

Aus der Klinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Tilo Kircher
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vergleich von Schlaf EEG und kognitiver Leistungsfähigkeit
bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom,
Multisystematrophie und REM-Schlaf Verhaltensstörung

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von Timo Schneider
aus Marburg

Marburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg am: 27.04.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

Dekan: Herr Prof. Dr. med. H. Schäfer
Referent: Herr Prof. Dr. Dr. U. Hemmeter
Korreferent: Herr Prof. Dr. G. Mayer

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG	5
II. THEORETISCHER HINTERGRUND	10
1. DIE NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN IDIOPATISCHES PARKINSINSYNDROM, MULTISYSTEMATROPHIE UND REM-SCHLAF VERHALTENSTÖRUNG	10
1.1 EINTEILUNG	10
1.2 <i>Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)</i>	11
1.2.1 Kognitive Störung von Patienten mit IPS.....	13
1.2.2 Der Schlaf von Patienten mit IPS	18
1.3 <i>Multisystematrophie (MSA)</i>	25
1.3.1 Kognitive Störungen bei Patienten mit MSA	26
1.3.2 Der Schlaf von Patienten mit MSA	30
1.4 <i>REM-Schlaf Verhaltensstörung</i>	33
1.4.1 Kognitive Störungen bei Patienten mit RBD.....	36
1.4.2 Der Schlaf von Patienten mit RBD.....	39
2. ZUSAMMENHANG VON SCHLAF UND GEDÄCHTNIS	42
3. ZUSAMMENFASSUNG DER BISHER VORLIEGENDEN BEFUNDE	46
4. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	52
III. METHODIK	54
1. ALLGEMEINES	54
2. UNABHÄNGIGE VARIABLE	54
2.1 <i>Studienteilnehmer</i>	54
2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien.....	54
2.1.1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom.....	55
2.1.1.2 Multisystematrophie	56
2.1.1.3 REM-Schlaf Verhaltensstörung	58
2.2 <i>Studienablauf</i>	58
3. ABHÄNGIGE VARIABLEN	60
3.1 <i>Kognitive Testung</i>	60
3.1.1 CERAD-Testbatterie	60
3.1.2 Erweiterte kognitive Testung	63
3.2 <i>Polysomnographie</i>	69
4. STATISTISCHE AUSWERTUNG	70
IV. ERGEBNISSE	72
1. DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN	72
2. ERGEBNISSE DER NEUROKOGNITIVEN TESTUNG	74
3. ERGEBNISSE DER POLYSOMNOGRAPHIE	80
4. KORRELATION DER SCHLAFPARAMETER UNTEREINANDER UND MIT KONTROLLVARIABLEN	84
5. KORRELATION VON KOGNITIVEN MERKMALEN UND POLYSOMNOGRAPHIE	85
5.1 <i>Untertests der CERAD Testbatterie</i>	85
5.2 <i>Zusätzliche Gedächtnistests</i>	87
5.3 <i>Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)</i>	89
6. ZUSAMMENFASSUNG	89
V. DISKUSSION	91
1. ZIEL DER STUDIE	91
2. WESENTLICHE ERGEBNISSE	91
3. KOGNITION	93
4. POLYSOMNOGRAPHIE	103
5. KORRELATION KOGNITION UND POLYSOMNOGRAPHIE	114
6. LIMITATIONEN DER STUDIE	118
7. KLINISCHE RELEVANZ UND AUSBLICK	122
VI. ZUSAMMENFASSUNG	124

VII. LITERATURVERZEICHNIS	127
VIII. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	142
IX. ANHANG.....	144
1. TABELLENANHANG	144
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	145
3. BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN.....	147
4. AKADEMISCHE LEHRER.....	148
5. DANKSAGUNG.....	150
6. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	150

I. EINLEITUNG

Parkinsonsyndrome definieren sich durch ihre extrapyramidalmotorische Symptomatik, deren Ursache im nigrostriatalen Dopaminstoffwechsel liegt und zu den pathognomonischen Symptomen mit einer allgemeinen Verlangsamung motorischer Bewegungen (Akinese), einer muskulären Rigidität, eines Ruhetremors und einer posturalen Instabilität führt (s. Kapitel II.1.2).

Sowohl im Verlauf der Erkrankung als auch vor der Erstmanifestation motorischer Symptome treten z.T. unspezifische Symptome hinzu, die u.a. gastrointestinaler, urogenitaler, olfaktorischer oder psychiatrischer Art sein können (s. Kapitel II.1.2).

Die Diagnose der Parkinsonsyndrome wird v.a. anhand der o.g. typischen motorischen Symptomatik gestellt. Jedoch ist gerade im Anfangsstadium eine richtige Zuordnung zu den einzelnen Krankheitsbildern oft schwierig, wodurch eine zeitnahe Therapieeinleitung verhindert wird. Außerdem verändert sich mit der Diagnose die Prognose und somit die weitere Lebensplanung des Patienten. Während die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) durch eine entsprechend wirksame medikamentöse Therapie für einen Großteil der Patienten eine normale Lebenszeit bedeuten kann, sind Patienten mit einer Multisystematrophie (MSA), die medikamentös nicht erfolgreich behandelt werden kann, sowohl symptomatisch als auch von der zu erwartenden Lebenszeit von durchschnittlich neun Jahren in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt (Wenning et al. 2013).

Zusammen mit der corticobasalen Degeneration (CBD) und der progressiven supranukleären Parese (PSP) werden IPS und MSA den Parkinsonsyndromen zugeordnet (Deutsche Gesellschaft für Neurologie – Leitlinien 2012). Gleichzeitig gehören die beiden Krankheitsbilder IPS und MSA aus neuropathologischer Sicht zum Spektrum der sog. Alphasynukleinopathien, zu denen auch die Levy-Körper-Demenz (LBD) gezählt wird (s. Kapitel II.1.1).

Patienten, die an einem IPS oder einer MSA erkrankt sind, entwickeln im Krankheitsverlauf häufig Störungen der Kognition und des Schlafs (s. Kapitel II.1.2. & II.1.3).

Die bei Patienten mit IPS auftretenden Schlafstörungen hängen dabei sowohl von der Dauer als auch der Ausprägung und Progredienz der Krankheit ab (s. Kapitel II.1.2.2).

Dabei tritt neben einer Reduktion der Schlafeffizienz bzw. der Gesamtschlafzeit auch eine Störung der Schlafarchitektur auf (s. Kapitel II.1.2.2.). Auf kognitiver Ebene entwickeln IPS-Patienten regelmäßig Defizite in Teilen der exekutiven Funktionen, des Arbeitsgedächtnisses als auch des deklarativen Gedächtnisses. Bei bis zu 50 % der Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Demenz (s. Kapitel II.1.2.1). Für Patienten mit MSA werden in den wenigen vorliegenden Studien ebenfalls Schlafstörungen beschrieben. Die Ergebnisse stellen sich jedoch nicht einheitlich dar. U.a. werden Veränderungen der Schlafarchitektur im Sinne einer Zunahme einzelner NREM-Stadien und einer Reduktion des REM-Schlafs beschrieben (s. Kapitel II.3.3.2). Homogenere Erkenntnisse zeigen sich hingegen in Studien über die kognitive Leistungsfähigkeit. Vergleichbar mit IPS-Patienten scheinen sich Defizite in Teilbereichen der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses zu ergeben, wobei zusätzlich Störungen der Aufmerksamkeit auftreten können (s. Kapitel II.3.2.1).

Eine weitere Erkrankung, in deren Verlauf es zu Störungen des Schlafs und der Kognition kommen kann, ist die REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD). Die zu den sog. Parasomnien zählende Erkrankung ist durch eine fehlende Hemmung des physiologisch verminderten Muskeltonus im REM-Schlaf und einer damit einhergehenden erhöhten Muskelaktivität charakterisiert. Als Folge treten motorische Bewegungen während des REM-Schlafs auf, wodurch es u.a. zum Ausagieren von Traumgehalten bis zu fremd- oder selbstschädigendem Verhalten kommen kann (Boeve et al. 2010). Zusätzliche Schlafprobleme treten lediglich im sehr fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf und sind durch eine signifikant verminderte Gesamtschlafzeit charakterisiert. Sowohl die NREM-Stadien als auch der REM-Schlaf scheinen nicht wesentlich verändert zu sein (s. Kapitel II.1.4.2). Darüber hinaus treten kognitive Defizite v.a. auf der Ebene des deklarativen Gedächtnisses und der Visuokonstruktion, aber ebenfalls auch in Teilbereichen der exekutiven Funktionen auf (s. Kapitel II.1.4.1).

Das Krankheitsbild der RBD tritt einerseits als isoliertes Krankheitsbild im Sinne einer idiopathischen RBD (iRBD) auf. Neben anderen sekundären Ursachen (z.B. entzündlich, medikamentös) wird die RBD jedoch auch als Vorstufe anderer Erkrankungen und insbesondere der unter den Alphasynukleinopathien zusammengefassten Krankheiten (s.o.) gesehen (Dickson et al. 1999, Oertel et al. 2014, Olson et al. 2000, Schenk et al. 1986). So geht das Krankheitsbild der RBD in ca. 18 -

63 % der Fälle in ein idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) oder eine Multisystematrophie (MSA) über (Iranzo et al. 2005, Plazzi et al. 1997).

Bisher ist jedoch nicht geklärt, welche Patienten mit RBD eine der o.g. Krankheiten entwickeln und wie diese Patienten sich von denen mit einer idiopathischen RBD unterscheiden lassen.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass sich RBD-Patienten, die im weiteren Krankheitsverlauf eine Alphasynuklein bedingte Erkrankung entwickeln, im Vergleich zu iRBD-Patienten in einigen Symptomen signifikant unterscheiden. U.a. konnten Postuma (2011) und Stiasny-Kolster (2005) darstellen, dass die als Frühsymptom des IPS bekannte Hyposmie auch bei Patienten mit RBD frühzeitig zu beobachten ist. Ebenso geht eine RBD bei Patienten, die eine Beeinträchtigung im Farbsehen haben, signifikant häufiger in eine Alphasynukleinopathie über und geht – wie das Symptom der Hyposmie – der Entwicklung einer Alphasynukleinopathie um ca. 5 Jahre voraus (Postuma et al. 2011, Stiasny-Kolster et al. 2005).

Da die frühzeitige Differenzierung durch entsprechende Marker die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ggf. positiv beeinflussen könnten, ist es von Interesse, inwieweit sich schon früh im Krankheitsverlauf Auffälligkeiten im Schlaf bzw. der Kognition bei den drei Krankheiten IPS, MSA und RBD darstellen lassen und diese sich gegebenenfalls unterscheiden.

Die beiden Ebenen der Kognition und des Schlafs stellen Indikatoren der Hirnfunktion dar, die auf der Verhaltensebene erfasst werden können. Eine frühe Veränderung in einem der beiden oder beiden Bereichen könnte somit auf eine beginnende und fortschreitende hirnorganische Veränderung hinweisen. Hinzu kommt, dass zwischen beiden Bereichen ein enger Zusammenhang besteht.

So wurde dem Schlaf schon vor etwa 100 Jahren eine Bedeutung in der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eingeräumt. In einer von Jenkins und Dallenbach (1924) durchgeführten experimentellen Untersuchung an einer Gruppe gesunder Probanden gelang erstmals der Nachweis, dass bewusst aufgenommene Informationen nach einem anschließenden Schlaf besser reproduziert werden konnten als nach einer entsprechend langen Wachphase (Jenkins et al. 1924).

Die bisher in tierexperimentellen Studien und an gesunden Probanden gewonnenen Ergebnisse unterstützen die Hypothese der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung.

Mittlerweile geht man davon aus, dass sowohl das isolierte Auftreten aber auch das Zusammenspiel von REM und NREM zur Konsolidierung von spezifischen Gedächtnisinhalten essentiell ist. Bewusst aufgenommene, explizite Informationen, werden dabei vor allem dem NREM Schlaf, während unbewusste, sog. implizite oder prozedurale Gedächtnisprozesse, eher dem REM-Schlaf oder der regelmäßigen Abfolge von NREM und REM-Schlafphasen zugeordnet werden. Zusätzlich scheinen schlafspezifische Prozesse des Neurotransmitterstoffwechsels eine entscheidende Rolle zu spielen (siehe Punkt II.2).

Obwohl es v.a. Erkrankungen aus dem psychiatrischen und neurologischen Diagnosespektrum sind, die mit kognitiven Einbußen und Schlafstörungen einhergehen, wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, die die Zusammenhänge zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Schlaf an solchen Patienten überprüften.

Die vorliegenden Studien befassten sich v.a. mit Patienten, die an einer depressiven Störung oder einer Alzheimerdemenz erkrankt waren, da beide Erkrankungen sowohl mit definierten Schlaf- als auch Gedächtnisstörungen einhergehen.

Die korrelativen Vergleiche zeigten dabei u.a. eine positive Assoziation figural-deklarativer Gedächtnisinhalte mit der Gesamtschlafzeit und dem Anteil an REM-Schlaf in einem Kollektiv mit an einer depressiven Störung erkrankten Patienten (Göder et al. 2007 (1)). Ein ähnliches Bild zeigten Studien mit an der Alzheimerdemenz (DAT) erkrankten Patienten. Hier ergaben sich positive Zusammenhänge zwischen der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Auftreten des REM- und SWS-Schlafes sowie der REM-Latenz (Moe et al. 1995) als auch zwischen der deklarativen Gedächtnisleistung und dem NREM2-Schlaf bzw. der in diesem Stadium vorkommenden Spindelaktivität (Kundermann et al. 2011, Rauchs et al. 2008).

