und Kontrollgruppe erfasst. So konnten mögliche Störfaktoren, die die Ursachen von Zusammenhängen beeinflussen, reduziert werden.

4.3.2. Objektivität, Validität und Reliabilität

4.3.2.1. Das Schlaftagebuch

Zur Erhebung der subjektiven Schlafparameter wurde in der vorliegenden Arbeit das Schlaftagebuch mit den Abend- und Morgenprotokollen angewandt, das von dem Arbeitskreis Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entwickelt und evaluiert wurde (Hoffmann 1997). Die Arbeitsgruppe untersuchte die Gütekriterien anhand des Testvergleichs von Probanden mit und ohne Schlafstörungen. Ein Kriterium war die „Missing-Rate“, die bei den Normosomnikern zwischen unter 1 bis 5 Prozent und bei den Insomnikern zwischen 5 und 15 Prozent lag. Insgesamt entstand der Eindruck guter Akzeptanz durch die Probanden. Die Reliabilität wurde anhand der Reproduzierbarkeit der in der Literatur bekannten Wochentagsschwankungen, anhand der hohen Trennfähigkeit der Variablen zwischen Fall- und Kontrollproband und anhand der Reproduzierbarkeit im zeitlichen Verlauf gemessen und als hoch eingestuft. Für die Erhebung der Validität wurde das Schlaftagebuch mit anderen Testverfahren verglichen und als zufrieden stellend gewertet. Als problematisch stellte sich die in der Literatur bekannte mangelnde Übereinstimmung zwischen polysomnographisch, bzw. über Schlaftagebücher erhobener Schlafparameter heraus.

4.3.2.2. Elektrophysiologische Aufnahmen

Für die aktuellen Daten wurde das Ableitprogramm für EEG, EMG und EOG und das Terminologie- und Scoring-System nach dem Report von Rechtschaffen und Kales verwendet (Rechtschaffen 1968). Während die Verbindlichkeit der Regeln mehrfach in dem Report erwähnt wurde, zeigen viele schlafmedizinische Publikationen zum Teil erhebliche Abweichungen in der Anwendung bzw. diskutieren die Unzulänglichkeiten. So postulieren Kubicki et al., dass die Ableitung von nur zentralen Elektrodenlokalisationen zugunsten einer möglichst umfassenden Mehrkanal-Registrierung verlassen werden sollte, da Muster die nur außerhalb der Zentralregion auftreten, nicht berücksichtigt oder solche Graphoelemente, deren Verteilung ein entscheidendes differentielles Kriterium ist, kaum beurteilbar werden (Kubicki 1982). Bei der Durchführung und Auswertung unserer Daten wurden die Regeln des Reports von Rechtschaffen und Kales (1968) eingehalten, da sie bis heute den internationalen

Standard in der Schlafmedizin darstellen und somit ein bestmöglicher Vergleich mit anderen Veröffentlichungen durchgeführt werden kann.

Für die Erfassung von Schlafattacken bzw. Mikroschlaf war eine genaue Festlegung der Definitionen notwendig. Die bisher veröffentlichten Studien, die das Ereignis der Schlafattacke diskutierten, setzten zum Teil verschiedene Begriffe ein, um dasselbe Einschlafereignis zu beschreiben, oder gebrauchten umgekehrt dieselbe Beschreibung für unterschiedliche Einschlafphänomene (Kap. 1.5.1.). In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an die Begriffsbestimmung von Körner und Mitarbeiter „plötzliches Einschlafen“ ohne vorherige Müdigkeit als Schlafattacke definiert, während „plötzliches Einschlafen“ mit vorheriger Müdigkeit als unbeabsichtigte Schlafepisode bezeichnet wurde (Körner 2004). Um Verwechslungen, Fehlinterpretationen oder mangelnde Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Studien durch unterschiedlich benutzte Begriffe zu vermeiden, sollten dringend international gültige Definitionen für die verschiedenen Einschlafereignisse gewählt werden. Im Gegensatz zu dem Ereignis Schlafattacke ist Mikroschlaf ein in der Literatur bekanntes Phänomen. Die „American Academy of Sleep Medicine“ - früher „American Sleep Disorders Association“ - veröffentlichte 1997 in dem Report „The international classification of sleep disorders“ folgende Definition für Mikroschlaf: „An episode lasting up to 30 seconds during which external stimuli are not perceived. The polysomnogram suddenly shifts from waking characteristics to sleep. Microsleeps are associated with excessive sleepiness and automatic behavior.“ (AASM 2001; ASDA 1997). Für die aktuellen Daten wurden davon abweichend in Anlehnung an die Definition von Hemmeter et al. Polysomnographie-Sequenzen, die 15 Sekunden bis 2 Minuten dauerten und die Kriterien von Schläfrigkeit und Schlaf nach Rechtschaffen und Kales erfüllten, als Mikroschlaf gewertet (Hemmeter 1998). Bei Sequenzen, die nur bis zu 30 Sekunden dauern, ist eine Unterscheidung zwischen Schläfrigkeit bzw. Schlaf und dem Wachzustand nur schwer zu treffen. Eine fehlerhafte Auswertung wäre somit nicht auszuschließen. Insgesamt ist die subjektive, visuelle Analyse der schlafmedizinischen Variablen die größte mögliche Quelle methodischer Fehler der vorliegenden Arbeit. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurden die elektrophysiologischen Aufnahmen durch zwei erfahrene, unabhängige Auswerter analysiert.

4.3.2.3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Für die Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung und Vigilanz wurde die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Fimm und Zimmermann (2002) verwendet (Kap. 2.3.5.). Wie für die meisten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren fehlen auch für die TAP Reliabilitäts- und Validitätsstudien an großen Stichproben. Festzustellen ist jedoch, dass die Objektivität durch die standardisierte Instruktion am Bildschirm (Durchführungsobjektivität) und durch die automatisierte Auswertung (Auswertungsobjektivität) hoch ist. In der Normstichprobe konnten für die Untertests Alertness und Arbeitsgedächtnis hohe Retest-Reliabilitäten gezeigt werden. Die Split-Half-Reliabilitäten waren generell für die Reaktionszeitparameter gut, während sie für die qualitativen Parameter (Auslasser und Fehlreaktionen) mäßig ausfielen. Bezüglich der Validität des Verfahrens konnten in einer Studie an hyperaktiven Kindern und gesunden Kontrollpersonen 90% der Kinder beider Gruppen richtig klassifiziert werden, was für eine substantielle prädiktive Validität bezüglich klinischer Aufmerksamkeitsstörungen spricht (Földényi 2000).

4.4. Limitationen

4.4.1. Studiengröße

Das Matching und die Ein- und Ausschlusskriterien bedingten, dass es trotz der Zahl von über 6500 Teilnehmern an der dPV-Umfrage nur wenige geeignete Paare für die Studie gab. Zudem konnten einige Patienten die langen Anreisewege aufgrund der Parkinson-Erkrankung nicht bewältigen bzw. waren seit der Umfrage 2000 verstorben. Trotzdem wurden wie geplant insgesamt 7 Paare für die Studie rekrutiert. Diese Zahl ist zwar ausreichend groß, um Trends zu erkennen, jedoch zu klein, um eindeutige Aussagen zu allen erhobenen Parametern für die Allgemeinheit treffen zu können. Nicht beeinträchtigt davon war der Schwerpunkt dieser Arbeit, bei dem nicht die statistische, sondern die deskriptive Auswertung der Schlafattacken im Vordergrund stand.

4.4.2. Matching

Im Hinblick auf die Hauptzielsetzung mit der schlafmedizinischen Charakterisierung von Schlafattacken mussten für die vorliegende Studie die Matching-Kriterien insofern gelockert werden, als dass die Einschlusskriterien Tagesschläfrigkeit bei Patienten der

Fallgruppe im Gegensatz zu Patienten der Kontrollgruppe erlaubten. Dies war notwendig, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Schlafattacke zu erhöhen.

4.4.3. Elektrophysiologische Aufnahmen

Um die Untersuchungsbedingungen möglichst dem Alltag der Patienten realitätsnah zu gestalten und eine Aufzeichnungslänge von bis zu 48 Stunden zu gewährleisten, wurde zur Durchführung der elektrophysiologischen Aufnahmen ein ambulantes Gerät gewählt. Hierdurch ließen sich jedoch Artefakte wie auch technische Probleme (vor allem das Lösen einzelner Elektroden) nicht vermeiden, die zum Teil die Auswertung der Ergebnisse erschwerten. Aus diesem Grund wurde für die statistischen Auswertungen des Tagesschlafs ein Ableitungszeitraum von 24 Stunden gewählt, da nicht für alle Patienten auswertbare 48-Stundenableitungen vorlagen.

4.5. Klinische Implikationen und wissenschaftlicher Ausblick

Die in der vorliegenden Studie aufgezeichneten Schlafattacken erfüllen die Kriterien von Mikroschlaf-Episoden und längerem Schlaf und entsprechen im EEG Non-REM-Schlaf. Da es sich in dieser Arbeit um eine relativ geringe Patientenzahl handelt, sollten größere, prospektive Studien folgen, die ein breites Spektrum an Patienten beinhalten, damit SOS nicht nur deskriptiv beschrieben, sondern auch ein statistisch signifikanter Beweis für die bisherigen Daten eingeholt werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass eine Abhängigkeit zwischen Schlafattacken und Tagesmüdigkeit besteht. Dieser Zusammenhang sollte in zukünftigen Untersuchungen weitgehender erforscht werden. Insbesondere sollte herausgefunden werden, ob eine Reduktion von Tagesschläfrigkeit auch zu weniger SOS-Episoden führt. Da Schlafattacken die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen einschränkt, sollte dann eine ausreichende Aufklärung über die Möglichkeiten zur Reduktion von Tagesmüdigkeit (gemessen mit objektiven Kriterien) bei Parkinson-Patienten durchgeführt werden.

Ferner sollte Mikroschlaf als Forschungsobjekt mehr in den Vordergrund der Wissenschaft rücken. Zwar ist dieses Einschlafereignis in der Literatur bekannt und findet sich unter anderem definiert in einem Report der AASM (Kap. 4.3.2.2.), jedoch existieren bis heute zu wenig Studien, die sich mit den Ursachen, der Prävalenz oder den Auswirkungen der Mikroschlaf-Episoden beschäftigen.

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass nur ein Teil der objektiv registrierten Schlafereignisse tagsüber als Schlafattacke wahrgenommen wird. In folgenden Studien sollten die Gründe hierfür weiter untersucht werden. Zudem sollte geklärt werden, ob bewusste Schlafphänomene im Vergleich zu unbewussten mehr Folgen für den Alltag haben, um diese dann gezielt behandeln zu können. Auch sollte sich wissenschaftlich mit der Frage beschäftigt werden, wieso sowohl Non-REM- als auch REM-Schlaf als Korrelat für diese Schlafattacken gefunden wurden und ob das EEG-Muster von Eigenschaften wie der Krankheitsschwere, der Medikamentensorte oder von genetischen Voraussetzungen abhängt.

Als ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von SOS in der Anamnese bzw. Mikroschlaf und der Leistung im Aufmerksamkeitstest besteht. Nämlich je häufiger die Einschlafereignisse auftreten, desto schlechtere Leistungen zeigen die Patienten in den Tests zur Aufmerksamkeit und in der Reaktionszeit. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten mit Schlafattacken oder Mikroschlafepisoden zumindest eine ausführliche Aufklärung über die Gefahren durch Tätigkeiten, bei denen Aufmerksamkeitsfunktionen eine Rolle spielen, wie z.B. das Führen eines Automobils oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen, erfolgen. In ausgeprägten Fällen muss über den Verbot solcher Tätigkeiten nachgedacht werden.

Auch wurde ein Zusammenhang zwischen gestörtem Nachtschlaf und dem gesteigerten Auftreten von Mikroschlaf am Folgetag gefunden. Somit sollte sich das wissenschaftliche Interesse auch auf die Erforschung von Ursachen und Therapiemöglichkeiten von Schlafstörungen richten und Patienten mit Morbus Parkinson im klinischen Alltag insbesondere auch bezüglich des gestörten Nachtschlafs behandelt werden.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Einleitung: Schon 1817, bei der Erstbeschreibung von James Parkinson, wurden Schlafstörungen als Symptom der gleichnamigen Krankheit erwähnt. Der Schwerpunkt des Interesses von Forschung und Klinik galt jedoch zunächst den motorischen Symptomen im Wachzustand, bis 1999, fast 200 Jahre später, Frucht und Mitarbeiter von acht Parkinson-Patienten berichteten, die plötzlich am Steuer eines Kraftfahrzeuges einschliefen und dadurch Verkehrsunfälle verursachten. Die Autoren gaben dem Einschlafereignis den Begriff der „Schlafattacke“. Daraufhin folgten zahlreiche weitere Publikationen, die sich mit „plötzlichem Einschlafen“ (Sudden Onset of Sleep, SOS), Tagesmüdigkeit und Nachtschlaf bei Morbus Parkinson beschäftigten.

Klinisch können zwei Arten von „plötzlichem Einschlafen“ unterschieden werden: SOS mit vorhergehender Müdigkeit (unbeabsichtigte Schlafepisoden) und SOS ohne vorhergehende Warnung (Schlafattacke). Bei letzterem wird postuliert, dass die Tagesmüdigkeit zwar vorhanden ist, aber nicht wahrgenommen wird.

In einigen Studien wurde diskutiert, dass SOS vorzugsweise bei einem Narkolepsie-ähnlichen Subtyp der Parkinsonerkrankung auftritt, der mit SOREM-Episoden (Sleep Onset REM) und einer höheren Schlafeffizienz einhergeht. Bisher zeigten die wenigen Publikationen mit polysomnographischer Aufzeichnung von SOS verschiedene Ergebnisse. Bei einem Patienten entsprach „plötzliches Einschlafen“ im EEG REM-Schlaf und bei insgesamt sieben Patienten Non-REM-Schlaf.

Zielsetzung: Da „plötzliches Einschlafen“, Tagesmüdigkeit und ein gestörter Nachtschlaf zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten führen, ist es von Bedeutung, diese Symptome weiter zu erforschen, um durch die gewonnenen Erkenntnisse ein besseres Verständnis über die Ursachen und somit Therapiemöglichkeiten zu erlangen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, „plötzliches Einschlafen“ im EEG zu charakterisieren. Ferner sollte geklärt werden, inwiefern SOS und Mikroschlaf (15 bis 120 Sekunden dauernde Intrusionen von REM- oder Non-REM-Schlaf in den Wachzustand) zusammenhängen und ob „plötzliches Einschlafen“ Folge von Tagesmüdigkeit ist.

Eine weitere Zielsetzung der Studie war es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen den Einschlafereignissen am Tag und der Qualität des Nachtschlafs oder der Aufmerksamkeitsleistung besteht.

Patienten und Methode: Zur Klärung dieser Fragen wurde eine Fall-Kontroll-Studie konzipiert, bei der wir Patienten mit und ohne SOS einander gegenüberstellten. Anhand der 6620 durch Mitglieder der deutschen Parkinson-Vereinigung ausgefüllten

Fragebögen wurden die Studienpatienten rekrutiert. Art und Dosierung der Medikation, Krankheitsschwere, Erkrankungsdauer, Geschlecht und Alter bildeten die Matching-Kriterien. Tagesmüdigkeit war nur in der Fallgruppe zugelassen.

Die Patienten wurden gebeten, ein Schlaftagebuch für eine Woche direkt vor Studienbeginn auszufüllen und anschließend für ein bis zwei Nächte an den Studienort zu reisen. Zur Gewährleistung der Ein- und Ausschlusskriterien und zur Beurteilung von Krankheitsschwere und Tagesmüdigkeit wurden verschiedene Tests durchgeführt und Fragebögen ausgefüllt. Für die Erfassung von Vigilanz und Aufmerksamkeit kamen verschiedene Computertests (TAP) zum Einsatz.

Schließlich wurden bei allen Studienpatienten über einen Zeitraum von circa 24 bis 48 Stunden Tagesschläfrigkeit, Schlafattacken, Mikroschlaf, längerer Tagesschlaf und Nachtschlaf mittels EEG, EMG und EOG erfasst. Beim Auftreten von Schlafattacken wurden die Patienten angewiesen, einen Eventmarker zu betätigen.

Ergebnisse: Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten jeweils sieben Patienten der Fall- und Kontrollgruppe zugeteilt werden. Bis auf die Krankheitsdauer fand sich bezüglich der Matching-Kriterien zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Schlafattacken wurden zu 18 Zeitpunkten von den Patienten der Fallgruppe durch Betätigen des Eventmarkers im EEG markiert. Diese EEG-Abschnitte zeigten Intrusionen von Non-REM-Stadien 1 und 2 in den Wachzustand und wurden nach unseren Kriterien als Mikroschlaf bzw. längerer Schlaf klassifiziert. Mikroschlaf trat jedoch deutlich häufiger und auch (zu einem geringeren Anteil) in der Kontrollgruppe auf, ohne dabei von den Patienten bemerkt zu werden.

Unsere Daten lieferten zudem Hinweise darauf, dass Schlafattacken mit gesteigerter Tagesmüdigkeit einhergehen: objektiv mittels Nachweis eines erhöhten Mikroschlaf-Vorkommens und subjektiv mit Hilfe höherer Werte auf der Schläfrigkeitsskala (ESS) in der Fallgruppe.

Ferner ließen sich nach Zusammenführen der Daten von Fall- und Kontrollgruppe Zusammenhänge zwischen den Einschlafereignissen tagsüber und den Parametern des Nachtschlafs sowie den Aufmerksamkeitsleistungen darstellen. Während nachmittäglicher Mikroschlaf negativ mit der Nachtschlafkontinuität korrelierte, zeigte die Nachtschlafstabilität einen Bezug zum vormittäglichen Mikroschlaf.

Im Vergleich zwischen den Gruppen konnte weder hinsichtlich der Parameter des Schlaftagebuchs, noch der nächtlichen Schlafparameter im EEG ein signifikanter Unterschied gefunden werden. In der Vigilanztestung der TAP jedoch schnitten die

Patienten der Kontrollgruppe im Mittel signifikant besser in den Untertests zur Reaktionszeit und Aufmerksamkeit ab.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit stellt die erste kontrollierte Studie zur phänomenologischen Darstellung von Schlafattacken bei Parkinson-Patienten dar. Unsere Daten zeigen, dass Schlafattacken im EEG Non-REM-Schlaf entsprechen. Zudem konnte kein Unterschied zwischen den Schlafparametern der Fall- und Kontrollgruppe gefunden werden. Beides spricht dafür, dass Schlafattacken nicht vorzugsweise bei dem Narkolepsie-ähnlichen Typ (mit SOREM-Episoden und gesteigerter Schlaffeizienz) auftreten.

Unsere Ergebnisse zeigen weiter, dass Schlafattacken häufig die Kriterien von Mikroschlaf-Episoden erfüllen. Mikroschlaf trat jedoch bei allen Patienten auf und wurde nur von wenigen und nur in geringer Menge bewusst wahrgenommen. Eine Erklärung könnte in dem von uns gezeigten häufigeren Vorkommen von Mikroschlaf-Episoden in der Fallgruppe liegen. Möglicherweise steigt damit die Wahrscheinlichkeit, diese als Schlafattacken wahrzunehmen. In der Literatur wurde beschrieben, dass manche Parkinson-Patienten, die Tagesschlaf-Episoden nicht bemerkten, ihre Tagesmüdigkeit im ESS unterschätzten. Somit könnte die Wahrnehmung von Schlafattacken darin liegen, dass diese Patienten vermehrt Mikroschlaf erleben und sich zudem noch nicht an das Gefühl von Tagesmüdigkeit gewöhnt haben.

Ferner weisen unsere Daten darauf hin, dass das Vorkommen von Schlafereignissen neben der gesteigerten Tagesmüdigkeit auch mit einer eingeschränkten Aufmerksamkeit einhergeht und deswegen besondere Vorsicht z.B. im Straßenverkehr zu wahren ist.

Bezüglich der Nachtschlafparameter decken sich unsere Ergebnisse mit der allgemeinen wissenschaftlichen Auffassung über den gestörten Schlaf von Parkinson-Patienten. Zusätzlich fanden wir, dass ein gestörter Nachtschlaf zu einem gesteigerten Vorkommen von Mikroschlaf am Tag und dass umgekehrt häufige Schlafepisoden tagsüber zu Schlafstörungen in der Nacht führen.

In zukünftigen Studien sollten die Ursachen für Schlafattacken weiter geklärt werden. Zudem müssen Parkinson-Patienten über einen gestörten Nachtschlaf, Tagesmüdigkeit und bewusste, aber auch unbewusste Schlafereignisse tagsüber und die Möglichkeiten zur Reduktion dieser Symptome gründlicher aufgeklärt werden.

Kapitel 6

Literaturverzeichnis

AASM. The international classification of sleep disorders, revised. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2001.

Aldrich M. S. Neurobiology of Sleep. Oxford University Press. New York, 1999.

Andreu N., Chale J. J., Senard J. M., Thalamas C., Montastruc J. L. and Rascol O. L-
Dopa-induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and
placebo in healthy volunteers. Clin Neuropharmacol 22: 15-23, 1999.

Apps M. C. P., Sheaff P. C., Ingram D. A., Kennard C. and Empey D. W. Respiration
and sleep in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 1240-1245, 1985.

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

ASDA. International Classification of Sleep Disorders. Revised. Diagnostic and Coding
Manuel. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997.

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

Askenasy J. J. Sleep in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 87: 167-170, 1993.

Askenasy J. J. and Yahr M. D. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during
non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53: 749-
753, 1990.

Baker F. C., Maloney S. and Driver H. S. A comparison of subjective estimates of
sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. J Psychosom
Res 47: 335-341, 1999.

Bares M., Kanovsky P. and Rektor I. Excessive daytime sleepiness and 'sleep attacks'
induced by entacapone. Fundam Clin Pharmacol 17: 113-116, 2003.

Benbadis S. R., Mascha E., Perry M. C., Wolgamuth B. R., Smolley L. A. and Dinner
D. S. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency
test in a clinical population. Ann Intern Med 130: 289-292, 1999.

Bergonzi P., Chiurulla C., Cianchetti C., Gambi D. and Pinto F. Nocturnal sleep in Parkinson's syndrome: change in the organization of sleep after treatment with RO 8-0576. *Riv Neurol* 43: 410-416, 1973.

Bergonzi P., Chiurulla C., Cianchetti C. and Tempesta E. Clinical pharmacology as an approach to the study of biochemical sleep mechanisms: the action of L-dopa. *Confin Neurol* 36: 5-22, 1974.

Bergonzi P., Chiurulla C., Gambi D., Mennuni G. and Pinto F. L-dopa plus dopa-decarboxylase inhibitor. Sleep organization in Parkinson's syndrome before and after treatment. *Acta Neurol Belg* 75: 5-10, 1975.

Bergonzi P., Chiurulla C. and Tempesta E. Organization of nocturnal sleep in parkinsonian patients: modifications of the phases and cycles in the course of pharmacological treatment. *Riv Neurol* 41: 326-334, 1971.

Borbely A. A. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1: 195-204, 1982.

Brodsky M. A., Godbold J., Roth T. and Olanow C. W. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 18: 668-672, 2003.

Brunner H., Wetter T. C., Högl B., Yassouridis A., Trenkwalder C. and Friess E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord* 17: 928-933, 2002.

Carskadon M. A. and Dement W. C. Normal human sleep: an overview. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edited by Kryger M. H., Roth T. and Dement W. C. Philadelphia, 2000. p. 15-25.

Chaudhuri K. R. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 61: S17-23, 2003.

Comella C. L. Sleep episodes in Parkinson's disease: more questions remain. *Sleep Med* 4: 267-268, 2003.

Comella C. L., Tanner C. M. and Ristanovic R. K. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 34: 710-714, 1993.

Cooper R. Sleep. Chapman & Hall Medical. London, 1994.

de Lau L. M. and Breteler M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 525-535, 2006.

Decker M. J., Keating G. L., Hue G. E., Freeman A. A. and Rye D. B. Mesolimbic dopamine's modulation of REM sleep. *J Sleep Res* 11: 51-52, 2002.

Dement W. and Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 9: 673-690, 1957.

Dement W., Rechtschaffen A. and Gulevich G. The nature of the narcoleptic sleep attack. *Neurology* 16: 18-33, 1966.

Dement W. C. The perils of drowsy driving. *N Engl J Med* 337: 783-784, 1997.