Da bei den genannten Krankheitsbildern (IPS, MSA, RBD) sowohl Störungen des Schlafs als auch der Kognition beschrieben werden, soll in dieser Studie ein Vergleich anhand von polysomnographischen und neuropsychologischen Parametern vorgenommen werden. Ziel der Studie ist es zu überprüfen, ob sich die drei Krankheitsbilder bereits zu einem sehr frühen Krankheitsstadium unterscheiden und ob sich in dem untersuchten Patientenkollektiv Zusammenhänge zwischen der kognitiven

Leistungsfähigkeit und definierten Parametern des Schlaf-EEGs – wie sie bei Gesunden und Patienten mit Depression und Demenz bereits beschrieben wurden – finden lassen.

II. THEORETISCHER HINTERGRUND

1. DIE NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN IDIOPATISCHES PARKINSINSYNDROM, MULTISYSTEMATROPHIE UND REM-SCHLAF VERHALTENSSTÖRUNG

1.1 EINTEILUNG

Neurodegenerative Erkrankungen lassen sich auf Grundlage neuropathologischer Veränderungen in zwei größere Gruppen untergliedern, die Tauopathien und die Synucleinopathien.

Die unphysiologische Anreicherung des Tau-Proteins in Zellen des zentralen Nervensystems (z.B. Pyramidenzellen, Oligodendrogliazellen, Astrozyten) führt zur Ausbildung sog. Neurofibrillen mit der Folge eines Funktionsausfalls der betroffenen Neurone. Unter dem Begriff der Tauopathie subsummieren sich u.a. die Demenz vom Alzheimerstyp (DAT), die kortikobasale Degeneration (CBD), der Morbus Pick, die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sowie weitere frontotemporale Demenzen (Bhatt et al. 2005).

Das histopathologische Korrelat der sog. Synucleinopathien ist die intrazelluläre Ablagerung von aggregiertem Alphasynuclein, welches als ungefaltetes, lösliches Protein in den Nervenzellen membranständig vorkommt und dessen Funktion in der Kontrolle der Transmitterfreisetzung zu liegen scheint (Stefanis et al. 2012). Aus bisher nicht bekanntem Grund ändert sich die Proteinstruktur, die zur Ablösung von der Membran und zur Aggregation der Alphasynucleinproteine führt. Infolgedessen kommt es zur Ausbildung von neuronalen Einschlusskörperchen, die sich im Perikaryon der Neurone als Lewykörper, in den Axonen als Lewyneuriten manifestieren (Braak et al. 2003 (1), Stefanis et al. 2012).

Unter der Gruppe der Synucleinopathien fasst man das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), die Multisystematrophie (MSA) und die Lewy-Körperdemenz (LBD) zusammen (Dickson et al. 1999).

1.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) wird in der Mehrzahl der Fälle erst mit dem Auftreten der pathognomonischen, extrapyramidalen Symptomatik diagnostiziert. Jedoch zeigen sich die ersten histopathologischen Veränderungen in den unterschiedlichen Hirnarealen schon wesentlich früher. Braak unterscheidet dabei sechs Krankheitsstadien (Braak et al. 2003).

Beginnend im viszeromotorischen Vagus Kern des Hirnstamms und dem Nucleus olfactorius (Stadium 1) breitet sich die Erkrankung zunächst im Hirnstamm auf den Locus coeruleus/Locus subcoeruleus, den Nucleus caudalis raphe und die Formatio reticularis aus (Stadium 2), um im Verlauf auf Strukturen der Pons, des Mittelhirns und des präfrontalen Kortex überzugreifen. Hier sind v.a. die Kerne des pedunculopontinen Tegment (PPT), der zentrale Amygdalakerne und cholinerge Strukturen im Vorderhirn (u.a. Nucleus basalis Meynert) betroffen (Stadium 3). In diesem Stadium bilden sich darüber hinaus auch Einschlusskörperchen in der Substantia nigra pars compacta aus, die die Ausbildung der für diese Erkrankung typischen motorischen Symptome zur Folge hat.

Im folgenden Stadium dehnt sich der Krankheitsprozess u.a. auf den anteromedialen Teil des Temporallappens (=temporaler Mesokortex) aus, durch den alle aus dem sensorischen Neokortex stammenden Informationen zum entorhinalen Kortex und den hippocampalen bzw. parahippocampalen Strukturen und dann weiter zum Frontalhirn ziehen (Stadium 4). Neben einem z.T. apathischen Verhalten kommt es v.a. zu einer Einschränkung in den kognitiven Leistungen. In den letzten beiden Stadien breitet sich die Erkrankung stufenweise auf den gesamten Neokortex aus (Stadium 5 + 6) (Braak et al. 2003, Hirsch et al. 1987).

Tabelle 1: Neuropathologische Stadieneinteilung des IPS

Stadien	Neuropathologische Veränderungen
Stadium 1 Medulla oblongata	Läsionen im <ul style="list-style-type: none"> - dorsalen Nukleus des IX. und X. Hirnnerven und/oder - der intermediären Zona reticularis
Stadium 2 Medulla oblongata und Pontines Tegmentum	Pathologie aus Stadium 1 plus Läsionen im <ul style="list-style-type: none"> - Nukleus caudalis raphe - Coeruleus/Subcoeruleus-Komplex und - dem Nukleus gigantozellularis
Stadium 3 Mittelhirn	Läsionen aus dem Stadium 2 plus Läsionen im <ul style="list-style-type: none"> - Mittelhirn (insbesondere der Pars compacta der Substantia nigra) - PPT - Nukleus basalis Meynert
Stadium 4 Basales Prosencephalon und Mesokortex	Pathologie aus Stadium 3 plus prosencephale Läsionen. Die Läsionen sind auf den temporalen Mesokortex (transentorhinal mit Gyrus cinguli und Gyrus parahippocampalis) und den Allokortex (CA2-Plexus des hippocampalen Ammonshorns) begrenzt. Der Neokortex ist nicht betroffen.
Stadium 5 Neokortex	Pathologie aus Stadium 4 plus Läsionen im <ul style="list-style-type: none"> - präfrontalen Neokortex - sensorischen Assoziationskortex
Stadium 6 Neokortex	Pathologie aus Stadium 5 plus Läsionen im <ul style="list-style-type: none"> - primären sensorischen und motorischen Kortex - prämotorischem Areal

Modifiziert und übersetzt aus: Braak et al. 2003: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: S. 197–210.

Die Symptomatik der Patienten erschließt sich aus den o.g. pathologischen Veränderungen und beginnt dementsprechend nicht erst mit dem Eintreten der motorischen Symptome (Stadium 3 bzw. 4), sondern z.T. schon um Jahre vorher mit Symptomen der Obstipation, der Hyposmie, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen (siehe Punkt II.1.2.1) oder auch Schlafstörungen (siehe Punkt II.1.2.2) (Abbot et al. 2001, Claassen et al. 2010, Colosimo et al. 2010, Siderowf et al. 2012, Stiasny-Kolster et al. 2005).

Parallel leiden die Patienten häufig an psychiatrischen Begleiterscheinungen, von denen v.a. affektive Erkrankungen wie depressive Störungen und Angststörungen mit einer Prävalenz von bis zu 42 % im Vordergrund stehen. Im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ist neben der höheren Prävalenz auch der Schweregrad der Depression signifikant erhöht, der zusätzlich auch positiv mit einer längeren Krankheitsdauer und einem höheren Krankheitsstadium korreliert (Colosimo et al. 2010, Veiga et al. 2008). Ähnliche Prävalenzzahlen werden auch für psychotische Symptome beschrieben, von denen die visuelle Halluzination am häufigsten zu beobachten ist (Aarsland et al. 2009).

1.2.1 Kognitive Störung von Patienten mit IPS

Vor dem Hintergrund der in Punkt II.1.2 beschriebenen neuropathologischen Veränderungen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, die z.T. erst im Verlauf der Erkrankung auftreten, in bis zu einem Drittel der Fälle jedoch schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestehen (Foltnie et al. 2004). Der allgemeine intellektuelle Abbau beinahe aller kognitiven Funktionen als auch das Risiko, im weiteren Krankheitsverlauf eine Demenz zu entwickeln, hängt dabei signifikant vom Alter der Patienten, dem Krankheitsstadium und der Krankheitsdauer ab (Aarsland et al. 2004, Biggins et al. 1992, Foltnie et al. 2004, Locascio et al. 2003).

Der beschriebene kognitive Abbauprozess führt letztendlich in ca. 20 % - 50 % der Fälle zum Vollbild einer Demenz (Aarsland et al. 2004, Biggins et al. 1992, Mahieux et al. 1998, Palladini et al. 1995), wobei schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 6 % - 8 % der Patienten an einem dementiellen Syndrom leiden (Foltnie et al. 2004, Biggins et al. 1992).

Im Vordergrund der kognitiven Störungen stehen Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen, die im Anfangsstadium der Erkrankung im Wesentlichen auf dem neurodegenerativen Prozess der Basalganglien und somit dem striatofrontalen Informationsfluss und weniger auf einer Dysfunktion des frontalen Kortex beruhen (Sawamoto et al. 2008). Entsprechend den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten korrelieren die exekutiven Defizite ebenfalls positiv mit einem höheren Alter, einer längeren Krankheitsdauer und einem höheren Krankheitsstadium der Patienten (Foltnie et al. 2004).

Probleme der exekutiven Funktion lassen sich v.a. auf dem Gebiet des planerischen Denkens und der kognitiven Flexibilität erkennen (Azuma et al. 2003, Hartikainen et al. 1993, Lange et al. 2003, Lees et al. 1983), wobei in Einzelfällen auch normale Leistungen für das planerische Denkvermögen (Robbins et al. 1994) und die kognitive Flexibilität beschrieben werden (Vendette et al. 2007).

Dahingegen werden bei IPS Patienten keine bzw. nur geringe Störungen des divergenten Denkens beschrieben (Balas et al. 2010, Gagnon et al. 2009, Hartikainen et al. 1993, Vendette et al. 2007). Bei einem älteren Patientenkollektiv zeigten sich in diesem Teilbereich jedoch durchaus Defizite, die sich nach einem Zeitintervall von zwei Jahren noch einmal signifikant verschlechterten (Azuma et al. 2003).

Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses scheint v.a. mit der Erkrankungsdauer und weniger mit dem Alter der Patienten in Zusammenhang zu stehen. Signifikante Einschränkungen in der visuellen als auch verbalen Gedächtnisspanne finden sich nur in zwei Studien, in denen die Erkrankungsdauer der Patienten mit mindestens acht Jahren länger als in den anderen Studien ist (Lange et al. 2003, Robbins et al. 1994). Indessen zeigen die untersuchten Kohorten in den übrigen Studien weder auf dem Gebiet der Merkspanne noch in der Reizinhibition signifikante Defizite (Balas et al. 2010, Gagnon et al. 2009, Graceffa et al. 1999, Vendette et al. 2007).

Im Bereich der Aufmerksamkeit wurden bei IPS-Patienten keine wesentlichen Einschränkungen beschrieben. Dies betrifft sowohl die Ebene der Aufmerksamkeitsaktivierung als auch der selektiven Aufmerksamkeit (Balas et al. 2010, Gagnon et al. 2009, Hartikainen et al. 1993, Pirtosek et al. 2001, Vendette et al. 2007)

Die deklarativen Gedächtnisleistungen der IPS-Patienten scheinen neben einer Intaktheit des medialen Temporallappens auch entscheidend von funktionierenden exekutiven Fähigkeiten abzuhängen. Mehrheitlich zeigen IPS-Patienten unabhängig von einer evtl. Hilfestellung (z.B. Zugehörigkeit der zu lernenden Items zu einer Kategorie) während der Lernphase unauffällige deklarative Lernleistungen (Azuma et al. 2003, Gagnon et al. 2009, Lange et al. 2003, Vendette et al. 2007). Darüber hinaus beobachtet man aber auch isolierte Defizite im Kurzzeitgedächtnis (Cooper et al. 1993) oder

Beeinträchtigungen im verzögerten freien verbalen Abruf bei erhaltenem unmittelbarem Abruf und der Widererkennung (Balas et al. 2010).

Vergleicht man die Gedächtnisleistung in Abhängigkeit der gestellten Aufgabe, ergibt sich ein differenzierteres Ergebnis. Während das kontextfreie Erlernen und Abrufen von Wörtern einer Wortliste signifikant eingeschränkt ist, können Inhalte einer Geschichte zwar nicht sofort, aber nach einem etwa 30-minütigen Zeitintervall regelrecht wiedergegeben werden (Hartikainen et al. 1993). Auch die Bildung eines vollständigen, sinnvollen Satzes mit einem Wort aus einer der o.g. Wortlisten verbessert signifikant die verzögerte Abrufleistung (Zakharov et al. 2001).