Dement W. C., Carskadon M.A. and Richardson G. S. Excessive daytime sleepiness in the sleep apnoe syndrome. In: *Sleep apnoe syndromes*, edited by Guilleminault C. and Dement W. C. Alan R. Liss. New York, 1978. p. 23-26.

Dihenia B. H., Rye D. B. and Bliwise D. L. Daytime alertness in Parkinson's Disease. *Sleep Research* 26: 550, 1997.

Drouot X., Moutereau S., Nguyen J. P., Lefaucheur J. P., Creange A., Remy P., Goldenberg F. and d'Ortho M. P. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 61: 540-543, 2003.

Emser W., Hoffmann K., Stolz T., Schimrigk K. and Meyer I. Sleep Disorders in Diseases of the Basal Ganglia. In: *Interdisciplinary Topics in Gerontology*, 1987. p. 144-157.

Fabbrini G., Barbanti P., Aurilia C., Vanacore N., Pauletti C. and Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 1026-1030, 2002.

Factor S. A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J. R. and Weiner W. J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 5: 280-285, 1990.

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

Ferreira J. J., Desboeuf K., Galitzky M., Thalamas C., Brefel-Courbon C., Fabre N., Senard J. M., Montastruc J. L., Sampaio C. and Rascol O. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 13: 209-214, 2006.

Ferreira J. J., Galitzky M., Montastruc J. L. and Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 355: 1333-1334, 2000.

Ferreira J. J., Galitzky M., Thalamas C., Tiberge M., Montastruc J. L., Sampaio C. and Rascol O. Effect of ropinirole on sleep onset: a randomized, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Neurology* 58: 460-462, 2002.

Ferreira J. J., Thalamas C., Montastruc J. L., Castro-Caldas A. and Rascol O. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 248: 426-427, 2001.

Földényi M., Imhof K. and Steinhausen H.-C. Klinische Validität der computerunterstützten TAP bei Kindern mit Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 11: 154-167, 2000.

Folstein M. F., Folstein S. E. and McHugh P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198, 1975.

Friedman A. Sleep pattern in Parkinson's disease. *Acta Med Pol* 21: 193-199, 1980.

Fronczek R., Overeem S., Lee S. Y., Hegeman I. M., van Pelt J., van Duinen S. G., Lammers G. J. and Swaab D. F. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 130: 1577-1585, 2007.

Frucht S., Rogers J. D., Greene P. E., Gordon M. and Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 52: 1908-1910, 1999.

Gagnon J. F., Bedard M. A., Fantini M. L., Petit D., Panisset M., Rompre S., Carrier J. and Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59: 585-589, 2002.

Gagnon J. F., Fantini M. L., Bedard M. A., Petit D., Carrier J., Rompre S., Decary A., Panisset M. and Montplaisir J. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 62: 401-406, 2004.

Gélineau J. De la narcolepsie. *Gaz Hop* 53: 626-628, 1880.

Ghorayeb I., Yekhlef F., Chrysostome V., Balestre E., Bioulac B. and Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 798-800, 2002.

Gingrich J. A. and Caron M. G. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16: 299-321, 1993.

Gjerstad M. D., Aarsland D. and Larsen J. P. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 58: 1544-1546, 2002.

Grandas F. and Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 63: S8-11, 2004.

Guilleminault C. and Brooks S. N. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. *Brain* 124: 1482-1491, 2001.

Guilleminault C., Mignot E. and Partinen M. Controversies in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 17: S1-6, 1994.

Happe S., Klosch G., Lorenzo J., Kunz D., Penzel T., Roschke J., Himanen S. L., Gruber G. and Zeitlhofer J. Perception of sleep: subjective versus objective sleep parameters in patients with Parkinson's disease in comparison with healthy elderly controls. Sleep perception in Parkinson's disease and controls. *J Neurol* 252: 936-943, 2005.

Hardie R. J., Efthimiou J. and Stern G. M. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 1326, 1986.

Hauser R. A., Gauger L., Anderson W. M. and Zesiewicz T. A. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 15: 658-663, 2000.

Hemmeter U., Bischof R., Hatzinger M., Seifritz E. and Holsboer-Trachsler E. Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Biol Psychiatry* 43: 829-839, 1998.

Hemmeter U., Hatzinger M., Brand S. and Holsboer-Trachsler E. Effect of flumazenil-augmentation on microsleep and mood in depressed patients during partial sleep deprivation. *J Psychiatr Res* 41: 876-884, 2007.

Hirshkowitz M., Moore C. A., Hamilton C. R., 3rd, Rando K. C. and Karacan I. Polysomnography of adults and elderly: sleep architecture, respiration, and leg movement. *J Clin Neurophysiol* 9: 56-62, 1992.

Hishikawa Y., Nan'no H., Tachibana M., Furuya E., Koida H. and Kaneko Z. The nature of sleep attack and other symptoms of narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24: 1-10, 1968.

Hobson D. E., Lang A. E., Martin W. R., Razmy A., Rivest J. and Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *Jama* 287: 455-463, 2002.

Hoehn M. M. and Yahr M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442, 1967.

Hoffmann R. M., Müller T., Hajak G. and W. C. Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin - Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie* 1: 103-109, 1997.

Högl B., Rothdach A., Wetter T. C. and Trenkwalder C. The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 28: 1866-1870, 2003.

Högl B., Wetter T. C. and Trenkwalder C. Pathophysiology, clinical aspects and therapy of sleep disorders in Parkinson disease. *Nervenarzt* 72: 416-424, 2001.

Homann C. N., Wenzel K., Suppan K., Ivanic G., Kriechbaum N., Crevenna R. and Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 324: 1483-1487, 2002.

Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991.

Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology* 21: 24S-27S, 1999.

Kales A., Ansel R. D., Markham C. H., Scharf M. B. and Tan T. L. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther* 12: 397-406, 1971.

Kebabian J. W. and Calne D. B. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93-96, 1979.

Klein C., Kompf D., Pulkowski U., Moser A. and Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 244: 371-377, 1997.

Körner Y., Meindorfner C., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Haja D., Cassel W. and Oertel W. H. Zusammenhang zwischen selbstberichteter Tagesmüdigkeit und selbstberichteten Schlafstörungen vor und nach einer Erkrankung an M. Parkinson - Fragebogendaten von 6620 Parkinson-Patienten. *Somnologie* 7: 79-88, 2003.

Körner Y., Meindorfner C., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Haja D., Cassel W., Oertel W. H. and Kruger H. P. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 1298-1305, 2004.

Kubicki S., Herrmann W. M. and Höller L. Critical comments on the rules by Rechtschaffen and Kales concerning the visual evaluation of EEG sleep records. In: *EEG in Drug Research*, edited by Herrmann W. M. Fischer Verlag. Stuttgart-New York, 1982. p. 387-403.

Lachenmayer L. Parkinson's disease and the ability to drive. *J Neurol* 247 Suppl 4: IV/28-30, 2000.

Laihinen A., Alihanka J., Raitasuo S. and Rinne U. K. Sleep movements and associated autonomic nervous activities in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 76: 64-68, 1987.

Lauer C. J., Riemann D., Wiegand M. and Berger M. From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 29: 979-993, 1991.

Lavie P., Wajsbort J. and Youdim M. B. Deprenyl does not cause insomnia in parkinsonian patients. *Commun Psychopharmacol* 4: 303-307, 1980.

Lees A. J., Blackburn N. A. and Campbell V. L. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 11: 512-519, 1988.

Lin L., Hungs M. and Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol* 117: 9-20, 2001.

Loomis A. L., Harvey E. N. and Hobart G. A. Electrical potentials of the human brain. *J Exper Psychol* 19: 249-279, 1936.

Louden M. B., Morehead M. A. and Schmidt H. S. Activation by selegiline (Eldepryle) of REM sleep behavior disorder in parkinsonism. *W V Med J* 91: 101, 1995.

Manni R., Terzaghi M., Sartori I., Mancini F. and Pacchetti C. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med* 5: 189-193, 2004.

Martinez-Martin P., Gil-Nagel A., Gracia L. M., Gomez J. B., Martinez-Sarries J. and Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 9: 76-83, 1994.

Masuhr K. F. and Neumann M. *Neurologie. Duale Reihe*, 2005.

Meindorfner C., Körner Y., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Oertel W. H. and Kruger H. P. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord* 20: 832-842, 2005.

Menza M. A. and Rosen R. C. Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 36: 262-266, 1995.

Merino-Andreu M., Arnulf I., Konofal E., Derenne J. P. and Agid Y. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 60: 1553-1554, 2003.

Miller J. D., Farber J., Gatz P., Roffwarg H. and German D. C. Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and walking in the rat. *Brain Res* 273: 133-141, 1983.

Moller H. J., Kayumov L., Bulmash E. L., Nhan J. and Shapiro C. M. Simulator performance, microsleep episodes, and subjective sleepiness: normative data using convergent methodologies to assess driver drowsiness. *J Psychosom Res* 61: 335-342, 2006.

Möller J. C., Cassel W., Stiasny-Kolster K., Jerrentrup A., Y. K., Krüger H.-P., Becker H. F. and Oertel W. H. "Sleep attacks" in patients with sleep-disordered breathing. *Somnologie* 9: 127-132, 2005a.

Möller J. C., Körner Y., Cassel W., Meindorfner C., Krüger H. P., Oertel W. H. and Stiasny-Kolster K. Sudden onset of sleep and dopaminergic therapy in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 7: 333-339, 2006.

Möller J. C., Körner Y., Dodel R. C., Meindorfner C., Stiasny-Kolster K., Spottke A., Krüger H. P. and Oertel W. H. Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *J Neurol* 252: 926-935, 2005b.

Möller J. C., Rethfeldt M., Körner Y., Stiasny-Kolster K., Cassel W., Meindorfner C., Rissling I., Krüger H. P. and Oertel W. H. Daytime sleep latency in medication-matched Parkinsonian patients with and without sudden onset of sleep. *Mov Disord* 20: 1620-1622, 2005c.

Möller J. C., Stiasny K., Hargutt V., Cassel W., Tietze H., Peter J. H., Krüger H. P. and Oertel W. H. Evaluation of sleep and driving performance in six patients with Parkinson's disease reporting sudden onset of sleep under dopaminergic medication: a pilot study. *Mov Disord* 17: 474-481, 2002.

Montastruc J. L., Brefel-Courbon C., Senard J. M., Bagheri H., Ferreira J., Rascol O. and Lapeyre-Mestre M. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 24: 181-183, 2001.

Monti J. M., Hawkins M., Jantos H., D'Angelo L. and Fernandez M. Biphasic effects of dopamine D-2 receptor agonists on sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology* 95: 395-400, 1988.

Morewitz J. H. Evaluation of excessive daytime sleepiness in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 36: 324-330, 1988.

Morimoto T., Shimbo T., Orav J. E., Matsui K., Goto M., Takemura M., Hira K. and Fukui T. Impact of social functioning and vitality on preference for life in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 171-175, 2003.

Mouret J. Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38: 653-657, 1975.

Müller T. and Paterok B. *Schlaftraining - ein Therapiemanual zur Behandlung von Schlafstörungen.* Hogrefe Verlag, 1999.

Myslobodsky M., Mintz M., Ben-Mayor V. and Radwan H. Unilateral dopamine deficit and lateral eeg asymmetry: sleep abnormalities in hemi-Parkinson's patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54: 227-231, 1982.

Nausieda P. A., Weiner W. J., Kaplan L. R., Weber S. and Klawans H. L. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 5: 183-194, 1982.

Neugebauer E., Rothmund M. and Lorenz W. The concept, structure and practice of prospective clinical studies. *Chirurg* 60: 203-213, 1989.

Oertel W. H. and Schulz G. Parkinson Syndrome. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, edited by Brandt T., Dichgans J. and Diener H. C. Kohlhammer-Verlag. Stuttgart, 2003. p. 919-963.

Olanow C. W., Schapira. A.H. and Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 212-215, 2000.

Ondo W. G., Dat Vuong K., Khan H., Atassi F., Kwak C. and Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57: 1392-1396, 2001.

Ondo W. G., Vuong K. D. and Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 59: 421-424, 2002.

Oropesa E., Cycon H. L. and Jobert M. Sleep Stage Classification using Wavelet Transform and Neural Network. In: ICSI Technical Report. Berkeley: International Computer Science Institute, 1999.

Pacchetti C., Martignoni E., Terzaghi M., Zangaglia R., Mancini F., Nappi G. and Manni R. Sleep attacks in Parkinson's disease: a clinical and polysomnographic study. *Neurol Sci* 24: 195-196, 2003.