Die Fähigkeit des einfachen Zeichnens geometrischer Figuren und des räumlichen Anordnens von Objekten ist bei Patienten mit IPS insgesamt unauffällig (Azuma et al. 2003, Cormack et al. 2004, Gagnon et al. 2009, Hartikainen et al. 1993). Dahingegen zeigen IPS-Patienten Defizite in der visuellen Wahrnehmung von Objekten bzw. Wörtern (Hartikainen et al. 1993).

Im Bereich des nicht-deklarativen Gedächtnisses zeigen Patienten mit IPS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe normale prozedurale Fertigkeiten (Bondi et al. 2008, Marinelli et al. 2009). Wiederholt man jedoch die Aufgabe an den Folgetagen, verbessert sich die Leistung der gesunden Kontrollgruppe signifikant, während sich die Ergebnisse der IPS-Kohorte nicht verbessern. Als Hauptursache für diesen Unterschied wird v.a. eine Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung auf Grundlage der bei IPS-Patienten vorkommenden Schlafstörung diskutiert (Marinelli et al. 2009).

Darüber hinaus scheinen Störungen im assoziativen Lernen von der zu bewältigenden Aufgabe abzuhängen. So weisen IPS-Patienten in Aufgaben, die sich mit der räumlichen Orientierung befassen, signifikant schlechtere Ergebnisse auf als entsprechende gesunde Kontrollgruppen, während objektbezogene visuelle Aufgaben ohne Probleme gelöst werden können. Hier wird als Grund von einer striatofrontalen Störung ausgegangen (Postle et al. 1997, Sommer et al. 1999).

Die kognitiven Beeinträchtigungen der IPS-Patienten werden vom gleichzeitigen Vorkommen einer RBD beeinflusst. So zeigen IPS inklusive RBD (IPS-RBD) im Vergleich zu IPS ohne RBD bzw. einer gesunden Kontrollgruppe einheitlich schlechtere Ergebnisse im deklarativen Gedächtnis, dem verbalen Arbeitsgedächtnis inklusive der

Reizinhibition, der kognitiven Flexibilität und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMTB), dem divergenten Denken als auch den visuokonstruktiven Leistungen bzw. der visuellen Wahrnehmung (Gagnon et al 2009).

Im direkten Vergleich mit RBD-Patienten zeigen Patienten mit IPS signifikant bessere Leistungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, getestet durch den Trail-Making-Test B (TMTB, s. Kapitel III.3.1.2), im verbalen Arbeitsgedächtnis, dem divergenten Denken, der kognitiven Flexibilität (getestet durch die Wortflüssigkeit + TMTB, s. Kapitel III.3.1.2) als Teil der exekutiven Funktion und im deklarativen Gedächtnis (Gagnon et al. 2009).

Ebenso gibt es auch Unterschiede zu Patienten mit MSA, die sich mit einer signifikanten Minderleistung im Bereich der kognitiven Flexibilität, des divergenten Denkens, der Visuokonstruktion und der Verarbeitungsgeschwindigkeit der IPS gegenüber der MSA-Gruppe darstellen (Kao et al 2009, Pillon et al. 1995). Da die bei Kao herausgearbeiteten kognitiven Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit einer Erkrankungsdauer von 5,4 Jahren und einem Alter von 65 Jahren weder bei Pillon noch bei Lange (2003) mit ihrer deutlich jüngeren MSA - Studienpopulation zu sehen sind, könnten diese beiden Parameter von der Erkrankungsdauer oder vom Alter abhängig sein (Lange et al. 2003).

Tabelle 2 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale IPS“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Stadium ⁴	Medikation ⁵	M:W ⁶	Kontrolle ⁷	Vergleich ⁸	Design
Aarsland et al. (2004)	129	70,0	8,6	2,4	Ja	74:55	Ja	DAT	Longitudinal
Azuma et al. (2003)	69	68,9	5,7	⁹	Ja	43:26	Ja	Nein	Longitudinal
Balas et al. (2010)	12	60,6	6,9	k.A.	Ja	8:4	Ja	Nein	Querschnitt
Biggins et al. (1992)	87	64,1	k.A.	k.A.	k.A.	55:32	Ja	Nein	Longitudinal
Bondi et al. (1991)	16	69,6	1 - 3	2,3	Ja	12:4	Ja	DAT	Querschnitt
Cormack et al. (2004)	81	72,7	k.A.	k.A.	Ja	33:48	Nein	DAT, PDD, DLB	Retrospektiv
Cooper et al. (1993)	98	59,3	2,8	⁹	Ja	56:42	Ja	IPS mit/ohne Medikamente	Querschnitt
Foltynie et al. (2004)	159	70,3	2,5	2,0	Häufig	85:74	Nein	Nein	Longitudinal
Gagnon et al. (2009)	18	65,2	5,8	2,1	Ja	k.A.	Ja	iRBD IPS-RBD	Querschnitt
Graceffa et al. (1999)	12	65,2	6,6	1,9	Ja	k.A.	Ja	Nein	Querschnitt
Hartikainen et al. (1993)	22	66,5	k.A.	1,9	Nein	13:9	Ja	ALS	Querschnitt
Kao et al. (2009)	14	65	4,1	k.A.	Ja	4:10	Nein	MSA DLB	Querschnitt
Lange et al. (2003)	42	63,7	8	2,5	Ja	24:18	Ja	MSA/PSP	Querschnitt
Lees et al. (1983)	30	58,7	2,4	1,8	Nein	19:11	Ja	Nein	Querschnitt
Locascio et al. (2003)	104	64,7	5,7	2,0-2,5	Ja	68:36	Ja	Nein	Longitudinal
Mahieux et al. (1998)	81	66,9	8,3	1,8	Ja	46:35	Nein	IPS mit/ohne Demenz	Longitudinal
Marinelli et al. (2009)	5 IPS 11 IPS	60 57,9	8,4 2,1	2 - 2,5 1 - 2	Ja Nein	4:1 8:3	Ja Ja	Nein	Longitudinal
Pallazini et al. (1995)	61	56,1	6,0	⁹	Ja	k.A.	Nein	Nein	Longitudinal
Pillon et al. (1995)	14	58,9	4,4	k.A.	Ja	k.A.	Nein	MSA	Querschnitt
Pirtosek et al. (2001)	19	67	2,5	0,5	Ja	k.A.	Ja	MSA/CBD/ PSP	Querschnitt
Postle et al. (1997)	11	64,9	0 – 2	k.A.	Ja	7:4	Ja	Nein	Querschnitt
Robbins et al. (1994)	24	63,2	10,2	3,5	Ja	16:8	Ja	MSA/SRO	Querschnitt
Sommer et al. (1999)	11	55,9	4,7	k.A.	Ja	11:9	Ja	Nein	Querschnitt
Vendette et al. (2007)	16	65,1	0,7	2,2	Ja	k.A.	Ja	IPS vs. IPS-RBD	Querschnitt
Zakharov et al. (2001)	52	57,7	k.A.	2,9	k.A.	26:26	Ja	DAT	Querschnitt

¹ Anzahl der Patienten mit IPS - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (in Jahren) - ⁴ Krankheitsstadium n. Hoehn & Yahr - ⁵ Medikamenteneinnahme - ⁶ Geschlechtsverteilung - ⁷ Gesunde Kontrollgruppe - ⁸ Vergleichsgruppen - ⁹ unterschiedliche Methode - k.A. = keine Angaben - DAT = Demenz vom Alzheimerstyp - iRBD = Idiopathische REM Schlafverhaltensstörung - MSA = Multisystematrophie - PSP = Progressive supranukleäre Blickparese - SRO = Steel Richardson Olszewski Syndrom - PDD = Parkinsondemenz - DLB = Lewy Körper Demenz - ALS = Amyotrophe Lateralsklerose - IPS-RBD = IPS mit RBD

1.2.2 Der Schlaf von Patienten mit IPS

Schlafstörungen sind mit einer Prävalenz von bis zu 80 % ein häufiges, nicht-motorisches Symptom des idiopathischen Parkinsonsyndroms und treten mit einer zunehmenden Erkrankungsdauer und einem schwereren Krankheitsstadium häufiger auf. Die Schlafstörungen scheinen unabhängig vom Patientenalter zu sein (Barone et al. 2009, Gjerstad et al. 2007, Krishnan et al. 2011, Kumar et al. 2002).

IPS-Patienten empfinden den Schlaf schon subjektiv als wenig erholsam und berichten auch über Vigilanzschwierigkeiten am Tage, deren Ursache letztendlich nicht vollständig geklärt ist (Kumar et al. 2002, Yong et al. 2011). Ätiologisch könnte die ausgeprägte Tagesmüdigkeit u.a. auf die dopaminerge Medikation, vorliegende affektive Störungen, den unbefriedigenden nächtlichen Schlaf oder spezifische neuropathologische Veränderungen zurück zu führen sein (s.u.).

Die von Patienten geäußerten nächtlichen Beschwerden äußern sich vor allem in Ein- und Durchschlafstörungen mit regelmäßigen Aufwachphasen, abnormen motorischen Beinbewegungen und Sprechen im Schlaf. Darüber hinaus wird signifikant häufiger über eine Nykturie, Schwierigkeiten beim Drehen im Bett, eine allgemeine motorische Steifigkeit, Muskelkrämpfe und Zuckungen in den Beinen sowie Halluzinationen berichtet (Gjerstad et al. 2007, Kumar et al. 2002, Yong et al. 2011).

Objektive Schlafuntersuchungen (PSG) konnten die subjektiv empfundenen Schlafstörungen bestätigen. Während die Zeit, die Patienten mit IPS bis zum Einschlafen benötigen (Einschlaflatenz) altersentsprechend normal ist, ist ihre Schlafeffizienz als auch die Gesamtschlafzeit (TST) signifikant reduziert (De Cock et al. 2010, Happe et al. 2004, Shpirer et al. 2006, Wetter et al. 2000, Yong et al. 2011).

Lediglich das Ergebnis einer Studie von Wetter (2001) mit unmedizierten Parkinsonpatienten ergab im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied, der sich bei Placidi (2008) nur in einer Reduktion der Schlafeffizienz ergab (Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2001).

Während sich diese Schlafparameter bei einer unselektierten IPS-Population nicht wesentlich von der abendlichen Gabe eines D1/D2-Rezeptoragonisten beeinflussen lassen, ist die subjektive als auch objektive Verlängerung der TST in einer IPS-Kohorte mit stark fluktuierender motorischer Symptomatik und nächtlichen Akinesien durch die

Gabe des slow-release Präparates Sinemet SR (Levodopa/Carbidopa) möglich (Placidi et al. 2008, Stocchi et al. 2008).

Einen weiteren Einfluss auf die Schlafkontinuität haben die bei IPS-Patienten in bis zu 30% vorkommenden Halluzinationen, die z.T. durch die Einnahme dopaminerger Medikamente bedingt sein können. Vergleichend mit nicht halluzinierenden IPS-Patienten kommt es in dieser Patientengruppe zu einer weiteren, signifikanten Minderung der TST und Schlafeffizienz sowie zusätzlich zu einer Verlängerung der Einschlafzeit (Comella et al. 1993).

Im direkten Vergleich von IPS-Patienten ohne und mit einer gleichzeitig bestehenden RBD (IPS-RBD) zeigte sich kein Gruppeneffekt in Bezug auf die Einschlafzeit. Entgegen der Erwartung hatten die IPS-RBD-Patienten eine signifikant höhere Schlafeffizienz (Sixel-Döring et al. 2011).

In der polysomnographischen Darstellung des NREM-Schlafs ergeben sich für den Anteil des NREM1-Stadiums am Gesamtschlaf überwiegend normale Werte, wobei in zwei Studien über eine signifikante Zunahme des NREM1-Schlafs berichtet wird (Emser et al. 1988, Yong et al. 2011). Ähnliche Beobachtungen werden für das Stadium NREM2 gemacht, welches mehrheitlich im Normbereich liegt und in jeweils einer Studie als signifikant erhöht (Shpirer et al. 2006) bzw. erniedrigt (Happe et al. 2004) beschrieben wird. In weiteren Studien mit z.T. medikamentenfreien IPS-Populationen ergeben sich für beide Schlafstadien unauffällige Ergebnisse (De Cock et al. 2010 (mediziert), Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001 (alle unmediziert)).

Eine ähnliche Befundkonstellation ergibt sich für den Tiefschlafanteil (SWS), der bis auf eine Studie mit einer SWS-Reduktion (Emser et al. 1988) ebenfalls als unauffällig beschrieben wird, dabei jedoch eine große Variation zwischen 2,8%-19% zeigte (De Cock et al. 2010, Happe et al. 2004, Shpirer et al. 2006, Yong et al. 2011, Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001, Placidi et al. 2008). Über den medikamentösen Einfluss dopaminerger Substanzen auf den SWS ergeben sich unterschiedliche Erkenntnisse. Die Gabe des D1/D2-Rezeptoragonisten Cabergolin führt in einer de novo-Kohorte zu keiner wesentlichen Veränderung der NREM-Schlafphasen (Placidi et al. 2008). Unter der zusätzlichen Applikation von Cabergolin bei Patienten, die bisher eine

Monotherapie mit Levodopa erhalten haben, beobachtet man hingegen eine signifikante Zunahme des SWS (Romigi et al. 2006).