Pal S., Bhattacharya K. F., Agapito C. and Chaudhuri K. R. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm* 108: 71-77, 2001.

Parkinson J. Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely and Jones. London, 1817.

Pauletto G., Belgrado E., Marinig R. and Bergonzi P. Sleep disorders and extrapyramidal diseases: an historical review. *Sleep Med* 5: 163-167, 2004.

Paus S., Brecht H. M., Koster J., Seeger G., Klockgether T. and Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 659-667, 2003.

Poewe W. and Hogl B. Parkinson's disease and sleep. *Curr Opin Neurol* 13: 423-426, 2000.

Priest B., Brichard C., Aubert G., Liistro G. and Rodenstein D. O. Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1619-1625, 2001.

Razmy A., Lang A. E. and Shapiro C. M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 61: 97-102, 2004.

Rechtschaffen A. and Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Public Health Service 204: U.S. Government Printing Office, Washington DC, 1968.

Reyner L. and Horne J. Falling asleep whilst driving: are drivers aware of prior sleepiness? *Int J Legal Med* 111: 120-123, 1998.

Risling I., Geller F., Bandmann O., Stiasny-Kolster K., Körner Y., Meindorfner C., Krüger H. P., Oertel W. H. and Möller J. C. Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks". *Mov Disord* 19: 1279-1284, 2004.

Risling I., Körner Y., Geller F., Stiasny-Kolster K., Oertel W. H. and Möller J. C. Preprohypocretin polymorphisms in Parkinson disease patients reporting "sleep attacks". *Sleep* 28: 871-875, 2005.

Romigi A., Brusa L., Marciani M. G., Pierantozzi M., Placidi F., Izzi F., Sperli F., Testa F. and Stanzione P. Sleep episodes and daytime somnolence as result of individual susceptibility to different dopaminergic drugs in a PD patient: a polysomnographic study. *J Neurol Sci* 228: 7-10, 2005.

Roth T., Rye D. B., Borchert L. D., Bartlett C., Bliwise D. L., Cantor C., Gorell J. M., Hubble J. P., Musch B., Olanow C. W., Pollak C., Stern M. B. and Watts R. L. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 4: 275-280, 2003.

Rye D. B. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 63: S2-7, 2004.

Rye D. B., Bliwise D. L., Dihenia B. and Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 9: 63-69, 2000.

Rye D. B. and Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 58: 341-346, 2002.

Rye D. B., Johnston L. H., Watts R. L. and Bliwise D. L. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology* 53: 1868-1870, 1999.

Santamaria J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 63: S21-23, 2004.

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

Schapira A. H. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 355: 1332-1333, 2000.

Schenck C. H., Bundlie S. R. and Mahowald M. W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46: 388-393, 1996.

Schneider E., Maxion H., Ziegler B. and Jacobi P. Sleep in patients with Parkinson's disease and its influence by L-DOPA. *J Neurol* 207: 95-108, 1974.

Sharf B., Moskovitz C., Lupton M. D. and Klawans H. L. Dream phenomena induced by chronic levodopa therapy. *J Neural Transm* 43: 143-151, 1978.

Shpirer I., Miniovitz A., Klein C., Goldstein R., Prokhorov T., Theitler J., Pollak L. and Rabey J. M. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 21: 1432-1438, 2006.

Starkstein S. E., Preziosi T. J. and Robinson R. G. Sleep disorders, pain, and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 31: 352-355, 1991.

Tan E. K., Lum S. Y., Fook-Chong S. M., Teoh M. L., Yih Y., Tan L., Tan A. and Wong M. C. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* 58: 465-468, 2002.

Tandberg E., Larsen J. P. and Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 13: 895-899, 1998.

Tandberg E., Larsen J. P. and Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 14: 922-927, 1999.

Thannickal T. C., Lai Y. Y. and Siegel J. M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 130: 1586-1595, 2007.

Thornton C., Dore C. J., Elsworth J. D., Herbert M. and Stern G. M. The effect of deprenyl, a selective monoamine oxidase B inhibitor, on sleep and mood in man. *Psychopharmacology (Berl)* 70: 163-166, 1980.

Thorpy M. J. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15: 268-276, 1992.

Tirunahari V. L., Zaidi S. A., Sharma R., Skurnick J. and Ashtyani H. Microsleep and sleepiness: a comparison of multiple sleep latency test and scoring of microsleep as a diagnostic test for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med* 4: 63-67, 2003.

Tracik F. and Ebersbach G. Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: polysomnographic recordings. *Mov Disord* 16: 500-506, 2001.

Ulivelli M., Rossi S., Lombardi C., Bartalini S., Rocchi R., Giannini F., Passero S., Battistini N. and Lugaresi E. Polysomnographic characterization of pergolide-induced sleep attacks in idiopathic PD. *Neurology* 58: 462-465, 2002.

van Hilten B., Hoff J. I., Middelkoop H. A., van der Velde E. A., Kerkhof G. A., Wauquier A., Kamphuisen H. A. and Roos R. A. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol* 51: 922-928, 1994.

Vincken W. G., Darauay C. M. and Cosio M. G. Reversibility of upper airway obstruction after levodopa therapy in Parkinson's disease. *Chest* 96: 210-212, 1989.

Weeß H.-G., Lund R., Gresele C., Böhning W., Sauter C. and Steinberg R. Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit: Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien - Theoretische Grundlagen. *Somnologie* 2: 32-41, 1998.

Wein A., Golubev V. and Yakhno N. Polygraphic analysis of sleep and wakefulness in patients with Parkinson's syndrome. *Waking Sleeping* 3: 31-40, 1979.

Wetter T. C., Brunner H., Hogl B., Yassouridis A., Trenkwalder C. and Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 16: 928-933, 2001.

Wetter T. C., Collado-Seidel V., Pollmacher T., Yassouridis A. and Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 23: 361-367, 2000.

Wetter T. C., Collado-Seidel V. and Trenkwalder C. Polysomnographische Untersuchung von Patienten mit Parkinson-Syndromen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. *Somnologie* 3: 300-306, 1999.

Wyatt J. K., Bootzin R. R., Anthony J. and Bazant S. Sleep onset is associated with retrograde and anterograde amnesia. *Sleep* 17: 502-511, 1994.

Yusuf S., Held P., Teo K. K. and Toretzky E. R. Selection of patients for randomized controlled trials: implications of wide or narrow eligibility criteria. *Stat Med* 9: 73-83; discussion 83-76, 1990.

Zimmermann P. and Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (1.02c ed.). Herzogenrath: Psytest, 1994.

Kapitel 7

Anhang

I Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ASDA	American Sleep Disorders Association
CAB	Cabergolin
CCT	craniale Computertomographie
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DA	Dopaminagonisten
dPV	deutsche Parkinson Vereinigung
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
h	hour
H&Y	Hoehn & Yahr
ISCS	Inappropriate Sleep Composite Score
k.A.	keine Angaben
L-Dopa	Levodopamin
LIS	Lisurid
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MAS	Multifunktionelles Auswertesystem
ms	milliseconds
min	minutes
MMST	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mikroschlaf
MSA	Multisystematrophie
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NREM	Non Rapid Eye Movement
n.s.	nicht signifikant
PD	Parkinson Disease
PER	Pergolid
PLMS/D	Periodic Limb Movements in Sleep/ Sleep Disorder
PPX	Pramipexol
RBD	REM-Behavior-Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless Legs Syndrom
ROP	Ropinirol
RWA	REM-Schlaf ohne Muskelatonie
SA	Standardabweichung

sec	seconds
SOL	Sleep Onset Latency
SOREMP	Sleep Onset Rapid Eye Movement Sleep Periods
SOS	Sudden Onset of Sleep
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
SPT	Sleep Period Time
TAP	Computergestützte Testbatterie
TST	Total Sleep Time
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
USE	Unbeabsichtigte Schlafepisode
VTA	Ventrales Tegmentales Areal

II Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen		Seite
Tabelle 3.1	Dopaminerge Medikation der Studienpatienten	56
Tabelle 3.2	Demographische Daten der Studienpatienten	57
Tabelle 3.3	Hoehn & Yahr, UPDRS II und III, ESS	58
Tabelle 3.4	Schlafstagebuch	60
Tabelle 3.5	Anzahl und Qualität der Schlafattacken in der Gesamtaufnahmezeit	62
Tabelle 3.6	Mikroschlaf im Tages-EEG	63
Tabelle 3.7	Längerer Schlaf und Gesamtschlaf im Tages-EEG	64
Tabelle 3.8	Parameter des Schlaf-EEGs	65
Tabelle 3.9	Schlafarchitektur	66
Tabelle 3.10	Vergleich objektiver und subjektiver Nachtschlafparameter	67
Tabelle 3.11	Korrelationen zwischen Mikroschlaf und Parametern des Schlaf-EEGs	68
Tabelle 3.12	Alertness-Test	70
Tabelle 3.13	Aufmerksamkeits-Test	71
Tabelle 3.14	Korrelationen zwischen Schlafereignissen am Nachmittag und der Reaktionszeit im Alertness-Test	72
Tabelle 4.1	Polysomnographische Aufzeichnungen von Schlafattacken im Vergleich	80
Tabelle 4.2	Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafattacken	85
Tabelle 4.3	Nachtschlafparameter im Vergleich	88
 Abbildungen		 Seite
Abbildung 1	Idealisiertes Hypnogramm	16
Abbildung 2.1	Beispiel des Untertests geteilte Aufmerksamkeit	50
Abbildung 2.2	Beispiel des Untertests Arbeitsgedächtnis	51
Abbildung 3.1	Telefonische Akquisition der Studienteilnehmer	55
Abbildung 3.2	Mittelwerte und Standardabweichungen der ESS-Punktwerte	59
Abbildung 4.1	Polysomnographischer Ausschnitt einer MS-Episode mit Eventmarker	78
Abbildung 4.2	Mikroschlaf (in Sekunden) im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollpatienten	79
Abbildung 4.3	Hypnogramme im Vergleich	90
Abbildung 4.4	Die Interaktion von Prozess S und C nach dem Zwei-Prozess-Modell von Borbely	91

III Fragebögen

III a Schlaftagebuch

ABEND/MORGENPROTOKOLLE für Schlafuntersuchungen

WICHTIG: UNBEDINGT VOR DER ERSTBEARBEITUNG LESEN

Wir möchten Sie bitten, diese Abend/Morgenprotokolle regelmäßig, vollständig und sorgfältig zu bearbeiten. Nur so können wir die darin enthaltenen Informationen zu Ihrem Nutzen bearbeiten. Es gibt keine bessere Methode, sich ein umfassendes Bild von Ihren Schlafgewohnheiten und/oder -störungen zu machen, als über längere Zeiträume hinweg gründlich Buch zu führen; es können so auch komplizierte Zusammenhänge erkannt werden. Nehmen Sie diese Aufgabe bitte sehr ernst.

Sie müssen sich unmittelbar vor dem abendlichen Lichtlöschen und unmittelbar nach dem morgendlichen Aufstehen jeweils etwa fünf Minuten Zeit nehmen, um das Protokoll zu bearbeiten. In jedem grauen Feld finden Sie eine Frage. Diese Frage beantworten Sie, indem Sie einerseits die erfragte Angabe machen, andererseits, indem Sie die für Sie passende Antwortvorgabe ankreuzen. Ein Beispiel, in dem beide Fälle zusammenkommen sieht dann so aus:

Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?				ca.	Std.	Min.
War dies für Sie vergleichsweise...						
sehr lang	ziemlich lang	eher lang	eher kurz	ziemlich kurz	sehr kurz	

Im Sinne einer Aufwandsersparnis für Sie haben wir den Fragebogen so konstruiert, daß Sie Eintragungen jeweils nur vornehmen müssen, wenn die jeweilige Fragestellung Sie auch betrifft. Wenn Sie also beispielsweise tagsüber nicht geraucht haben, machen Sie bei der entsprechenden Frage einfach keinen Vermerk.

Mit Ausnahme der abendlichen Zu-Bett-Gehzeit und des morgendlichen Aufwachens und Aufstehens (hier benötigen wir die Uhrzeit!) sind wir an ihrer subjektiven Einschätzung von Zeiträumen interessiert, beispielsweise also an Ihrer subjektiven Einschätzung der nächtlichen Gesamtschlafzeit in Stunden und Minuten und an Ihrer Bewertung dieser Zeitspanne als kurz, mittel oder lang. Zur Bearbeitung dieses Fragebogens brauchen Sie nachts keine Uhr.

Sollten Sie Probleme bei der Bearbeitung unserer Abend/Morgenprotokolle haben, wenden Sie sich bitte vertrauensvoll an uns! Wir danken Ihnen für Ihre gewissenhafte Mitarbeit!

NAME:		VORNAME:	
-------	--	----------	--

Name: _____ Datum: _____ Wochentag: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen!

I. ABENDPROTOKOLL

1. **Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------

Wie fühlen Sie sich jetzt? ➤

matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------

Wie fühlen Sie sich jetzt? ➤

angespannt	ziemlich angespannt	eher angespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt
------------	---------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------

2. **Wie war heute Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit?** ➤

gut	ziemlich gut	eher gut	eher schlecht	ziemlich schlecht	schlecht
-----	--------------	----------	---------------	-------------------	----------

3. **Haben Sie sich heute müde oder erschöpft gefühlt?** *Wenn ja:*

ein wenig müde	ziemlich müde	sehr müde
----------------	---------------	-----------

ein wenig erschöpft	ziemlich erschöpft	sehr erschöpft
---------------------	--------------------	----------------

4. **Haben Sie heute tagsüber geschlafen?** *Wenn ja*

Wie lange insgesamt?
ca. _____ Min.

 ➤

Wie oft?
_____ Mal

 ➤

Wann?
____:____ Uhr _____:____ Uhr

5. **Hat es für Sie heute besonders starke Belastungen gegeben?** *Wenn ja:*

körperlicher Natur	geistiger Natur	seelischer Natur
--------------------	-----------------	------------------

6. **Haben Sie in den letzten 4 Stunden Genußmittel zu sich genommen?**

<i>Wenn ja: Welche?</i>	<i>Wieviel?</i>	<i>War dies für Sie vergleichsweise...</i>		
Kaffee oder schw. Tee	___ Tassen	wenig	normal	viel
Coca-Cola	___ Gläser			
Bier (0,2 l)	___ Gläser	wenig	normal	viel
Wein oder Sekt (0,1 l)	___ Gläser			
Spirituosen (2 cl)	___ Gläser			
Zigaretten	___ Stück	wenig	normal	viel
Zigarren oder Pfeifen	___ Stück			

7. **Wann sind Sie zu Bett gegangen?**

____:____ Uhr

8. **Hat sich heute irgendetwas Außergewöhnliches ereignet, teilen Sie es uns bitte in Ihren Worten mit:**

Bitte setzen Sie morgen früh die Bearbeitung auf der Rückseite fort!

II. MORGENPROTOKOLL

9. **Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------

Wie fühlen Sie sich jetzt? ➤

matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------

Wie fühlen Sie sich jetzt? ➤

angespannt	ziemlich angespannt	eher angespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt
------------	---------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------

10. **Wie erholsam war Ihr Schlaf?** ➤

sehr erholsam	ziemlich erholsam	mittelmäßig erholsam	kaum erholsam	gar nicht erholsam
---------------	-------------------	----------------------	---------------	--------------------

11. **Wie lange waren Sie abends im Bett, bevor Sie versuchten zu schlafen (Licht löschten)?**

ca. Min.

12. **Wie lange hat es anschließend gedauert, bis Sie einschliefen?**

ca. Std.	Min.
War dies für Sie vergleichsweise...	
sofort eingeschlafen	
gar nicht geschlafen	

sehr kurz	kurz	normal	lang	sehr lang
-----------	------	--------	------	-----------

13. **Waren Sie nachts wach?** *Wenn ja:*

Wie oft?	➤	War dies für Sie vergleichsweise...	➤	Sind Sie währenddessen vorwiegend...
ca. Mal		seltener	normal	häufig
Wie lange insgesamt?	➤	War dies für Sie vergleichsweise...		aufge- standen
ca. Std. Min.		kurz	normal	lang
				im Bett ge- blieben

14. **Sofern Sie schlecht geschlafen haben, woran hat es dann gelegen? (mehrfaches Ankreuzen möglich)**

persönliche Probleme	Schmerzen	Geräusche/Lärm	körperliche Mißempfindungen
berufliche Probleme	Herzbeschwerden	fremde Schlafumgebung	konnte nicht aufhören zu denken
ich hatte geträumt	Atembeschwerden	Hunger oder Durst	Beschäftigung mit Banalitäten
innere Unruhe	starkes Schwitzen	ich mußte zur Toilette	weiß ich nicht
Sonstiges:			

15. **Haben Sie nachts geträumt?** *Wenn ja:*

viel	mittel	wenig	➤	angenehm	neutral	unangenehm
------	--------	-------	---	----------	---------	------------

16. **Wann sind Sie endgültig aufgewacht?**

___:___ Uhr	➤	Wurden Sie zuletzt...	➤	Empfanden Sie das als...		
		von alleine wach	geweckt	zu früh	genau richtig	zu spät

17. **Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?**

ca. Std.	Min.				
War dies für Sie vergleichsweise...					
sehr lang	ziemlich lang	eher lang	eher kurz	ziemlich kurz	sehr kurz

18. **Wann sind Sie heute morgen endgültig aufgestanden?**

___:___ Uhr

19. **Haben Sie, seit Sie gestern morgen aufgestanden sind, bis jetzt (auch nachts) Medikamente genommen?**

Präparat
Dosis
Uhrzeit.....

III b dPV-Umfragebogen (gekürzt) mit ESS

Persönliche Daten:

Datum:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum:

Dauer der Parkinson-Erkrankung: seit 19_____ (Bitte Jahreszahl eintragen)

Derzeitige Behandlung: Hausarzt
 Facharzt Neurologie
 Ambulanz

Geschlecht: männl.
 weibl.

Familienstand: ledig, verwitwet, geschieden
 verheiratet, in Lebensgemeinschaft

Höchster Schulabschluss: Volks-/Hauptschule ohne Lehre
 Volks-/Hauptschule mit Lehre
 Mittlerer Schulabschluss, Mittlere Reife
 Abitur, Fachhochschule, Hochschule

Berufstätigkeit: **Nicht berufstätig** Hausfrau ohne andere Berufsausbildung
 Hausfrau mit anderer Berufsausbildung
 Rentner(in)
 zur Zeit arbeitslos

Noch in Ausbildung in Berufsausbildung (Lehre etc.)
 in Schul-/Hochschulausbildung

Berufstätig Arbeiter(in)
 Angestellte(r)
 Beamte(r)
 Selbständige(r)
 freie Berufe

Haushalt: Wie viele Personen leben **ständig** in Ihrem Haushalt, Sie selbst mit eingeschlossen?

Anzahl der Personen **insgesamt**: _____

In der nächsten Frage geht es um die Medikamente, die sie gegen ihre Parkinson-Erkrankung einnehmen.

Auf den folgenden Seiten sind alle zur Zeit verfügbaren Medikamente gegen Parkinson alphabetisch aufgelistet. Bitte erschrecken Sie nicht, die Liste ist sehr lang !!!



Es sind über 150 Medikamente geworden; wir haben versucht, alle unterschiedlichen Dosierungen aufzunehmen, um Ihnen Schreibarbeit abzunehmen.

- BITTE KREUZEN SIE **NUR** DIEJENIGEN MEDIKAMENTE AN, DIE SIE **ZUR ZEIT** EINNEHMEN.
- Machen Sie bitte für jedes der Medikamente, das sie zur Zeit einnehmen, **zwei Angaben**:
 1. **Seit wann** nehmen Sie es ein ? (**zweite Spalte**)
 2. **Wie viele Tabletten/Kapseln** nehmen Sie davon pro Tag ein? (**dritte Spalte**)
- Falls ein Medikament, das Sie zur Zeit einnehmen, nicht dabei ist, so tragen Sie dieses am Ende der Tabelle in die freien Felder ein (Seite 7).
- Falls Sie außer den Parkinson-Medikamenten noch **weitere Medikamente** einnehmen, tragen Sie diese bitte auf **Seite 8** ein.



Medikamente (alphabetisch sortiert)	Bitte nur die Medikamente ankreuzen, die Sie <u>ZUR ZEIT</u> nehmen	Seit wann nehmen Sie dieses Medikament ? (Monat/Jahr)	Wie ist die derzeitige <u>Dosierung</u> ? (Anzahl/Tag)
Adekin 100 mg Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Akatinol Memantine	<input type="checkbox"/>		
Akineton Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Akineton retard, Retardtabletten	<input type="checkbox"/>		
Almirid 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Almirid 20 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Aman 100 Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amanta 100 AbZ Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin AL 100 Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin AZU 100 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin neuraxpharm 100 Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin-ratiopharm Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin Stada 100 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantadin-TEVA Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantagamma 100 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amantagamma 200 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amanta-Sulfat-AZU 100 mg Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Amanta-HCl-AZU 200 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amindan 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Amixx Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Antiparkin Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Apomorphin s.c. Injektionen	<input type="checkbox"/>		
Artane 2 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Artane 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Biperiden-neuraxpharm 2, Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Biperiden-neuraxpharm 4, Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Biperiden-neuraxpharm, Infusionslösung	<input type="checkbox"/>		
Biperiden-ratiopharm Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Bromocrel 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocrel 10 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin 5 von ct Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin 10 von ct Kapseln	<input type="checkbox"/>		

Medikamente (alphabetisch sortiert)	Bitte nur die Medikamente ankreuzen, die Sie ZUR ZEIT nehmen	Seit wann nehmen Sie dieses Medikament ? (Monat/Jahr)	Wie ist die derzeitige Dosierung? (Anzahl/Tag)
Bromocriptin AZU 2,5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin AZU 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin AZU 10 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin beta 2,5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin beta 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin ratiopharm 2,5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin ratiopharm 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Bromocriptin ratiopharm 10 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
CABASERIL 1 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
CABASERIL 2 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
CABASERIL 4 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Cerebramed Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Cogentinol Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Comtess 200 mg Filmtabletten	<input type="checkbox"/>		
Cripar 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Cripar 20 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Deprenyl	<input type="checkbox"/>		
Desiperiden 1 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Desiperiden 2 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Dopaflex 500, Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Dopergin 0,2 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Dopergin 0,5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
DOPS	<input type="checkbox"/>		
Isicom 100 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Isicom 250 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Jumex	<input type="checkbox"/>		
Jutagilin 10	<input type="checkbox"/>		
Kirim 5T Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Kirim Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levocarb-GRY 100 mg/25 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levocarb-GRY 250 mg/50 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levodopa-Carbi-AZU 100 mg/25 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		

Medikamente (alphabetisch sortiert)	Bitte nur die Medikamente ankreuzen, die Sie ZUR ZEIT nehmen	Seit wann nehmen Sie dieses Medikament ? (Monat/Jahr)	Wie ist die derzeitige Dosierung? (Anzahl/Tag)
Levodopa-Carbi-AZU 200 mg/50 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levodopa comp. C Stada 100 mg/25 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levodopa comp. C Stada 250 mg/25 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Levodopa-ratiopharm comp 100 mg/ 25 mg	<input type="checkbox"/>		
Levodopa-ratiopharm comp 200 mg/50 mg	<input type="checkbox"/>		
Levodopa-neuraxpharm 100 mg/25 mg	<input type="checkbox"/>		
Levodopa-neuraxpharm 200 mg/50 mg	<input type="checkbox"/>		
Levopar 62,5 mg Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Levopar 125 mg Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Levopar 250 mg Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Madopar 62,5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Madopar 125 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Madopar 125 T Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Madopar 250 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Madopar - LT Tabletten löslich	<input type="checkbox"/>		
Madopar Depot Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Madopar DR (dual release)	<input type="checkbox"/>		
MAOtil	<input type="checkbox"/>		
Metixen Berlin-Chemie Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Movergan 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Movergan 10 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Nacom 100 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Nacom 250 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Nacom 100 retard	<input type="checkbox"/>		
Nacom 200 retard	<input type="checkbox"/>		
Norakin N Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Norflex Retard Tabletten.	<input type="checkbox"/>		
Osnervan Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Parkinsan 10 mg magensaftresistente Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Parkinsan 20 mg magensaftresistente Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Parkinsan 30 mg magensaftresistente Tabletten	<input type="checkbox"/>		