Betrachtet man den REM-Schlaf und die REM-Latenz, ergeben sich für IPS-Patienten divergierende Angaben über die jeweilige Dauer. Während einerseits eine signifikante Reduktion des REM-Schlafs und z.T. eine entsprechende Verlängerung der REM-Latenz beobachtet wird (Emser et al. 1988, Maria et al. 2003, Shpirer et al. 2006, Yong et al. 2011), zeigen andere und vor allem Studien mit de novo-Patienten unauffällige Werte (De Cock et al. 2010, Happe et al. 2004, Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001). Gerade vor dem Hintergrund der normalen REM-Dauer und REM-Latenz bei unmedizierten Parkinsonpatienten ist die Beobachtung, dass die Gabe des D1/D2-Rezeptoragonisten Cabergolin zu einer signifikanten Abnahme des REM-Anteils und einer Zunahme der REM-Latenz führt, von besonderem Interesse (Placidi et al. 2008).

Eine Zunahme des REM-Anteils bei gleich bleibender REM-Latenz beobachtet man hingegen bei Patienten mit IPS-RBD (Sixel-Döring 2011). Leiden IPS-Patienten jedoch gleichzeitig unter Halluzinationen, kommt es im Vergleich zu nicht halluzinierenden IPS-Patienten ebenso zu einer weiteren Reduktion des phasischen als auch tonischen REM-Anteils (Comella et al. 1993).

Das gelegentliche kurzzeitige Aufwachen im Sinne von Arousals wird bei Patienten mit IPS selten beobachtet. Wetter (2001) beschreibt in einer Studie mit IPS-Patienten, die ein relativ geringes Krankheitsstadium haben, einen normalen Arousalindex, der in seiner zuvor untersuchten Population mit entsprechend fortgeschrittener Erkrankung signifikant erhöht ist (Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001). In weiteren Untersuchungen an unterschiedlichen IPS-Kohorten zeigten sich indessen keine signifikanten Veränderungen im Arousalindex (De Cock et al. 2010, Happe et al. 2004, Yong et al. 2011, Placidi 2008). Ebenso kommt es zu keiner weiteren Änderung, wenn IPS-Patienten zusätzlich eine RBD entwickeln (Sixel-Döring et al. 2011).

Das ebenfalls mit einer Beeinträchtigung dopaminergere Kreisläufe einhergehende Restless legs Syndrom (RLS), welches u.a. durch einen in Ruhe bzw. nachts auftretenden erhöhten Bewegungsdrang der Beine mit motorischer Unruhe, Parästhesien bzw. Missempfindungen charakterisiert ist, kommt neueren, z.T. kontrollierten Studien

zur Folge mit einer durchschnittlichen Prävalenz von etwa 10 % in der Parkinsonpopulation nicht häufiger vor als in der Normalbevölkerung (Gjerstad et al. 2011, Verbaan et al. 2010, Yong et al. 2011). Lediglich in einer nicht kontrollierten Studie wurde eine Prävalenz von 18 % beobachtet (Guerreiro et al. 2010).

Die bei IPS-Patienten häufig beschriebenen motorischen Beinbewegungen entsprechen nicht den Diagnosekriterien des RLS. Einerseits wird u.a. ein Zusammenhang mit der unter dopaminergem Medikation auftretenden Akathisie vermutet (Gjerstad et al. 2011).

Bei einem Teil handelt es sich jedoch um sog. periodische Beinbewegungen (PLM), die in der Allgemeinbevölkerung mit fortgeschrittenem Alter häufiger auftreten (Pennestri et al. 2006). Dabei handelt es sich um unwillkürliche, repetitive Beinbewegungen, die sowohl während des Schlafs (PLMS) als auch während der nächtlichen Wachphasen (PLMW) vorkommen und deren Anzahl über ein Zeitintervall von einer Stunde angegeben wird (PLM-Index) (Pennestri et al. 2006).

Über die Häufigkeit bei IPS ergeben sich einheitliche Angaben, die sich durch deskriptive, nicht jedoch signifikante Anstiege im PLM-Index (PLMI) als auch der PLMS sowohl in medizierten als auch nicht medizierten Studienpopulationen darstellen (De Cock et al. 2010, Happe et al. 2004, Shpirer et al. 2006, Yong et al. 2011, Wetter et al. 2001).

Eine widersprüchliche Aussage ergibt sich aus einer unmedizierten Studienpopulation von Wetter, in der die PLM sowohl in der Wach- als auch in allen Schlafphasen (NREM und REM) signifikant häufiger aufgetreten sind (Wetter et al. 2000).

Auch scheint es einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne RBD zu geben, der sich durch einen höheren PLMS-Index in einer Gruppe von IPS-RBD darstellt (Sixel-Döring et al. 2011).

Über schlafbezogene Atemstörungen gibt es bei IPS-Patienten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien konnten mit einer Prävalenz von 20 % weder eine signifikante Zunahme der Apnoe- und Hypopnoephasen, die sich als Apnoe/Hypopnoeindex (AHI) darstellen lassen, noch eine Steigerung der absoluten Anzahl an obstruktiven bzw. zentralen Apnoen feststellen (De Cock et al. 2010, Trotti et al. 2010, Yong et al. 2011, Wetter et al. 2000).

Während andere Studien ebenfalls keine Zunahme der zentralen Apnoen beobachten konnten, wurde jedoch ein signifikant erhöhter AHI als auch eine signifikante Häufung obstruktiver Apnoen erfasst. Dabei lag die Prävalenz für einen AHI > 5/h bei 54,6 %

und korrelierte nicht mit dem Krankheitsstadium oder einem höheren Alter. Die Prävalenz für mittlere bis schwere schlafbezogene Atemstörungen, gekennzeichnet durch einen AHI > 15/h, lag in diesen Arbeiten bei 27,3 % (Maria et al. 2003, Noradina et al. 2010, Shpirer et al. 2006). Somit bleibt unklar, ob die z. T. beobachtete Zunahme an obstruktiven Apnoen mit IPS assoziiert ist.

Die von Parkinsonpatienten beschriebene exzessive Tagesmüdigkeit (ESS) kommt mit einer Prävalenz von ca. 30 % vor und korreliert positiv mit dem männlichen Geschlecht und der eingenommenen Dopamindosis, nicht aber mit der Einnahme von Dopaminagonisten (Ghorayeb et al. 2007, Yong et al. 2011).

Patienten, die über eine erhöhte Tagesmüdigkeit klagen, erfahren darüber hinaus häufiger plötzliche Schlafattacken (SOS), die ohne Warnsymptome in jeder Situation auftreten können (u.a. beim Führen eines KFZ) (Ghorayeb et al. 2007). Die Schlafattacken scheinen dabei außerdem mit einem längeren Krankheitsstadium, einem höheren Alter und dem männlichen Geschlecht zu korrelieren und ebenfalls häufiger unter der Einnahme dopaminerger Medikamente und hier v.a. der nonergotaminen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropirinol aufzutreten (Körner et al. 2004, Tan et al. 2002).

Zusätzlich scheint ein positiver Zusammenhang mit der Krankheitsdauer und der Reduktion hypocretinerger Neurone zu bestehen, wodurch die exzessive Tagesmüdigkeit ebenfalls erklärt werden könnte (Fronczek et al. 2007).

Während Yong (Yong et al. 2011) bei seinen 56 Patienten mit IPS keine RBD nachweisen konnte, ist der Zusammenhang mittlerweile durch viele Studien belegt (siehe Punkt II.1.4). Eine Studie von Sixel-Döring et al. (2011) ergab einen RBD-Anteil von 46 % in der Gesamtpopulation. IPS-Patienten mit RBD waren dabei signifikant älter, hatten ein höheres Krankheitsstadium und nahmen eine höhere Dopaminäquivalenzdosis ein. Während sich die meisten Schlafparameter im Vergleich nicht unterschieden, zeigten sich der REM-Anteil und der PLMS-Index in dieser Gruppe ebenfalls erhöht. Auffallend häufig korrelierte eine vorliegende RBD mit psychiatrischen Erkrankungen sowie dem Auftreten einer medikamenten-induzierten Psychose (Sixel-Döring et al. 2011).

Diese Zahlen lassen sich durch andere Studien bestätigen. Demnach kann man ableiten, dass etwa 30 % der Parkinsonpatienten an einer RBD leiden und etwa 20 % eine polysomnographisch darstellbare Muskelatonie im REM-Schlaf (RSWA) ohne

beobachtete bzw. beschriebene Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer RBD zeigen (Gagnon et al. 2002, Arnulf et al 2005, Wetter et al. 2000). Dabei sind die Patienten mit zusätzlich vorkommender RBD älter, haben eine längere Krankheitsdauer und ein höheres Krankheitsstadium. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass bei Gagnon das Geschlechterverhältnis von RSWA-Patienten ausgeglichen ist und fast ausschließlich männliche IPS-Patienten eine RBD entwickeln, während das Geschlechterverhältnis von IPS-RBD-Patienten bei Sixel-Döring et al. (2011) ausgeglichen ist.

Wie bereits in Punkt II.1.4 erwähnt, tritt eine RBD z.T. um Jahre vor den ersten motorischen Symptomen und der damit verbundenen Diagnose des IPS auf (De Cock et al. 2007, Iranzo et al. 2005, Schenk et al. 1996, Olson et al. 2000).

Im Vergleich zur Patientengruppe, die an einer MSA erkrankt sind, ergab sich in einer unmedizierten, kontrollierten Vergleichsstudie kein signifikanter Unterschied in der Schlafarchitektur wie auch der Schlafkontinuität gegenüber Patienten mit IPS (Wetter et al. 2000). Einzige signifikante Unterschiede zeigten sich durch eine Zunahme des PLMS+Arousal und des PLMS-Indexes bei Patienten mit IPS.

Tabelle 3 : Studienzusammenfassung „Schlaf und IPS“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Stadium ⁴	Medikation ⁵	M:W ⁶	Kontrolle ⁷	Vergleich ⁸	Design
Arnulf et al. (2005)	15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	PSP	Retrospektiv
Barone et al. (2009)	1072	67,4	5,1	2,0	Ja	647:425	Nein	Nein	Querschnitt Interview
Comella et al. (1993)	10	68	13	9	Ja	5:5	Nein	Nein	Prospektiv-Longitudinal
De Cock et al. (2007)	65 m. RBD 35 o. RBD	65 61	8 6	9 9	Ja Ja	45:20 21:14	IPS mit/ ohne RBD	Nein	Querschnitt Interview
De Cock et al. (2010)	50	62,1	6,8	9	Ja	35:15	Ja	Nein	Querschnitt
Emser et al. (1988)	12	54,7	k.A.	k.A.	Ja	5:7	Ja	Morbus Huntington	Querschnitt
Gagnon et al. (2002)	33	62,9	5,9	1,9	Ja	21:12	Ja	Nein	Querschnitt
Ghorayeb et al. (2007)	1625	69,5	6,1	2,0	Ja	923:699	Nein	Nein	Querschnitt Interview
Gjerstad et al. (2007)	231	73,4	9,0	2,8	Ja	114:117	Nein	Nein	Longitudinal Interview
Gjerstad et al. (2011)	200	67,4	k.A.	9	Nein	117:83	Ja	Nein	Longitudinal Interview
Guerreiro et al. (2010)	48	64,5	7,76	2,57	k.A.	41:7	Nein	Nein	Querschnitt Interview
Happe et al. (2004)	12	64,8	6,25	2,25	Ja	6:6	Ja		Querschnitt
Iranzo et al. (2005)	45	64,8	9,0	2,3	Ja	34:11	Nein	MSA, iRBD	Longitudinal
Körner et al. (2004)	6620	68,5	9,4	k.A.	Ja	3966:2654	Nein	Nein	Querschnitt Interview
Kumar et al. (2002)	149	58,4	5,7	2,1	Ja	k.A.	Ja	Nein	Querschnitt Interview
Maria et al. (2003)	15	63	k.A.	k.A.	Ja	k.A.	Ja	Nein	Querschnitt
Noradina et al. (2010)	44	64	5,8	2,0	Ja	k.A.	Nein	Nein	Querschnitt
Olson et al. (2000)	93	64,4	3,5	-	k.A.	81:12	Nein	Nein	Retrospektiv
Placidi et al. (2008)	12	59,1	1,1	1,37	Nein	6:6	Ja	Nein	Querschnitt
Schenk et al. (1996)	16	62,3	8,5	-	Nein	16:0	Nein	Nein	Longitudinal
Shpirer et al. (2006)	46	67,3	8,3	2,6	Ja	23:23	Ja	Nein	Querschnitt
Sixel-Döring et al. (2011)	247 o.RBD 210 m.RBD	66 69	7,3 8,7	2,9 3,2	Ja Ja	64:36 62:38	Nein	Nein	Longitudinal
Tan et al. (2002)	201	63,2	5,5	2,5	Ja	126:75	Ja	Nein	Querschnitt
Trotti et al. (2010)	55	63,9	5,8	k.A.	Ja	37:18	Ja	Nein	Querschnitt
Yong et al. (2011)	56	65,4	6,4	2,5	Ja	34:22	Ja	Nein	Querschnitt
Verbaan et al. (2010)	269	61,5	13,3	k.A.	Ja	172:97	Nein	Nein	Longitudinal Interview
Wetter et al. (2000)	10	65,2	5,5	2,2	Nein	7:3	Ja	MSA	Querschnitt
Wetter et al. (2001)	17	65,9	3,4	1,8	Nein	10:7	Ja	Nein	Querschnitt

¹ Anzahl der Patienten mit IPS - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ⁴ Krankheitsstadium n. Hoehn & Yahr - ⁵ Medikamenteneinnahme - ⁶ Geschlechtsverteilung - ⁷ Gesunde Kontrollgruppe - ⁸ Vergleichsgruppe - ⁹ unterschiedliche Methodik - k.A. = keine Angaben - iRBD = Idiopathische REM Schlafverhaltensstörung - MSA = Multisystematrophie - PSP = Progressive supranukleäre Blickparese

1.3 Multisystematrophie (MSA)

Der Name Multisystematrophie (MSA) wurde erstmals 1969 von Graham und Oppenheimer als Sammelbegriff für die bis zu diesem Zeitpunkt verwendeten Begriffe Shy-Drager-Syndrom (SDS), olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) und die striatonigrale Degeneration (SND) benutzt (Graham et al. 1969). Die vorher geläufigen Krankheitsbezeichnungen beschreiben Konstellationen mit jeweils einem prädominanten Symptom.