Medikamente (alphabetisch sortiert)	Bitte nur die Medikamente ankreuzen, die Sie <u>ZUR ZEIT</u> nehmen	Seit wann nehmen Sie dieses Medikament ? (Monat/Jahr)	Wie ist die derzeitige <u>Dosierung</u> ? (Anzahl/Tag)
Parkopan 2 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Parkopan 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Parkotil 0,05 mg	<input type="checkbox"/>		
Parkotil 0,25 mg	<input type="checkbox"/>		
Parkotil 1 mg	<input type="checkbox"/>		
Pk-Levo Tabletten 100 mg/25 mg	<input type="checkbox"/>		
Pk-Merz Filmtabletten 100 mg	<input type="checkbox"/>		
Pk-Merz Filmtabletten 150 mg	<input type="checkbox"/>		
Pravidel 2,5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Pravidel 5 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
Pravidel 10 Kapseln	<input type="checkbox"/>		
ReQuip 0,25 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
ReQuip 0,5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
ReQuip 1 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
ReQuip 2 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
ReQuip 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegam 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegam 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin AL 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin AL 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin Azupharma 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin Azupharma 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin von ct 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin von ct 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin Heumann 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin neuraxpharm 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin ratiopharm HCl 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin ratiopharm HCl 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin Stada 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin Stada 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin TEVA 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selegilin TEVA 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		

Medikamente (alphabetisch sortiert)	Bitte nur die Medikamente ankreuzen, die Sie <u>ZUR ZEIT</u> nehmen	<u>Seit wann</u> nehmen Sie dieses Medikament ? (Monat/Jahr)	Wie ist die derzeitige <u>Dosierung</u> ? (Anzahl/Tag)
Selemerck 5 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selemerck 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selepark Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Selepark 10 Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Seletop 5	<input type="checkbox"/>		
Selgimed 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Sifrol 0,088 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Sifrol 0,18 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Sifrol 0,7 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Sinemet	<input type="checkbox"/>		
Sormodren Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Striaton Tabletten	<input type="checkbox"/>		
tregor Tabletten	<input type="checkbox"/>		
tregor Infusion	<input type="checkbox"/>		
Tremarit 5 mg Tabletten	<input type="checkbox"/>		
Tremarit 15 mg Manteltabletten	<input type="checkbox"/>		
Tremoforat	<input type="checkbox"/>		
Viregyt Kapseln	<input type="checkbox"/>		

Weitere Parkinson-Medikamente:

Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		
Name:	<input type="checkbox"/>		

Welche sonstigen Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Bitte tragen Sie den <u>genauen</u> Medikamentennamen ein	<u>Seit wann</u> nehmen Sie diese Medikation? (<u>bitte ankreuzen</u>)	In welcher <u>Dosierung</u> (Gesamtdosis/Tag)?
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	
Name:	<input type="checkbox"/> erst seit kurzem <input type="checkbox"/> länger als einen Monat	

- Neben der Parkinson-Erkrankung leide ich an einer **anderen chronischen Erkrankung** (z.B. Diabetes, Arthritis).

ja nein

- Wenn ja, welche Krankheit _____

Fragen zum Schlaf:



- Wie viele Stunden schlafen Sie durchschnittlich pro Nacht?

_____ Stunden

- Wie oft schlafen Sie tagsüber? Wie lange schlafen Sie dann in der Regel?

_____ mal _____(Minuten/Stunden)

- Hatten Sie vor Auftreten Ihrer Parkinson-Erkrankung Schlafstörungen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein	weiß nicht (mehr)

- Waren Sie vor Auftreten Ihrer Parkinson-Erkrankung tagsüber müde?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein	weiß nicht (mehr)

- Haben Sie zur Zeit Schlafstörungen?

Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein
Durchschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein
<u>zu frühes</u> Erwachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein

- Wenn ja, welche Hauptursachen für Ihre Schlafstörungen vermuten Sie?

1.: _____

2.: _____

- Sind Sie zur Zeit tagsüber müde?

ja, fast immer
 ja, häufig
 ja, manchmal
 ja, selten
 nein

- Wenn ja, welche Hauptursachen für Ihre Tagesmüdigkeit vermuten Sie?

1.: _____

2.: _____



- Ist es Ihnen beim Schreiben oder Reden schon mal passiert, dass Sie mitten im Satz ohne Zusammenhang zum Vorhergehenden weiter geredet oder geschrieben haben?

ja nein

- Kommt es oder kam es in der Vergangenheit vor,
 - dass Sie tagsüber plötzlich einschlafen, ohne dass Sie dies wollen, oder
 - dass Sie plötzlich aufwachen, ohne dass Sie bemerkt haben, eingeschlafen zu sein?
 Wenn ja, in welchen Zeitraum und wie oft?

ja, seit _____ (Monat/Jahr)

täglich
 2-4-mal pro Woche
 2-4-mal pro Monat
 seltener

früher; von _____ (Monat/Jahr) bis _____ (Monat/Jahr)

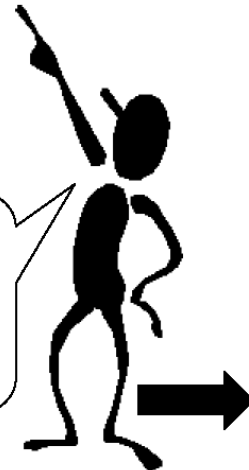
täglich
 2-4-mal pro Woche
 2-4-mal pro Monat
 seltener

nein

Wenn es **nicht** vorkommt, dass Sie plötzlich einschlafen, lassen Sie bitte die nächsten Seiten (auch die gelben und die grünen) aus und gehen zur **SEITE 17** über.



Wenn Sie **plötzlich einschlafen, blättern Sie bitte auf die nächste Seite**, und folgen Sie den dortigen Anweisungen.



Wenn Sie plötzlich einschlafen, waren Sie dann vorher müde oder sind Sie völlig unerwartet eingeschlafen? (Bitte ankreuzen und die entsprechenden Seiten bearbeiten!)

<input type="checkbox"/> ja, ich war vorher müde ↓	<input type="checkbox"/> nein, ich bin völlig unerwartet eingeschlafen ↓	<input type="checkbox"/> manchmal vorher müde, manchmal unerwartet ↓
Bitte nun die <u>gelben</u> Seiten bearbeiten, die grünen Seiten brauchen Sie nicht beantworten.	Bitte nun die <u>grünen</u> Seiten bearbeiten, die gelben Seiten brauchen Sie nicht beantworten.	Bitte erst die <u>grünen</u> Seiten ausfüllen. Wenn Sie damit fertig sind, bearbeiten Sie bitte die <u>gelben</u> Seiten.



Beschreibung von plötzlichen Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit. GRÜN



Im folgenden möchten wir Sie bitten, ein solches typisches, plötzliches Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit, das Sie erlebt haben, näher zu beschreiben.

- Gehen dem plötzlichen Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit Besonderheiten oder eine Warnung voraus?
 - nein
 - ja, und zwar _____
 - manchmal, und zwar _____

- Bei welchen Gelegenheiten passiert Ihnen das plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)
 - in ruhigen Situationen, wie
 - beim Lesen
 - beim Fernsehen
 - bei Sonstigem _____
 - in Situationen aktiver Tätigkeit, wie
 - beim Autofahren **als Fahrer**
 - bei der Haus- oder Gartenarbeit
 - beim Telefonieren
 - im Gespräch
 - beim Schreiben
 - bei Sonstigem _____

- Geschieht das plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit zu bestimmten Tageszeiten?
 - nein, zu keiner bestimmten Zeit
 - ja, vormittags
 - ja, um die Mittagszeit
 - ja, nachmittags
 - ja, abends

- Wie sehr leiden Sie an diesen plötzlichen Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit bzw. wie störend empfinden sie diese?
 - überhaupt nicht
 - sehr wenig
 - wenig
 - mittel
 - stark
 - sehr stark

- Wie erklären Sie sich dieses plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)

- Ich kann es mir überhaupt nicht erklären.
- Ich habe in der Nacht zuvor schlecht oder wenig geschlafen.
- Ich war schon am Vortag sehr müde.
- Ich war schon den ganzen Tag sehr müde.
- Ich war unmittelbar vorher sehr müde.
- Ich war vorher krank.
- Meine Parkinsonmedikation hat sich kurz vorher geändert.
- Meine sonstige Medikation hat sich kurz vorher geändert.
- Ich habe vorher meinen Alkohol- oder Nikotinkonsum verändert.
- Sonstiges: _____

- Wie gut glauben Sie, das plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit kontrollieren zu können?

- überhaupt nicht
- sehr wenig
- wenig
- mittel
- stark
- sehr stark

- Wenden Sie bestimmte Strategien oder Tricks an, um dieses plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit zu verhindern?

- nein ja, und zwar _____

- Wie lange schlafen Sie während einer solchen Einschlaf-Episode ohne vorherige Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)

- nur einige Sekunden
- bis zu mehreren Minuten
- noch länger
- weiß nicht

- Wie schnell ist der Übergang von Wachheit zum Schlaf bei solchen Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit?

- völlig abrupt
- innerhalb weniger Sekunden
- bis zu mehreren Minuten
- weiß nicht

- **Wenn Sie angegeben haben, dass sie auch schon Einschlaf-Episoden mit vorheriger Müdigkeit erlebt haben, bearbeiten Sie bitte nun die gelben Seiten.**
- **Wenn Sie angegeben haben, nur Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit erlebt zu haben, lassen Sie bitte die gelben Seiten aus und blättern zu der (weißen) Seite 17.**

**Beschreibung von plötzlichen Einschlaf-Episoden mit
vorheriger Müdigkeit GELB**



Im folgenden möchten wir Sie bitten, ein solches typisches, plötzliches Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit, das Sie erlebt haben, näher zu beschreiben.

- Gehen dem plötzlichen Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit Besonderheiten oder eine Warnung voraus, **außer der Müdigkeit**?
 - nein
 - ja, und zwar _____
 - manchmal, und zwar _____

- Bei welchen Gelegenheiten passiert Ihnen das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)
 - in ruhigen Situationen, wie
 - beim Lesen
 - beim Fernsehen
 - bei Sonstigem _____
 - in Situationen aktiver Tätigkeit, wie
 - beim Autofahren **als Fahrer**
 - bei der Haus- oder Gartenarbeit
 - beim Telefonieren
 - im Gespräch
 - beim Schreiben
 - bei Sonstigem _____

- Geschieht das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit zu bestimmten Tageszeiten?
 - nein, zu keiner bestimmten Zeit
 - ja, vormittags
 - ja, um die Mittagszeit
 - ja, nachmittags
 - ja, abends

- Wie sehr leiden Sie an diesen plötzlichen Einschlaf-Episoden mit vorheriger Müdigkeit bzw. wie störend empfinden sie diese?
 - überhaupt nicht
 - sehr wenig
 - wenig
 - mittel
 - stark
 - sehr stark

- Wie erklären Sie sich dieses plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit?
(Mehrfachantworten sind möglich)
 - Ich kann es mir überhaupt nicht erklären.
 - Ich habe in der Nacht zuvor schlecht oder wenig geschlafen.
 - Ich war schon am Vortag sehr müde.
 - Ich war schon den ganzen Tag sehr müde.
 - Ich war unmittelbar vorher sehr müde.
 - Ich war vorher krank.
 - Meine Parkinsonmedikation hat sich kurz vorher geändert.
 - Meine sonstige Medikation hat sich kurz vorher geändert.
 - Ich habe vorher meinen Alkohol- oder Nikotinkonsum verändert.
 - Sonstiges: _____
- Wie gut glauben Sie, das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit kontrollieren zu können?
 - überhaupt nicht
 - sehr wenig
 - wenig
 - mittel
 - stark
 - sehr stark
- Wenden Sie bestimmte Strategien oder Tricks an, um dieses plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit zu verhindern?
 - nein
 - ja, und zwar _____
- Wie lange schlafen Sie während einer solchen Einschlaf-Episode mit vorheriger Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)
 - nur einige Sekunden
 - bis zu mehreren Minuten
 - noch länger
 - weiß nicht
- Wie schnell ist der Übergang von Wachheit zum Schlaf bei solchen Einschlaf-Episoden mit vorheriger Müdigkeit?
 - völlig abrupt
 - innerhalb weniger Sekunden
 - bis zu mehreren Minuten
 - weiß nicht



Bearbeiten Sie nun bitte die nächsten Seiten.



- Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in einer der folgenden **Situationen einnicken oder einschlafen**, sich also nicht nur müde fühlen? Dies bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige der Situationen in letzter Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie bitte, sich vorzustellen, wie diese auf Sie gewirkt hätten.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das für Sie zutreffende Kästchen an.