Das SDS beinhaltet einen Symptomenkomplex mit autonomer Dysregulation als Hauptmerkmal, während sich die OPCA primär auf eine zerebelläre und die SND auf eine parkinsonoide Symptomatik beziehen.

Da eine autonome Dysfunktion (u.a. orthostatische Hypotension, urogenitale und gastrointestinale Symptome wie Urin und Stuhlinkontinenz, Schluck- und Sprachstörungen) bei allen Patienten zu beobachten ist, unterscheidet man mittlerweile nach dem zusätzlichen Hauptsymptom zwischen einer MSA vom zerebellären Typ (MSA-C) oder einer MSA vom parkinsonoiden Typ (MSA-P) (Colosimo et al. 2010, Freilich et al. 2010, Jellinger et al. 2005).

Zusätzlich zu den pathognomonischen Symptomen treten im Verlauf der Erkrankung – ebenso wie bei Parkinsonpatienten – Störungen der Kognition und des Schlafs (siehe Punkt II.1.3.1 und II.1.3.2) als auch affektive Symptome auf. Diese äußern sich in der Mehrzahl der Fälle in Form einer Angsterkrankung oder einer depressiven Störung (Kawai et al. 2008, Balas et al. 2010). Sie sind im Vergleich zum IPS aber signifikant seltener zu beobachten (Fetoni et al. 1999).

Das histopathologische Korrelat der Multisystematrophie sind Alphasynuclein-positive Einschlusskörperchen in Oligodendrogliazellen. Das zerebrale Befallsmuster hängt dabei von dem zugrunde liegenden Subtypen ab. Beim Krankheitsbild der MSA-P finden sich die Hauptveränderungen v.a. im Globus pallidus, dem Putamen, Nukleus caudatus, der Substantia nigra und dem Nucleus subthalamicus, während beim MSA-C Subtyp vornehmlich die Purkinjezellen des Kleinhirnwurms (Vermis cerebelli), der inferiore Olivenkern, der basale Anteil der Pons als auch pontocerebelläre Verbindungsfasern betroffen sind (Jellinger et al. 2005).

Bei allen MSA-Patienten finden sich darüber hinaus in unterschiedlicher Ausprägung degenerative Veränderungen im präfrontalen Kortex (inkl. Gyrus fusiformis), dem

Gyrus temporalis superior (=Wernicke-Zentrum) sowie in den cholinergen (PPT/LDT) und noradrenergen (LC) Kerngebieten des Hirnstamms (Chang et al. 2009, Jellinger et al. 2005, Schmeichel et al. 2008).

1.3.1 Kognitive Störungen bei Patienten mit MSA

Auch Patienten mit MSA weisen kognitive Störungen auf, die sich v.a. in den Bereichen der exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeit, in geringerem Ausmaß aber auch im Arbeitsgedächtnis, der Visuokonstruktion und dem deklarativen Gedächtnis wiederfinden.

In Hinblick auf die verschiedenen exekutiven Funktionen ergeben sich für die Patienten mit MSA als auch für die beiden Subtypen MSA-P und MSA-C unterschiedliche Beeinträchtigungen.

Generell scheinen keine wesentlichen Einschränkungen auf den Gebieten des problemlösenden und abstrakten Denkens sowie des Strategie- und Aufgabenwechsels zu bestehen (Balas et al. 2010, Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Kawai et al. 2008, Pillon et al. 1995, Robbins et al. 1994). Lediglich in einer Studie mit MSA-P Probanden zeigte sich eine signifikante Beeinträchtigung im problemlösenden Denken (Lange et al. 2003).

Im Gegensatz dazu kommt es im Verlauf der Erkrankung häufig zu Defiziten im Bereich der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens, wovon sowohl die Gesamtpopulation als auch die Subgruppen MSA-P und MSA-C im gleichen Umfang betroffen sind (Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Kawai et al. 2008, Lange et al. 2003, Pillon 1995). Im direkten Vergleich der beiden Subtypen zeigen MSA-C-Patienten darüber hinaus signifikant geringere Leistungen auf dem Gebiet der kognitiven Flexibilität (Chang et al. 2009).

Die Funktionen der Aufmerksamkeit sind bei MSA Patienten sowohl in der Dimension der Intensität als auch der Selektivität deutlich beeinträchtigt. Dies zeigt sich u.a. in der Reaktionsbereitschaft, die auf visueller und auditiver Ebene reduziert ist und sich in einer allgemeinen psychomotorischen Verlangsamung widerspiegelt (Pirtossek et al. 2001, Robbins et al. 1994). Außerdem bestehen Störungen in der selektiven Aufmerksamkeitsfokussierung, die in den beiden Subtypen unterschiedlich stark

auftreten. So beobachtet man bei Patienten mit MSA-P meistens keine Defizite auf diesem Gebiet, während MSA-C-Patienten durchweg betroffen sind (Balas et al. 2010, Chang et al. 2009, Pillon et al. 1995, Pirtosek et al. 2001).

Das Arbeitsgedächtnis (AG) wird sowohl für Patienten mit MSA-P als auch MSA-C sehr heterogen beschrieben. Mehrheitlich zeigt sich die Merkspanne auf verbaler und visueller Ebene in beiden Subgruppen unbeeinträchtigt (Balas et al. 2010, Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Pillon et al. 1995, Robbins et al. 1994). Lediglich eine Studie mit MSA-P-Patienten stellte ein Defizit in der Merkspanne in beiden Bereichen dar (Lange et al. 2003).

Im Vergleich dazu scheinen beide MSA-Subtypen eine Störung in der Unterdrückung von Reizen als Teil der zentralen Exekutive zu haben, wobei in einer Studie nur MSA-C-Patienten ein Defizit auf diesem Gebiet aufwiesen (Balas et al. 2010, Chang et al. 2009).

Das Gesamtkollektiv der MSA-Patienten zeigt in ihren visuell-konstruktiven Fertigkeiten keine wesentlichen Einschränkungen. In einer kontrollierten Studie von Chang et al. (2009) ergaben sich lediglich für MSA-C-Patienten signifikante Schwierigkeiten im Zeichnen eines Pentagons, wohingegen alle übrigen Figuren ohne signifikante Einschränkungen skizziert werden konnten (Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009).

Von den rein visuokonstruktiven Fähigkeiten sind die Leistungen in der visuellen Objekterkennung bzw. visuellen Wahrnehmung zu trennen, in denen MSA-Patienten ebenfalls nicht beeinträchtigt sind (Bak et al. 2006, Chang et al. 2009).

Dagegen werden sowohl für die MSA-C als auch für MSA-P-Patienten signifikante Defizite in visuell-kognitiven Fähigkeiten beschrieben (Kawai et al. 2008).

In Bezug auf die deklarativen Gedächtnisfunktionen werden für Patienten mit MSA normale Leistungen auf verbaler und figuraler Ebene beobachtet (Kawai et al. 2008, Robbins et al. 1994). Nur in einer Studie, die beide Subpopulationen mit gesunden Kontrollen vergleicht, wird ein Defizit im unmittelbaren (MSA-C und MSA-P) und im verzögerten (MSA-C) freien verbal-deklarativen Abruf beobachtet. Die nicht signifikant verminderte verbale Widererkennungslleistung in beiden Gruppen spricht jedoch nicht für eine generelle Speicherstörung (Balas et al. 2010).

In der differenzierten Betrachtung der MSA-P-Subgruppe ergeben sich in der deklarativen Gedächtnisfunktion bis auf eine unmittelbare verbale Abrufstörung bei erhaltenem verzögerten Abruf und der Widererkennung (Balas et al. 2010) keine Auffälligkeiten, sowohl auf verbaler als auch figuraler Ebene (Balas et al. 2010, Chang et al. 2009, Lange et al. 2003). Jedoch können die Ergebnisse in Bezug auf die angewendeten Aufgaben differieren. So zeigten Patienten mit MSA-P im California Verbal Learning Tests (CVLT) eine normale Leistung, während sie im Grober & Buschke-Test Defizite im unmittelbaren und verzögert freien verbalen Abruf aufwiesen. Da jedoch auch hier die Widererkennungsleistung erhalten war, kann man nach Pillon et al. (1995) von einer normalen Behaltensfähigkeit im deklarativen Gedächtnis ausgehen. Im Einklang mit MSA-P-Patienten ergeben sich für Patienten mit MSA-C keine Beeinträchtigungen im figural deklarativen Gedächtnis (Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Kawai et al. 2008). Ebenfalls werden auch normale Funktionen auf verbaler Ebene beschrieben (Kawai et al. 2008). Darüber hinaus ergeben sich jedoch abweichende Ergebnisse, die übereinstimmend Defizite im unmittelbaren und verzögert freien verbalen Abruf beschreiben. Zusätzlich scheint aber auch eine Störung in der Widererkennung vorzuliegen, die sich in einer signifikanten (Chang et al. 2009) bzw. tendenziellen Minderleistung widerspiegelt (Balas et al. 2010). Bemerkenswerterweise finden sich auch bei Patienten mit MSA-C auf diesem Gebiet unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Testdurchführung, die sich in einem signifikanten Defizit beim Nacherzählen einer Geschichte und einer normalen Leistung im Lernen von Wortlisten ausdrücken. In dieser Studie wurde jedoch keine Widererkennungsleistung untersucht (Bürk et al. 2006).

In nur einer mir bekannten Studie wurden Patienten mit MSA-C und MSA-P hinsichtlich der kognitiven Parameter getrennt untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen. Der Vergleich sowohl von MSA-P und MSA-C-Patienten mit gesunden Kontrollen bestätigt o.g. Ergebnisse. Bei einer vergleichbaren Leistung im verzögert freien Abruf und der Widererkennung haben MSA-C im Vergleich zu MSA-P-Patienten ein signifikantes Defizit im unmittelbaren freien Abruf auf verbaler Ebene (Chang et al. 2009).

Aus den genannten Studien lässt sich extrahieren, dass der Schweregrad der kognitiven Einbußen bei MSA-Patienten vornehmlich mit der Krankheitsdauer und weniger mit dem Alter, Geschlecht bzw. dem Ausbildungsstand der Patienten in Zusammenhang

steht (Chang et al. 2009). In den genannten Studien lag die Erkrankungsdauer im Mittel bei 4,5 Jahren (2,6-10,2 Jahre).

In den vorliegenden Studien, die MSA mit IPS-Patienten miteinander verglichen haben, zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Während in zwei Studien lediglich eine signifikante Minderleistung der Patienten mit IPS gegenüber MSA in der kognitiven Flexibilität, getestet mit dem Wisconsin Card Sorting Test, festgestellt wurde und sich alle übrigen kognitiven Parameter nicht unterschieden (Lange et al. 2003, Pillon et al. 1995), ergab eine Studie von Kao und Mitarbeitern (2009) signifikante Defizite der MSA-Patienten gegenüber IPS-Patienten in den Bereichen der kognitiven Flexibilität, des divergenten Denkens und der Visuokonstruktion (Kao et al. 2009). Da die MSA-Patienten bei Kao mit 66,9 Jahren deutlich älter waren als die Patienten in den beiden anderen Studien (s.u.), könnte der Unterschied der Parameter altersabhängig sein. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Krankheitsentitäten in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem TMTA (Krishnan et al 2006).

Tabelle 4 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale MSA“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Stadium ⁴	Medikation ⁵	M:W ⁶	Kontrolle ⁷	Vergleich ⁸	Design
Bak et al. (2006)	20	65,9	5,1	9	Ja	k.A.	Ja	CBD/PSP	Querschnitt
Balas et al. (2010)	10 MSA-C 15 MSA-P	59,8 61,8	3,2 5,3	5	Ja Ja	6:4 9:6	Ja Ja	Nein	Querschnitt
Bürk et al. (2006)	20 MSA-C	60,1	4,6	9	k.A.	k.A.	Ja	Nein	Querschnitt
Chang et al. (2009)	10 MSA-C 13 MSA-P	57,1 59,8	2,4 2,6	P	Ja Ja	5:5 9:4	Ja	Nein	Querschnitt
Kawai et al. (2008)	21 MSA-C 14 MSA-P	60,3 62,0	2,6 3,2	9 9	Ja Ja	12:9 7:7	Ja Ja	MSA-P MSA-C	Querschnitt
Kao et al. (2009)	12	66,9	5,4	k.A.	Ja	5:7	Nein	IPS DLB	Querschnitt
Krishnan et al. 2006	20 MSA P 5 MSA C	n.A.	3,3	k.A.	Ja	k.A.	Nein	IPS, PSP	Querschnitt
Robbins et al. (1994)	24	63,2	10,2	3,5	Ja	16:8	Ja	IPS/SRO	Querschnitt
Pirtosek et al. (2001)	8	55	5,1	2,8	Ja	k.A.	Ja	IPS/CBD/ PSP	Querschnitt
Lange et al. (2003)	14 MSA-P	60,9	4,5	2,6	Ja	7:7	Ja	IPS/PSP	Querschnitt
Pillon et al. (1995)	14 MSA-P	58,1	4,8	9	Ja	k.A.	Ja	IPS/PSP	Querschnitt

¹ Anzahl der Patienten mit MSA - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ⁴ Krankheitsstadium n. Hoehn & Yahr - ⁵ Medikamenteneinnahme - ⁶ Geschlechtsverteilung - ⁷ Gesunde Kontrollgruppe - ⁸ Vergleichsgruppe - ⁹ unterschiedliche Methodik - k.A. = keine Angaben - CBD = Corticobasale Degeneration - PSP = Progressive supranukleäre Blickparese - DLB = Lewy Körper Demenz - SRO = Steel Richardson Olszewski Syndrom - MSA = Multisystematrophie vom Parkinsontyp - MSA-C = Multisystematrophie vom zerebellären Typ

1.3.2 Der Schlaf von Patienten mit MSA

Neben den krankheitsspezifischen Symptomen haben die Schlafstörungen mit einer Prävalenz von bis zu 70 % einen hohen Anteil an den nicht-motorischen Symptomen der Patienten mit MSA (Colosimo et al. 2010, Ghorayeb et al. 2002).

Subjektiv berichten die Patienten oder deren Angehörige häufig über viele Schlafunterbrechungen, Reden während des Schlafs, häufiges Schnarchen, Stridor und eine RBD (Ghorayeb et al. 2002, Vetrugno et al. 2004).

Insgesamt stellen sich die Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchungen aufgrund der oft geringen Fallzahl und der wenigen Studien nicht immer eindeutig dar.

Übereinstimmend ergibt sich, dass die Einschlaf latenz von Patienten mit MSA nicht beeinträchtigt ist. Für die Gesamtschlafzeit (TST) und die Schlaffeffizienz wird in einer Studie mit unmedizierten Patienten eine signifikante Reduktion (Wetter et al. 2000), in einer weiteren Studie mit medizierten Probanden hingegen normale Werte beschrieben (Freilich et al. 2010).

Für den NREM-Schlaf werden keine eindeutigen Veränderungen beschrieben. Aus den deskriptiven Daten ergeben sich lediglich Andeutungen über eine Zunahme der Stadien NREM1 und SWS, wobei kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Dahingegen ist der Anteil an NREM2 auch deskriptiv nicht verändert (Freilich et al. 2010, Vetrugno et al. 2004, Wetter et al. 2000).

Vergleichend dazu zeigen MSA-Patienten deskriptiv eher einen niedrigen REM-Anteil und eine kurze REM-Latenz, wobei die Werte ebenfalls nicht signifikant gegenüber gesunden Kontrollen verändert sind (Freilich et al. 2010, Vetrugno et al. 2004, Wetter et al. 2000).

Die Schlafkontinuität wird bei Patienten mit MSA häufiger durch Arousals unterbrochen, wobei in einer Studie ein signifikanter, in einer zweiten ein deskriptiver Unterschied beschrieben wird (Freilich et al. 2010, Wetter et al. 2000).

Die Angaben für die Prävalenz der periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) liegen in der MSA-Population zwischen 26-88 % (Plazzi et al. 1997, Vetrugno et al. 2004). Jedoch zeigen sich die Indizes für PLM, PLMS und PLMS-Arousals in Bezug zur TST in kontrollierten Schlafstudien nicht signifikant erhöht. Nur die differenzierte Betrachtung der PLMS in den einzelnen Schlafstadien konnte eine signifikante

Zunahme des PLMS-Indizes im NREM2- und REM-Stadium beschreiben (Freilich et al. 2010, Wetter et al. 2000).

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind eine häufige Begleiterscheinung und bei Patienten mit MSA v.a. durch einen nächtlichen Stridor, eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) und einen erhöhten AHI gekennzeichnet. Über das Auftreten zentraler Apnoeepisoden besteht kein einheitliches Bild, so dass eine signifikante Zunahme als auch normale Werte beschrieben sind (Freilich et al. 2010, Vetrugno et al. 2004, Wetter et al. 2000).

Die Prävalenzzahlen liegen bei ca. 15-37 % für die OSA und zwischen 20-50 % für den nächtlichen Stridor, der zusätzlich auch ein Hinweis auf eine schlechtere Prognose in dieser Patientengruppe ist. Zum Teil können die Atmungsstörungen in 30-50 % der kompletten Schlafzeit dokumentiert werden (Plazzi et al. 1997, Vetrugno et al. 2004).

Die bis zu 60 Sekunden anhaltenden Apnoephasen gehen regelmäßig mit einer Abnahme der Sauerstoffsättigung einher (Freilich et al. 2010, Plazzi et al. 1997, Wetter et al. 2000, Vetrugno et al. 2004), wenngleich diese aufgrund einer gestörten Chemosensitivität für hypoxämische Episoden auch unabhängig von Apnoephasen beobachtet werden und ggf. ein unabhängiges, krankheitsspezifisches Symptom darstellen (Vetrugno et al. 2004).

Vergleichend mit IPS-Patienten tritt eine RBD bei Patienten mit MSA mit einer Prävalenz von 90-100% deutlich häufiger auf (Plazzi et al. 1997, Plazzi et al. 1998, Vetrugno et al. 2004, Vetrugno et al. 2007) und geht der Erstdiagnose in 44-63 % der Fälle um Jahre voraus (Iranzo et al. 2005, Plazzi et al. 1997, Vetrugno et al. 2004).

Dabei kann man zwischen MSA-Patienten, die gleichzeitig an einer RBD leiden (RBD-MSA), und Patienten mit einer idiopathischen RBD (iRBD) signifikante Unterschiede in einigen Schlafparametern beobachten.

MSA-RBD-Patienten schlafen signifikant schlechter als auch kürzer als iRBD-Patienten. Zusätzlich ist der Anteil an SWS und an PLMS signifikant erhöht (Iranzo et al. 2005).

In einer unmedizierten, kontrollierten Vergleichsstudie ergab sich zwischen den Schlafparametern der Patienten mit MSA und denen mit IPS kein signifikanter

Unterschied in der Schlafarchitektur als auch der Schlafkontinuität (Wetter et al. 2000). Der einzige signifikante Unterschied zeigte sich in einer Zunahme des PLMS-Arousal- und des PLMS-Indexes im Tiefschlaf für die Patienten mit IPS.

Während in den Studien über das kognitive Profil auch Unterschiede zwischen MSA-C und MSA-P herausgestellt wurden, sind diesbezüglich keine Ergebnisse in den polysomnographischen Studien erhoben worden. Ebenso wenig wurden geschlechtsspezifische Besonderheiten untersucht.

Tabelle 5 : Studienzusammenfassung „Schlaf und MSA“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Stadium ⁴	Medikation ⁵	M:W ⁶	Kontrolle ⁷	Vergleich ⁸	Design
Freilich et al. (2010)	3 MSA C 2 MSA P	59,0	3,0	k.A.	Ja	3:2	Ja	PAF	Querschnitt
Ghorayeb et al. (2002)	17 MSA C 40 MSA P	67,3	5,75	3,23	Ja	29:28	Nein	IPS	Interview
Iranzo et al. (2005)	14 MSA C 12 MSA P	61,5	4,5	9	Ja	16:10	Nein	IRBD, IPS mit RBD	Longitudinal
Plazzi et al. (1997)	39	60,0	5,0	k.A.	Ja	26:13	Nein	Nein	Longitudinal
Plazzi et al. (1998)	4	60,0	0,0	k.A.	Nein	3:1	Nein	PAF	Longitudinal
Wetter et al. (2000)	10	61,4	4,1	k.A.	Nein	4:6	Ja	IPS	Querschnitt
Vetrugno et al. (2004)	13 MSA C 6 MSA P	k.A.	9,0	k.A.	Ja	13:6	Nein	OSAS	Querschnitt
Vetrugno et al. (2007)	3 MSA C 7 MSA P	63,9	4,5	k.A.	Nein	5:5	Nein	RLS	Querschnitt

¹ Anzahl der Patienten mit MSA - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ⁴ Krankheitsstadium n. Hoehn & Yahr - ⁵ Medikamenteneinnahme - ⁶ Geschlechtsverteilung - ⁷ Gesunde Kontrollgruppe - ⁸ Vergleichsgruppe - ⁹ unterschiedliche Methodik - k.A. = keine Angaben - RLS = Restless Legs Syndrom - PAF = Pure Autonomic Failure - OSAS = Obstructive Sleep Apnoe Syndrom - IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom - RBD = REM-Schlaf Verhaltensstörung - iRBD = idiopathische REM-Schlaf Verhaltensstörung - MSA = Multisystematrophie vom Parkinsontyp - MSA-C = Multisystematrophie vom zerebellären Typ

1.4 REM-Schlaf Verhaltensstörung

Die REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) gehört nach schlafmedizinischer Einteilung zur Gruppe der Parasomnien und zeichnet sich durch eine fehlende Hemmung des Muskeltonus im REM-Schlaf und einer damit einhergehenden erhöhten Muskelaktivität aus. Als Folge kommt es zu Schlaf unterbrechenden motorischen Bewegungen und dem Ausagieren von Traumgehalten, das bis zu fremd- oder selbstschädigendem Verhalten gehen kann (Boeve et al. 2010).

Polysomnographisch stellen sich ein dauerhaft oder intermittierend erhöhter Muskeltonus im EMG des M. mentalis oder der Extremitätenmuskulatur sowie exzessive Bewegungen der Arme oder Beine dar (Boeve et al. 2010).

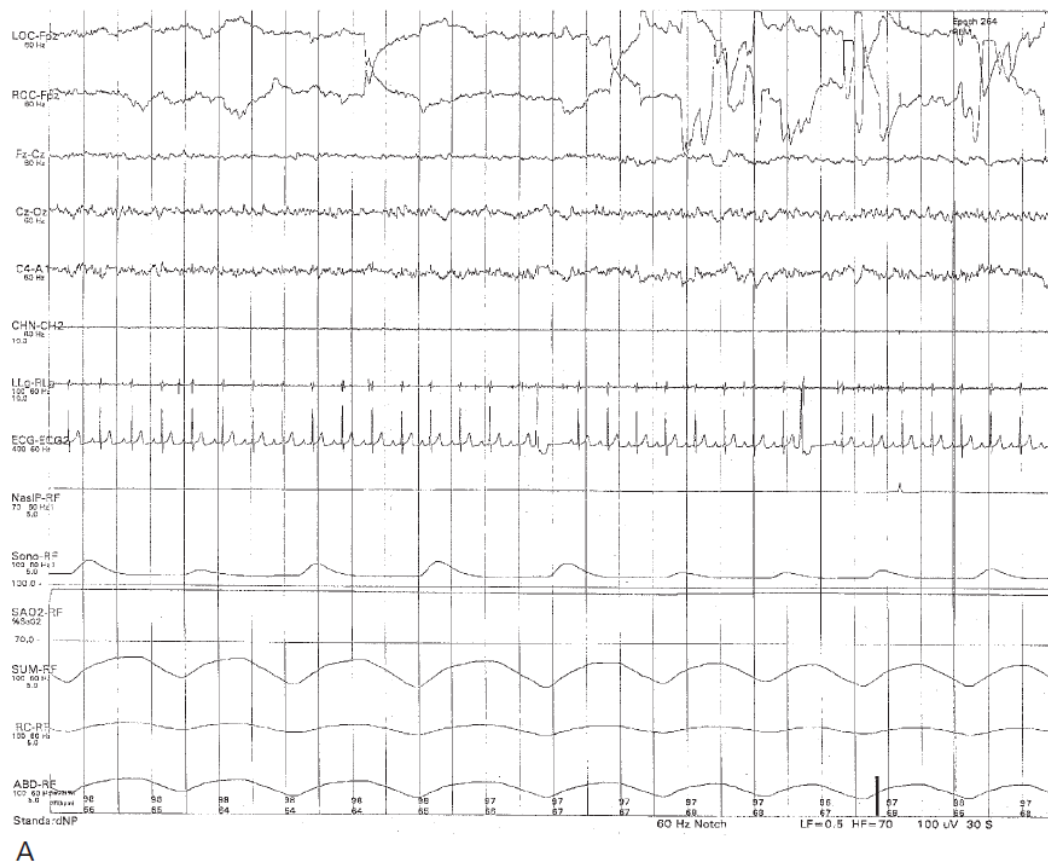


Abbildung 1: Grafik A: Schlaf EEG eines gesunden Probanden (aus: Bradley F. Boeve et al. 2004. REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies)



B

Abbildung 2: Grafik B: Schlaf-EEG eines Patienten mit RBD. Man achte auf die EMG Ableitungen LOC-FPz/ROC-FPz (okulär), CHN-CH2 (Kinn) und LLg/RLg/LArm/Rarm (Extremitäten), die sich von Grafik A zu Grafik B entsprechend dem Krankheitsbild verändern. (Bradley F. Boeve et al. 2004. REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies)

Der RBD liegt auf neuropathologischer Ebene eine präsynaptische Dysfunktion des striatalen Dopaminstoffwechsels zugrunde, wie sie auch beim IPS beobachtet wird (Albin et al. 2000, Desseilles et al. 2008). Neben diesen mesencephalen degenerativen Prozessen zeigen sich auch strukturelle Veränderungen im mesopontinen Tegmentum, welches u.a. die an der Regulation des REM-Schlafs beteiligten pedunculo-pontinen tegementalen Kerne (PPT) enthält.