Situation	Würde niemals einnicken	Geringe Wahrschein- lichkeit einzunicken	Mittlere Wahrschein- lichkeit einzunicken	Hohe Wahrschein- lichkeit einzunicken
Im Sitzen lesen	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Fernsehen	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater oder Versammlung)	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Als Mitfahrer in einem Auto, während einer Stunde Fahrt ohne Unterbrechung	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Mit jemanden zusammensitzen und sich unterhalten	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch
Als Fahrer in einem Auto, während man für wenige Minuten im Verkehr anhält	<input type="checkbox"/> nein, nie	<input type="radio"/> ja, gering	<input type="radio"/> ja, mittel	<input type="radio"/> ja, hoch

- Teilen Sie sich mit einer anderen Person ihr Schlafzimmer?

ja

nein

Wenn Sie Ihr Schlafzimmer mit einer anderen Person teilen, beantworten Sie bitte die folgenden **Fragen A-E** und blättern anschließend zur nächsten Seite.



Wenn Sie Ihr Schlafzimmer **nicht** mit einer anderen Person teilen, müssen Sie die folgenden Fragen A-E nicht beantworten. Blättern Sie bitte **gleich zur nächsten Seite.**



Hat Ihr Zimmerpartner bemerkt, dass Sie folgende Probleme haben? Wenn ja, haben Sie eine Vorstellung, wie häufig das jeweilige Problem auftritt?

Lautes Schnarchen

- nein/weiß nicht
- früher, aber nicht zur Zeit
- ja, weniger als einmal pro Woche
- ja, ein- bis zweimal pro Woche
- ja, dreimal oder häufiger in der Woche

Lange Atempausen während des Schlafes

- nein/weiß nicht
- früher, aber nicht zur Zeit
- ja, weniger als einmal pro Woche
- ja, ein- bis zweimal pro Woche
- ja, dreimal oder häufiger in der Woche

Beinzuckungen während des Schlafes

- nein/weiß nicht
- früher, aber nicht zur Zeit
- ja, weniger als einmal pro Woche
- ja, ein- bis zweimal pro Woche
- ja, dreimal oder häufiger in der Woche

Sprechen im Schlaf

- nein/weiß nicht
- früher, aber nicht zur Zeit
- ja, weniger als einmal pro Woche
- ja, ein- bis zweimal pro Woche
- ja, dreimal oder häufiger in der Woche

Zielgerichtete Körperbewegungen während des Schlafes (als ob Sie einen Traum ausleben würden, z.B. Boxen)

- nein/weiß nicht
- früher, aber nicht zur Zeit
- ja, weniger als einmal pro Woche
- ja, ein- bis zweimal pro Woche
- ja, dreimal oder häufiger in der Woche

- Haben Sie sich (oder Ihren Bettpartner) **während des Schlafes** verletzt (z.B. aus dem Bett fallen)? ja nein

- Verspüren Sie nachts einen Bewegungsdrang bzw. eine Unruhe in den Beinen oder haben Sie nachts Missempfindungen und bessern sich die Beschwerden durch Herumlaufen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche

- Fühlen Sie sich früh morgens **für Sekunden** wie gelähmt, unfähig sich zu bewegen oder zu sprechen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche

- Wenn Sie lachen oder aufgeregt sind, verlieren Sie dann plötzlich die Kraft in Ihren Beinen oder anderen Körperteilen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche

- Haben sich Ihre Träume in letzter Zeit geändert?
 - nein
 - ja, sie wurden _____

- Sind Ihre Träume so wirklich, dass Sie nicht sagen können, ob Sie schlafen oder wach sind?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche



- Wie würden Sie die Behinderung durch Ihre Parkinson-Erkrankung einschätzen?
Bitte kreuzen Sie eine Aussage an, die für Sie am besten zutrifft.
 - Ich bemerke keine wesentliche Behinderung. Zittern und Steifigkeit treten bei mir beide nur auf ein- und derselben Körperseite auf (entweder beides nur rechtsseitig oder beides nur linksseitig).
 - Ich bemerke eine leichte Behinderung. Meine Symptome treten rechts- und linksseitig auf. Ich habe beim Gehen keinerlei Probleme mit dem Gleichgewicht.
 - Ich bemerke eine mäßige Behinderung. Beim Gehen treten Schwierigkeiten auf: Ich bin unsicher beim Wenden, oder es besteht die Gefahr, beim Gehen zu stürzen.
 - Ich bemerke eine schwere Behinderung. Ich kann aber noch gehen.
 - Ich bemerke eine sehr schwere Behinderung. Ich bin bettlägerig oder auf einen Rollstuhl angewiesen.
- Meine Hauptsymptome sind
 - Steifigkeit
 - Zittern
 - Steifigkeit und Zittern

Freezing

Bei der Parkinson-Erkrankung kann ein „Freezing“ (= „Einfrieren“) als Symptom auftreten. Es handelt sich dabei um plötzliche, vorübergehende und relativ kurze Bewegungsblockaden. Derartige Bewegungsblockaden werden häufig als Gefühl das „Einfrierens“ oder „Festklebens“ erlebt. Sie können beim Gehen, bei Bewegungen mit Armen und Händen, z.B. beim Schreiben, aber auch beim Sprechen auftreten. Ausgelöst werden diese Blockaden sei verschiedenen Situationen, z.B. vor Türschwellen oder bei Zeitdruck.

- Erleben Sie Freezing?
 - ja nein
- Wenn ja, wie häufig erleben Sie Freezing?
 - täglich 2-4-mal pro Woche 2-4-mal pro Monat seltener nie
- Ist Ihnen Freezing schon einmal während des Autofahrens als Fahrer passiert?
 - ja nein

III c Klinisches Assessment mit H&Y und UPDRS II+III

KLINISCHES ASSESSMENT

Patient: Name : _____ Vorname: _____
geb. : _____
Datum: _____

Klinisches Stadium (Hoehn und Jahr): _____

- Stadium 1: Einseitig, keine wesentliche Behinderung
- Stadium 2: Beidseitig, keine Beteiligung von Kopf und Rumpf
- Stadium 3: Beginnende Störung der Stellreflexe; mäßig behindert, noch begrenzt arbeitsfähig
- Stadium 4: Schwere Behinderung, aber noch gehfähig
- Stadium 5: An Bett oder Rollstuhl gebunden

Seitenbetonung Rechts; Links

Erkrankungsdauer : _____ Jahre

Summe der UPDRS III: on: _____ off : _____

Derzeitige Leistungsfähigkeit: (ADL/UPDRS Teil II)

on / off
Sprache: _____/_____

- 0 = Normal
- 1 = Leicht beeinträchtigt, ohne Schwierigkeiten verständlich.
- 2 = Mäßig beeinträchtigt, wird manchmal gebeten, Gesagtes zu wiederholen.
- 3 = Schwer beeinträchtigt, wird häufig gebeten, Gesagtes zu wiederholen.
- 4 = Meist unverständlich.

Speichelfluß: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Geringer, aber eindeutiger Überschuß an Speichel im Mund. nächtlicher Speichelausfluß möglich.
- 2 = geringer Speichelüberschuß, geringer Speichelausfluß möglich.
- 3 = Deutlicher Speichelüberschuß, beträchtlicher Speichelausfluß.
- 4 = Ausgeprägter Speichelausfluß, Taschentuch oder Serviette werden ständig benötigt.

Schlucken: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Seltenes Verschlucken.
- 2 = Gelegentliches Verschlucken.
- 3 = Benötigt weiche Kost.
- 4 = Benötigt Magensonde oder Gastrotomie.

Handschrift: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Ein wenig verlangsamt oder klein.
- 2 = Mäßig verlangsamt oder klein, alle Wörter leserlich.
- 3 = Schwer beeinträchtigt. Nicht alle Wörter sind leserlich.
- 4 = Die meisten Wörter sind unleserlich.

Umgang mit Eßbesteck: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Etwas verlangsamt und ungeschickt, keine Hilfe erforderlich.
- 2 = Kann die meisten Speisen schneiden, allerdings langsam und ungeschickt. Benötigt etwas Hilfe.
- 3 = Speisen müssen von jemandem zerkleinert werden, kann aber noch selbst langsam essen.
- 4 = Muß gefüttert werden.

An- und Auskleiden: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich
- 2 = Benötigt gelegentlich Hilfe beim Knüpfen oder um in die Ärmel zu schlüpfen.
- 3 = Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber einige Dinge alleine tun
- 4 = Hilflös

Körperpflege: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich
- 2 = Benötigt Hilfe zum Duschen oder Baden; oder sehr verlangsamt bei der Körperpflege.
- 3 = Benötigt Hilfe beim Waschen, Zähneputzen, Kämmen und zur Toilette gehen.
- 4 = Benötigt Dauerkatheter oder andere mechanische Hilfen.

on / off
Umdrehen im Bett: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Etwas langsam und ungeschickt, aber keine Hilfe nötig.
- 2 = Kann sich mit großen Schwierigkeiten alleine umdrehen und die Bettdecke zurecht legen, ohne Hilfe.
- 3 = Kann sich nicht alleine umdrehen oder die Decke richten, kann aber einen Ansatz dazu machen.
- 4 = Hilflös.

Stürze: _____/_____

- 0 = Keine.
- 1 = Seltene Stürze.
- 2 = Gelegentliche Stürze, seltener als einmal pro Tag.
- 3 = Durchschnittlich ein Sturz pro Tag.
- 4 = Stürzt öfter als einmal täglich.

"Freezing": _____/_____

- 0 = Nicht vorhanden.
- 1 = Seltenes "Freezing" beim Gehen, Starthemmung möglich.
- 2 = Gelegentliches "Freezing" beim Gehen.
- 3 = Häufiges "Freezing", dadurch gelegentlich Stürze.
- 4 = Häufige Stürze wegen "Freezing".

Gehen: _____/_____

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Beeinträchtigung; vermindertes Mitschwingen der Arme oder Nachziehen eines Beines möglich.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung, Gehen aber ohne oder mit nur geringer Hilfe möglich.
- 3 = Schwere Gangstörung, Gehen nur mit Hilfe möglich.
- 4 = Gehunfähig, auch mit Hilfe.

Tremor: _____/_____

- 0 = Nicht vorhanden.
- 1 = Leichter und seltener Tremor.
- 2 = Mäßiger Tremor, unangenehm für den Patienten.
- 3 = Deutlicher Tremor, bei vielen Tätigkeiten behindernd.
- 4 = Schwere Tremor, bei den meisten Tätigkeiten behindernd.

Sensorische Beschwerden: _____/_____

- 0 = Nicht vorhanden.
- 1 = Gelegentlich Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- 2 = Häufig Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen, nicht sehr belastend.
- 3 = Häufig schmerzhaft empfindungen.
- 4 = Quälende Schmerzen.

III. UNTERSUCHUNG DER MOTORIK:

on/off

Sprache: _____/_____

0 = Normal.
 1 = Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke.
 2 = Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt.
 3 = Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich.
 4 = Unverständlich.

Gesichtsausdruck: _____/_____

0 = Normal.
 1 = Minimale Hypomimie, könnte als "Poker Face" noch normal sein.
 2 = Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdrucks.
 3 = Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise leicht geöffnet.
 4 = Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens 1 Zentimeter offen.

Ruhetremor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht und selten vorhanden.
 2 = Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden.
 3 = Mäßige Amplitude und meist vorhanden.
 4 = Große Amplitude und meist vorhanden.

Halte- und Aktionstremor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden.
 2 = Mäßige Amplitude, nur bei Willkürbewegungen vorhanden.
 3 = Mäßige Amplitude, bei Willkürbewegungen und bei Halteinervation vorhanden.
 4 = Große Amplitude, behindert beim Essen.

Rigor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

(beurteilt auf Grund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das "Zahnradphänomen" wird vernachlässigt).
 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder ander Bewegungen provoziert.
 2 = Leichter bis mäßiger Rigor.
 3 = Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht.
 4 = Schwere Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden.

on/off

Finger Tippen: re _____/_____ li _____/_____

Frequenz 15"re _____/_____ li _____/_____

(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft.)
 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Handbewegungen: re _____/_____ li _____/_____

(Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft.)
 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Rasche Wendebewegung der Hände:

re _____/_____ li _____/_____

(Gleichzeitige Pronations/Supinations Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größt möglicher Amplitude.)
 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Bein-Beweglichkeit:

re _____/_____ li _____/_____

Frequenz 15"re _____/_____ li _____/_____

Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen.)
 0 = Normal
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Von Stuhl aufstehen:

____/____

(Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden.)

0 = Normal.