Zwischen den o.g. Strukturen besteht eine enge neuronale Verbindung, die sich einerseits durch einen inhibitorischen Einfluss des Globus pallidums und der Substantia nigra auf die PPT, andererseits jedoch durch aktivierende Bahnen von den PPT zur Substantia nigra darstellt (Nandi et al. 2008). Die entscheidende Regulationsstelle zur Ausbildung des REM-Schlafs ist dabei der Locus subcoeruleus/Nucleus sublaterodorsalis, der im Falle eines degenerativen Prozesses zur Ausbildung der RBD

führt, wodurch evtl. sekundär der dopaminerge Stoffwechsel beeinträchtigt wird (Albin et al. 2000, Luppi et al. 2013).

Bei einer isoliert auftretenden RBD bezeichnet man diese als „idiopathisch“ (=iRBD). In vielen Studien der vergangenen Jahre wurde jedoch ein enger Zusammenhang zwischen der Symptomatik der RBD und dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen hergestellt, was erstmals durch Schenk beschrieben wurde (Schenk et al. 1996). In seiner Studie mit 29 an RBD erkrankten Patienten konnte er in einer Longitudinalstudie ein gehäuftes Auftreten von IPS (38%) beobachten. Außerdem entwickelten zwei Patienten (7 %) eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Zwischen dem erstmaligen Auftreten der RBD und der Entwicklung des IPS verging bei 73 % der IPS-Patienten ein Zeitraum von 10 bis 29 Jahren.

In einer weiteren Studie mit 93 RBD-Patienten konnte eine ähnliche Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen belegt werden. Hier kam es im Krankheitsverlauf bei 47 % der Patienten zum Auftreten eines IPS (mit und ohne Demenz). In 23 % der Fälle entwickelte sich eine MSA. Weitere Erkrankungen, die in diesem Zusammenhang diagnostiziert wurden, waren eine Demenz mit Parkinsonismus (wahrscheinlich Lewy-Körper-Demenz = DLB) (13%), die Narkolepsie (8%), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) (2%) und ein Hirnstamminfarkt (2%) (Olson et al. 2000).

Bei genauerer Betrachtung der Patientengruppen, die im Verlauf der RBD eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln, fällt die enge Assoziation zur Gruppe der Synucleinopathien auf. Boeve konnte in drei großen Vergleichsstudien (Synucleinopathien vs. andere neurodegenerative Erkrankungen) einen signifikanten Zusammenhang zwischen RBD und der späteren Auftretenswahrscheinlichkeit von Synucleinopathien darstellen (Boeve et al. 2001). In der ersten Studie wurde in 84 von 398 an diversen neurodegenerativen Erkrankungen leidenden Patienten eine RBD diagnostiziert, wobei 77 dieser 84 Patienten (= 91,7 %) an einem IPS, einer MSA oder einer DLB erkrankt waren. Die übrigen Fälle betrafen die frontotemporale Demenz (2 Pat.), die Alzheimerdemenz, die PSP, die corticobasale Degeneration (CBD), eine milde kognitive Störung (MCI), und eine posteriore kortikale Atrophie (alle je 1 Pat.).

Die zweite Studie untersuchte Patienten mit kognitiven Defiziten (MCI, AD, DLB) und IPS auf das Vorkommen von RBD. Von 360 Patienten wurde in 87 Fällen eine RBD diagnostiziert, die bei 82 Patienten (94 %) mit einem IPS oder einer DLB einherging.

Letztendlich wurde in einer dritten Studie eine Autopsie des Gehirns von 10 polysomnographisch bestätigten RBD Fällen durchgeführt. Das neuropathologische Resultat ergab in neun Fällen eine Lewy-Körper-Erkrankung (90 %) und in einem Fall eine MSA (10 %). Eine Studie von Claasen (Claasen et al. 2010) konnte diesen Zusammenhang bestätigen. Von 27 untersuchten Patienten mit RBD entwickelten 13 Patienten (48 %) ein IPS, 10 Patienten (37 %) eine DLB und 1 Patient (4 %) eine MSA. Von zwei Patienten konnte post mortem eine Gehirnautopsie durchgeführt werden, die in beiden Fällen eine Lewy-Körper Erkrankung ergab.

Patienten mit einer RBD haben darüber hinaus eine Lebenszeitprävalenz für die Ausbildung einer psychiatrischen Erkrankung von ca. 25 %, wobei insbesondere die affektiven Störungen und der Missbrauch psychotroper Substanzen im Vordergrund stehen (Olson et al. 2000).

Insgesamt scheint die Auftretenswahrscheinlichkeit neurodegenerativer Erkrankungen mit der Krankheitsdauer zuzunehmen. Sind z.B. nach einem Intervall von drei Jahren ab Beginn der Schlafstörung etwa 16 % der Patienten an einem IPS erkrankt, steigt die Rate nach ca. 12 Jahren auf 38 % und nach weiteren Verlaufsbeobachtungen auf bis zu 65 % (Schenk et al. 2002, Olson et al. 2000).

1.4.1 Kognitive Störungen bei Patienten mit RBD

Das kognitive Profil von RBD Patienten ist bisher in nur wenigen Studien untersucht worden. Sicherheit besteht mittlerweile über das erhöhte Risiko für das Auftreten einer dementiellen Erkrankung im Krankheitsverlauf. Auf dem Hintergrund vorausgehender Erläuterungen (siehe Punkt I.1.4) ist davon auszugehen, dass sich die entwickelnden Demenzen im Verlauf der RBD überwiegend als Lewy-Körper-Demenz (DLB) herauskristallisieren und keine eigene dementielle Entität darstellen wie z.B. der Parkinsondemenz (Ferman et al. 1999, Boeve et al. 2003).

Kognitive Störungen, die bei Patienten mit RBD auftreten, finden sich v.a. in den Bereichen der exekutiven Funktionen, des deklarativen Gedächtnisses und der Visuokonstruktion, weniger ausgeprägt im Arbeitsgedächtnis und der Aufmerksamkeit. Die exekutiven Fähigkeiten der RBD-Patienten lassen sich bzgl. des Patientenalters als auch der Erkrankungsdauer in stabile als auch variable Parameter untergliedern.

Während die Fähigkeiten, zwischen angewandten Strategien zu wechseln oder auch das logische Denken unabhängig von der Erkrankungsdauer nicht (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004) bzw. nur bedingt beeinträchtigt sind (Terzaghi et al. 2008), zeigen sich die Leistungen im Bereich der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens abhängig von der Erkrankungsdauer der Patienten. Während die Patienten in den frühen Jahren der Erkrankung in diesen Funktionen noch keine wesentlichen Einschränkungen aufzuweisen scheinen, treten sie im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf signifikant häufiger auf (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Gagnon et al. 2009, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008).

RBD-Patienten zeigen im deklarativen Gedächtnis signifikante Defizite, die sich in einer Minderleistung im unmittelbaren und im verzögerten freien Abruf verbaler und figuraler Inhalte widerspiegeln (Fantini et al. 2011, Terzaghi et al. 2008). Obwohl die meisten Studien nur eine Domäne (figural oder verbal) untersuchten, war die Leistungsfähigkeit der Patienten in der jeweiligen Gedächtnisfunktion durchweg signifikant reduziert (Cox et al. 1990, Ferini-Strambi et al. 2004, Gagnon et al. 2009, Massicotte-Marquez et al. 2008). Die Wiedererkennungsleistung wurde nur in zwei der o.g. Studien untersucht und wird sowohl als unauffällig (Gagnon et al. 2009) als auch als beeinträchtigt (Massicotte-Marquez et al. 2008) beschrieben.

Im Vergleich mit den von der Erkrankungsdauer abhängigen exekutiven Teilfunktionen der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens scheinen die visuokonstruktiven Leistungen primär vom Alter der Patienten abhängig zu sein.

Diese Tatsache spiegelt sich in unauffälligen Leistungen in jüngeren Studienpopulationen sowie signifikanten Defiziten der Visuokonstruktion bei älteren, über 69 Jahre alten RBD-Patienten wider (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008).

Im Vergleich zur visuokonstruktiven Leistung zeigen RBD-Patienten dagegen keine Probleme auf den Gebieten der Visuokognition und der visuellen Wahrnehmung (Gagnon et al. 2009, Massicotte-Marquez et al. 2008).

Im Vergleich dazu werden die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses als auch des Aufmerksamkeitssystems (Intensität und Selektivität) in den meisten Studien und über den gemessenen Krankheitsverlauf als unauffällig beschrieben (Fantini et al. 2011,

Ferrini-Strambi et al. 2004, Terzaghi et al. 2008). In den beiden Studien, deren RBD Patienten mit über 11 Jahren die längste Erkrankungsdauer aufweisen, ergaben sich Hinweise auf Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis und der Reizunterdrückung (Gagnon et al. 2009) sowie im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit (Gagnon et al. 2009, Massicotte Marquez et al. 2008).

Im direkten Vergleich von Patienten mit IPS und RBD beschrieben Gagnon und Mitarbeiter (2009) für die Patienten mit RBD signifikante Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis, des divergenten Denkens und der kognitiven Flexibilität (getestet durch die Wortflüssigkeit) als Teil der exekutiven Funktion und im deklarativen Gedächtnis, wohingegen IPS-Patienten lediglich im Trail-Making-Test B (TMTB), der neben der kognitiven Flexibilität auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit misst, signifikant schlechter waren (Gagnon et al. 2009). Ein direkter Vergleich zwischen RBD und MSA-Patienten wurde bisher nicht vorgenommen.

Zusammenfassend zeigen sich bei RBD-Patienten von der Erkrankungsdauer abhängige Störungen der exekutiven Funktionen, Teilen des Arbeitsgedächtnisses und der selektiven Aufmerksamkeit sowie altersabhängige Beeinträchtigungen der Visuokonstruktion. Unabhängig vom Alter und der Erkrankungsdauer findet man auch Defizite im deklarativen Gedächtnis.

Dieses kognitive Störungsprofil kann einen Zusammenhang mit den kognitiven Auffälligkeiten einer DLB andeuten, da die DLB u.a. mit Defiziten in der Visuokonstruktion und deklarativen Gedächtnisfunktionen einhergeht, wobei insbesondere die visuokonstruktiven Defizite in den unterschiedlichen Tests hervorstechen (Calderon et al. 2001, Fischer et al. 2006).

Tabelle 6 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale RBD“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Medikation ⁴	M:W ⁵	Kontrolle ⁶	Vergleich ⁷	Design
Boeve et al. (2003)	15	62,0	k.A.	k.A.	14:1	Nein	Nein	Retrospektiv
Cox et al. (1990)	34	63,5	k.A.	k.A.	32:2	Nein	Nein	Querschnitt
Fantini et al. (2011)	24	69,5	7,6	Ja	18:6	Ja	Nein	Longitudinal
Fernan et al. (1999)	31	69,8	k.A.	k.A.	k.A.	Nein	DAT	Retrospektiv
Ferini-Strambi et al. (2004)	17	70,0	5,7	Nein	13:4	Ja	Nein	Querschnitt
Gagnon et al. 2009	32	65,7	11,3	Ja	k.A.	Ja	IPS mit und ohne RBD	Querschnitt
Massicotte-Marquez et al. (2008)	14	66,6	11,2	Nein	14:0	Ja	Nein	Querschnitt
Terzaghi et al. (2008)	23	67,0	6,6	Nein	21:2	Ja	Nein	Querschnitt

¹ Anzahl der Patienten mit RBD - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ⁴ Medikamenteneinnahme (psychotrop) - ⁵ Geschlechtsverteilung - ⁶ Gesunde Kontrollgruppe - ⁷ Vergleichsgruppe - ⁹ unterschiedliche Methodik - k.A. = keine Angaben - RBD = REM-Schlaf Verhaltensstörung - IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom - DAT = Alzheimerdemenz

1.4.2 Der Schlaf von Patienten mit RBD

Der Schlaf von Patienten mit RBD ist primär durch die RBD als spezielle Schlafstörung gekennzeichnet.

Die im REM Schlaf aufgehobene Muskelatonie und das Ausagieren der Traum inhalte kann nicht nur zu einem unerholsamen Schlaf führen, sondern ist sowohl für die Patienten als auch deren Bettpartner in Bezug auf Handlungen im Schlaf mit potentiellen Verletzungen sehr belastend.