1 = Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch.

2 = Stützt sich an den Armlehnen ab.

3 = Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen.

4 = Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

Haltung:

____/____

0 = Normal aufrecht.

1 = Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem Älteren normal sein.

2 = Mäßig gebeugte Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt.

3 = Stark gebeugte Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt.

4 = Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung.

Gang:

____/____

0 = Normal.

1 = Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz.

2 = Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsionstendenz ist möglich.

3 = Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich.

4 = Gehen auch mit Hilfe unmöglich.

Haltungsstabilität:

____/____

(Reaktion auf einen plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe.

2 = Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen.

3 = Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht

4 = Kann ohne Hilfe nicht stehen.

Bradykinese:

____/____

(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)

0 = Nicht vorhanden.

1 = Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen Älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich.

2 = Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude.

3 = Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung.

4 = Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung.

GESAMTSUMME: ____/____

III e Patientenerhebungsbogen zur Studie

Patientenerhebungsbogen zur Studie

Datum:

"Schlafmedizinische Charakterisierung von Parkinson-Patienten mit Schlafattacken unter dopaminergem Therapie"

Demographische Daten des Patienten (Etikett)

Einschlußkriterien (zu beurteilen anhand der Angaben in der dPV-Umfrage)

- | | | |
|--|--|--|
| 1. Vorliegen eines Parkinson-Syndroms | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. Alter zwischen 20-80 Jahre (nicht obligat) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3. Plötzliches Einschlafen zumindest 2-4x pro Woche | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4. Plötzliches Einschlafen abrupt / inn. weniger Sek.
(ausschließlich abrupt) | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> nein |
| 5. Pat. ist fähig, die Vorschriften
der Studie einzuhalten | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 6. Schriftliche Einwilligungserklärung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Ausschlußkriterien (zu beurteilen anhand der Angaben in der dPV-Umfrage)

- | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. Begleitmedikation mit
einem individuellen Sedierungspotential von 3 | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. Beantwortung der Frage nach | | |
| a) langen Atempausen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| b) zielgerichtete Körperbewegungen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| c) RLS-Symptomatik | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| mit "ja, dreimal oder häufiger pro Woche" | | |

Aktuelle Medikation (siehe auch Fragebogen)

Klinischer Untersuchungsbefund

H&Y-Stadium _____

UPDRS Scores II _____ und III _____

"red flags" _____

Besonderheiten in der Anamnese (Begleiterkrankungen etc., siehe auch Fragebogen)

Evtl. Zusatzdiagnostik

Kernspintomographie _____

IBZM-SPECT _____

FP-CIT-SPECT _____

Ansprechen auf L-Dopa _____

Sphincter-EMG _____

Sonstige _____

Wahrscheinlichste klinische Diagnose

MSA (vereinfacht)

- | | | | |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Autonome Insuffizienz/ Blasenfunktionsstörung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. | Parkinson-Syndrom | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| | L-Dopa-responsiv | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3. | Cerebelläre Dysfunktion | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4. | Pyramidenbahnzeichen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Mögliche MSA bei einem sicheren Kriterium mit klinischen Hinweisen auf das Vorliegen zwei weiterer Kriterien. Wahrscheinliche MSA Kriterium 1 plus Kriterium 2 (nicht L-Dopa-responsiv) oder Kriterium 3.

PSP (vereinfacht)

- | | | | |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Chron.-progr. Verlauf mit Beginn nach dem 40. Lj. | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. | Vertikale Blickparese | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3. | Posturale Instabilität mit Stürzen bereits im 1. Jahr | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Mögliche PSP bei zwei von drei Kriterien. Wahrscheinliche PSP bei drei von drei Kriterien.

DLBD (vereinfacht)

- | | | | |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Mit dem Alltagsleben interf. kognitive Beeinträchtigung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. | a. Fluktuiierende Aufmerksamkeit | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| | b. Wiederkehrende, realitätsnahe Halluzinationen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| | c. Parkinson-Syndrom | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Mögliche DLBD bei Kriterium 1 plus 1 Kriterium von Punkt 2. Wahrscheinliche DLBD bei Kriterium 1 plus 2 Kriterien von Punkt 2.

Apomorphintest ___ mg (fakultativ) nicht durchgeführt
___ ESS Score vor Injektion
___ ESS Score 20 bis 30 Minuten nach Injektion

Kommentar zur Beweglichkeit: _____

MMSE nicht durchgeführt
 s. Befund

Schlafstagebuch nicht erhoben
 s. dort

portable PSG nicht durchgeführt
 s. Befund

Computertest nicht durchgeführt
 s. Befund

BE für Genetik nicht durchgeführt
 s. Befund

dPV-Fragebogen einschl. ESS nicht erhoben
 s. dort

IV Curriculum vitae

Persönliche Daten

Vorname und Name	Miriam Unger, geb. Wittmann
Geburtsdatum und -ort	18. Juli 1976 in Flensburg
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1983 - 1987	Grundschule Jarplund, Schleswig-Holstein
1987 - 1996	Altes Gymnasium Flensburg, Schleswig-Holstein
Mai 1996	Abitur

Hochschulbildung

April 1998 - Dezember 2004	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg, Hessen
März 2000	Physikum
September 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Erfahrung

Oktober 2003 - September 2004	Praktisches Jahr in der Inneren Medizin, Dermatologie und Chirurgie, Universitätsklinikum Marburg
März 2005 - Juli 2006	Assistenzärztin in der Anästhesiologie des Universitätsklinikum Marburg
seit August 2006	Assistenzärztin in der Pneumologie des Oststadt-Heidehaus, Klinikum Region Hannover

V Wissenschaftliche Arbeiten

Möller J. C., Unger M., Stiasny-Kolster K., Kaussner Y., Penzel T., Oertel W. H. and Hemmeter U. Continuous polysomnography in PD patients with and without sleep attacks. Parkinsonism Rel Disorders, submitted.

Wittmann M., Czudaj K. and Schönhofer B. Dyspnoe bei Patienten mit Kyphoskoliose und Rechtsherzbelastung – nicht immer durch chronisch ventilatorische Insuffizienz verursacht: ein möglicher Fallstrick. 48. Kongress der Deutschen Gesellschaft – für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Mannheim, 2007.

Wittmann M., Möller J. C., Haag A., Körner Y., Stiasny-Kolster K., Oertel W. H. and Hemmeter U. Evaluation von Schlafattacken und Mikroschlaf bei Parkinson-Patienten mittels einer kontinuierlichen 24 Stunden EEG-Registrierung. 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Regensburg, 2006.

Wittmann M., Schweer D., Jäkel S., Schock S., Sommer N. and Hemmer B. HLA Expression bei deutschen multiple Sklerose Patienten. 74. Kongress Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Aachen, 2001.

VI Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. med. R. Arnold, Prof. Dr. med. G. Aumüller, Prof. Dr. Dr. K.-H. Austermann, Prof. Dr. med. P. J. Barth, PD Dr. med. D. Bartsch, Prof. Dr. Dr. med. H. D. Basler, Prof. Dr. med. E. Baum, Prof. Dr. med. T. M. Behr, PD Dr. med. H.J. Beyer, Prof. Dr. med. Y. Cetin, Prof. Dr. med. H. Christiansen, Prof. Dr. med. F. Czubayko, Prof. Dr. Dr. med. J. Daut, Prof. Dr. med. A. Geuss, PD Dr. med. M. Gotthardt, Prof. Dr. med. L. Gotzen, Prof. Dr. med. W. Grimm, Prof. Dr. med. P. Griss, Prof. Dr. med. T. Gudermann, Prof. Dr. med. R. Happle, Prof. Dr. med. A. Hasilik, PD Dr. med. A. Hellinger, PD Dr. rer. nat. U. Herz, PD Dr. med. M. Herzum, PD Dr. med. L. Hesse, PD Dr. med. H. Höffken, Prof. Dr. med. R. Hofmann, PD Dr. med. J. Hoyer, Prof. Dr. med. H. Jungclas, Prof. Dr. med. H. F. Kern, Prof. Dr. med. H.-D. Klenk, Prof. Dr. med. K. J. Klose, Prof. Dr. med. J. C. Krieg, Prof. Dr. med. V. Kretschmer, Prof. Dr. med. P. Kroll, Prof. Dr. med. R. E. Lang, PD Dr. med. B. M. Lippert, Prof. Dr. med. B. Maisch, Prof. Dr. med. R. Moll, Prof. Dr. med. R. G. Moosdorf, Prof. Dr. med. R. Mutters, Prof. Dr. Dr. med. U. O. Müller, Prof. Dr. med. A. Neubauer, Prof. Dr. med. W. H. Oertel, Prof. Dr. med. H. Remschmidt, Prof. Dr. med. H. Renz, Prof. Dr. med. M. Rothmund, Prof. Dr. med. H. Schäfer, PD Dr. med. M. Schnabel, Prof. Dr. med. S. Schmidt, Prof. Dr. med. J. Seitz, Prof. Dr. med. H. Seyberth, Prof. Dr. med. B. Steiniger, PD Dr. med. R. Stiletto, Prof. Dr. med. C. F. Vogelmeier, Prof. Dr. med. K. Voigt, Prof. Dr. med. H.-J. Wagner, PD Dr. med. U. Wagner, Prof. Dr. med. E. Weihe, Prof. Dr. med. J. A. Werner, Prof. Dr. med. R. Westermann, Prof. Dr. med. H. Wulf, PD Dr. med. A. Zielke

VII Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Langzeit-Elektroenzephalographie bei Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken“ im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde, in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn PD Dr. Jens Carsten Möller mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. Dr. Ulrich Michael Hemmeter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Auszüge der vorliegenden Arbeit sind bei der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Parkinsonism and Related Disorders“ zur Publikation eingereicht.

Möller J. C., Unger M., Stiasny-Kolster K., Kaussner Y., Penzel T., Oertel W. H. and Hemmeter U. Continuous polysomnography in PD patients with and without sleep attacks. Parkinsonism Rel Disorders, submitted.

Hannover, den 19. Februar 2008

Miriam Unger

VIII Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei dem Betreuer meiner Arbeit Herrn PD Dr. Jens Carsten Möller für die sehr freundliche und engagierte Begleitung während sämtlicher Phasen meiner Doktorarbeit bedanken. Das Mutmachen von Beginn an, später das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit und die allzeit prompte Hilfestellung bis zum Schluss waren eine große Unterstützung.

Eine ebenso wichtige Begleitung erfuhr ich durch Herrn PD Dr. Dr. Ulrich Michael Hemmeter, der sich mit sehr viel Geduld und (trotz größter zeitlicher Hürden) immer wieder vor die „grünen Kurven“ setzte und später mit hilfreichen Kommentaren das Manuskript durchsah.

Mein persönlicher Dank gebührt Herrn Professor Dr. H. W. Oertel für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Für die Einarbeitung in das ambulante EEG-Aufzeichnungssystem und für die gemeinsame Zeit auch außerhalb der Klinik danke ich Herrn Dr. Rodrigo Rocamora. Mein Dank gilt auch Frau Dipl. Psych. Anja Haag, die durch Tipps zu den Computertests half, Herrn Richard Kattenborn und Herrn Benedikt Lüdke für ihre Geduld mit den Zahlen, sowie Frau Dr. Yvonne Kaußner für die Erstellung der Datenbank mit den 6620 Parkinson-Patienten und die Hilfestellung beim Matching..

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich den Patienten aussprechen, die trotz ihrer Krankheit keine Strapazen gescheut haben, aus der gesamten Bundesrepublik anzureisen, um zwei Tage in Marburg zu übernachten und an den Tests teilzunehmen. Dementsprechend danke ich auch dem Personal der neurologischen Station 3b (jetzt Station 1), welches dafür gesorgt hat, dass sich die Patienten während des Aufenthalts wohl gefühlt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die moralische Unterstützung, das Anfeuern, aber auch für das Einfühlungsvermögen, zum richtigen Zeitpunkt nicht nachzuhaken. Insbesondere meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie so selbstlos und liebevoll meinen Weg begleiten und dadurch bereits einen großen Beitrag zur Verwirklichung meiner Ziele geleistet haben.

Eine besondere Person ist mit mir unermüdlich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit gegangen. Nachdem ich diesen Satz nun immer und immer wieder neu zu formulieren versuche, bleibt mir nur zu sagen, dass für meinen Dank an Florian für die tatkräftige Hilfe am Computer, das Auffangen und Motivieren und für weit mehr keine Worte reichen.