Neben einem selbst verletzenden Verhalten, welches in der Hälfte der Fälle beschrieben wird und bis zur Benutzung von Schusswaffen reicht, kommt es in bis zu 65 % der Fälle zu Übergriffen auf den Bett nachbarn, die wiederum mit einer Häufigkeit von ca. 30 % zu Verletzungen führen. Als hauptsächliches Thema ihrer Träume geben die Patienten die Verteidigung gegenüber Menschen (55 %) bzw. Tieren (30 %) an (De Cock et al. 2007, Olson et al. 2000).

Polysomnographische Untersuchungen beschreiben in der Mehrzahl der Fälle keine wesentlichen Beeinträchtigungen der Schlafkontinuität bei RBD-Patienten. Sowohl die Einschlaf latenz als auch die Gesamtschlafdauer (TST) und die Schlaf effizienz zeigen gegenüber gesunden Kontrollgruppen in mehreren Studien keine signifikanten

Veränderungen (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Postuma et al. 2010). Lediglich in einer Studie, deren RBD-Kollektiv eine relativ lange Krankheitsdauer von 11,2 Jahren aufwies, ergibt sich eine signifikant verminderte TST (Massicotte-Marquez et al. 2008).

Die Gegenüberstellung dieser Parameter bei Patienten mit idiopathischer RBD (iRBD) und Patienten mit IPS und gleichzeitig bestehender RBD (IPS-RBD) zeigt keine nennenswerten Unterschiede (Iranzo et al. 2005, Postuma et al. 2010). Jedoch sind die Schlafeffizienz und die TST bei MSA-Patienten mit RBD (MSA-RBD) gegenüber iRBD signifikant reduziert (Iranzo et al. 2005).

Die einzelnen NREM-Schlafstadien (NREM1, NREM2, Tiefschlaf (SWS)) sind bei Patienten mit RBD ebenfalls nicht signifikant verändert (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Postuma et al. 2010). Dagegen kommt es gegenüber iRBD-Patienten bei gleich bleibenden NREM1 und NREM2-Schlafphasen zu einer signifikanten Zunahme des SWS bei Patienten mit MSA-RBD. IRBD und IPS-RBD-Patienten unterscheiden sich bzgl. des NREM-Schlafes nicht voneinander (Iranzo et al. 2005, Postuma et al. 2010).

Entsprechend den diagnostischen Kriterien für die Erkrankung erhöht sich die phasische und tonische EMG-Aktivität im REM-Schlaf und geht mit abnormalen motorischen Bewegungen einher (Postuma et al. 2010, Vetrugno et al. 2004). Dabei ist der Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf mit Werten zwischen 15,9-22 % als auch die REM-Latenz gegenüber Gesunden nicht signifikant verändert (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Postuma et al. 2010).

Ebenso wenig unterscheiden sich iRBD und MSA-RBD-Patienten in Bezug auf den REM-Schlaf voneinander (Iranzo et al. 2005).

Indessen ergeben sich im Vergleich zu IPS-RBD-Patienten keine einheitlichen Ergebnisse, da sowohl keine Unterschiede (Iranzo et al. 2005, Postuma et al. 2010) als auch ein signifikant höherer REM-Anteil (Schenk et al. 1996) für IPS-RBD-Patienten beschrieben werden.

Der Arousalindex bei Patienten mit RBD ist durchweg nicht erhöht (Fantini et al. 2011, Massicotte-Marquez et al. 2008), was sich ebenfalls im direkten Vergleich der Patienten mit iRBD, IPS-RBD und MSA-RBD widerspiegelt (Iranzo et al. 2005).

In Bezug auf periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) werden Prävalenzen zwischen 26-75 % genannt, wobei eine weitere Häufung auf 82 % mit dem gleichzeitigen Vorkommen eines IPS beschrieben wird (Claasen et al. 2010, Olson et al. 2000, Schenk et al. 1996).

Während in einer relativ jungen Studienpopulation (66,6 Jahre im Mittel) ein vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe normaler PLMS-Index beschrieben wurde, ergeben sich in entsprechenden Studien mit einem höheren Durchschnittsalter (69,5 bzw. 70 Jahre) signifikant erhöhte PLMS-Indizes (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008).

Im Vergleich mit iRBD und IPS-RBD-Patienten ist der PLMS-Index bei Patienten mit MSA-RBD signifikant höher (Iranzo et al. 2005).

RBD-Patienten leiden in ca. 30 % der Fälle unter einer obstruktiven und in ca. 2 % der Fälle unter einer zentralen Schlafapnoe (Olson et al. 2000). Mit dem Auftreten weiterer neurodegenerativer Erkrankungen (IPS, MSA, Parkinsondemenz (PDD), Lewy-Körperdemenz (DLB)) wird eine Zunahme der obstruktiven Schlafapnoe auf bis zu 50 % beschrieben (Claasen et al. 2010).

Andererseits konnte in einer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen iRBD und einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden (Fantini et al. 2011).

Tabelle 8 : Studienzusammenfassung „Schlaf und RBD“

Autor	Anzahl ¹	Alter ²	Dauer ³	Medikation ⁵	M:W ⁶	Kontrolle ⁷	Vergleich ⁸	Design
Claasen et al. (2010)	27	72,0	23,0	k.A.	24:3	Nein	Nein	Retrospektiv
Fantini et al. (2011)	24	69,5	7,6	Ja	18:6	Ja	Nein	Longitudinal
Ferini-Strambi et al. (2004)	17	70,0	k.A.	Nein	13:4	Ja	Nein	Querschnitt
Iranzo et al. (2005)	39	68,4	6,5	Nein	36:3	Nein	IPS-RBD, MSA-RBD	Longitudinal
Massicotte-Marquez et al. (2008)	14	66,6	11,2	Nein	14:0	Ja	Nein	Querschnitt
Olson et al. 2000	93	64,4	3,5	k.A.	81:12	Nein	Nein	Retrospektiv
Postuma et al. (2010)	26	66,7	7,0	Nein	21:5	Ja	IPS-RBD	Longitudinal
Schenk et al. (1996)	16	62,3	8,5	Nein	16:0	Nein	RBD mit/ohne IPS	Longitudinal

¹ Anzahl der Patienten mit RBD - ² Alter bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ³ Krankheitsdauer bei Studienbeginn (Durchschnitt in Jahren) - ⁴ Krankheitsstadium n. Hoehn & Yahr - ⁵ Medikamenteneinnahme - ⁶ Geschlechtsverteilung - ⁷ Gesunde Kontrollgruppe - ⁸ Vergleichsgruppe - ⁹ unterschiedliche Methodik - k.A. = keine Angaben - RLS = Restless Legs Syndrom - OSAS = Obstructive Sleep Apnoe Syndrom - IPS-RBD = Idiopathisches Parkinsonsyndrom + REM Schlafverhaltensstörung - MSA-RBD = Multisystematrophie + REM Schlafverhaltensstörung - RBD = REM-Schlaf Verhaltensstörung

2. ZUSAMMENHANG VON SCHLAF UND GEDÄCHTNIS

Der Einfluss des Schlafs auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten lässt sich anhand der unterschiedlichen Verteilung von NREM- und REM-Schlafphasen während des Gesamtschlafs untersuchen. Die Häufung des NREM-Schlafs in der ersten Nachthälfte und der beobachtete negative Einfluss auf das verbale als auch figurale deklarative Gedächtnis durch einen in der ersten Nachthälfte durchgeführten Schlafentzug lässt auf einen engen Zusammenhang der beiden Parameter schließen (Plihal et al 1997, Plihal et al 1999 (2)). Indirekt wird dieser Zusammenhang durch einen Schlafentzug in der REM-Schlaf betonten zweiten Nachthälfte, der keinen Effekt auf das deklarative Gedächtnis ausübt, bestätigt (Plihal et al 1999(2)).

Zusätzlich kann eine signifikante Lernsteigerung erzielt werden, wenn simultan zur Lernphase auch während des Tiefschlafs (SWS) ein Rosenduft präsentiert wird. Dieser positive Triggereffekt des Rosenduftes kann in Bezug auf eine Präsentation während des REM-Schlafs nicht beobachtet werden (Rasch et al 2007).

Auf der Grundlage der Erkenntnisse des Kurz- und Langzeitgedächtnisses (s. Anhang) lassen sich diese Studienergebnisse auf die neuroanatomische Ebene übertragen. Die

Informationsaufnahme während der Wachphase erfolgt dabei primär über den Hippocampus und die parahippocampalen Strukturen, in geringem Maße auch direkt über den temporalen Neokortex (Bayley et al 2005). Diese Vermutung lässt sich u.a. durch einen signifikanten Anstieg der hippocampalen Neuronenaktivität (sog. sharp-wave-ripples) im Anschluss an eine Lernphase belegen (Ji et al 2007).

Der eigentliche Vorgang der Enkodierung in den Langzeitspeicher erfolgt in der NREM-Schlafphase und hier v.a. im SWS. In dieser Schlafphase fluktuieren die für dieses Stadium typischen langsamen Deltawellen in ihrem Aktivitätsmuster synchron über dem gesamten Neokortex. Mit der Abnahme der Deltaaktivität wird die erneute Bildung der hippocampalen sharp-wave-ripples induziert (Battaglia et al 2004), deren Aktivität sich entlang eines Vektors über den entorhinalen Kortex weiter zum Neokortex ausbreitet (Buzsáki et al 1998). Die parallel zur Lernphase im SWS erneut auftretende hochfrequente, hippocampale Aktivität wird als Reaktivierung der im Wachzustand aufgenommenen Informationen und deren Transformation in das Langzeitgedächtnis angesehen (Buzsáki et al 1998).

Synchron mit den Deltawellen und den sharp-wave-ripples treten thalamocortikale Schlafspindeln auf (Siapas et al 1998). Da die Spindeldichte in der NREM-Schlafphase im Anschluss an eine deklarative Lernphase signifikant zunimmt und mit der Gedächtnisleistung am Folgetag positiv korreliert, wird ihr ebenfalls eine Funktion in der Gedächtniskonsolidierung zugesprochen (Gais et al 2002).

Die während des NREM-Schlafs reduzierte Aktivität cholinergischer Strukturen spielt bei der Gedächtniskonsolidierung eine entscheidende Rolle.

Durch die Anhebung des Acetylcholinpiegels (ACh) durch einen ACh-Esteraseinhibitor vor der ersten Nachthälfte kommt es zu einer Reduktion des SWS-Anteils. Gleichzeitig wird auf kognitiver Ebene eine inhibitorische Wirkung auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte ausgeübt, während prozedurale Fähigkeiten unbeeinflusst bleiben (Gais et al 2004).

Insgesamt geht man davon aus, dass für die optimale Informationsverarbeitung das Zusammenspiel der hohen cholinergen Aktivität während der Wachphase und der niedrigen cholinergen Aktivität im Tiefschlaf nötig ist. Dabei scheint die Suppression im SWS eine Notwendigkeit für die Transformation der Gedächtnisinhalte vom Hippocampus in den Neokortex zu sein (Gais et al 2004).

Entsprechend dieser Vermutung sollte die Applikation eines ACh-Rezeptoragonisten neben einer Änderung der Schlafphysiologie auch die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen.

Durch die Applikation eines spezifischen muskarinergen Rezeptoragonisten (M1) kommt es in der polysomnographischen Darstellung zu einer Minderung des SWS und der REM-Latenz. Dahingegen bleibt der erwartete Einfluss auf das deklarative Gedächtnis aus, was u.a. damit begründet wird, dass neben anderen muskarinergen ACh-Rezeptorsubtypen auch nikotinerg bindendes ACh an der Gedächtniskonsolidierung beteiligt sein könnte (Nissen et al 2006).

Anders als der cholinerge Stoffwechsel nimmt die einem zirkadianen Rhythmus unterliegende Cortisolkonzentration keinen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung (Davidson et al 1991). Die Durchführung eines Schlafentzugs in einer der beiden Nachthälften hat zwar eine Minderleistung der Gedächtnisfunktion zur Folge, doch scheint die zur zweiten Nachthälfte physiologisch ansteigende Cortisolkonzentration keinen Einfluss darauf zu nehmen (Plihal et al 1997, Born et al 2001).

Andererseits führt die Gabe des glukokortikoidrezeptoragonisten Dexamethason neben einem erwartungsgemäßen Absinken der endogenen Cortisolkonzentration zu einer signifikanten Minderung der deklarativen Gedächtnisleistung, ohne jedoch einen Einfluss auf die Schlafarchitektur und insbesondere den SWS-Anteil zu nehmen. Die Ursache scheint jedoch weniger in der veränderten Cortisolkonzentration als in der hohen Glukokortikoidrezeptordichte des Hippocampus zu liegen. Durch die Dexamethason induzierte Rezeptoraktivierung bleibt die Ausbildung der o.g. sharp-wave-ripples und somit der Informationsfluss zum Neokortex aus (Plihal et al 1999 (2)).

Während die Reproduktion deklarativer Gedächtnisinhalte von einer „NREM-Schlaf reichen“ ersten Nachthälfte profitiert, wurde eine Verbesserung des prozeduralen Gedächtnisses nach einer ungestörten, „REM-Schlaf haltigen“ zweiten Nachthälfte beobachtet (Karni et al 1994, Plihal (1) et al 1999).

Auch zeigen spezifische neuroanatomische Strukturen beim Lernen prozeduraler Inhalte mittels PET gemessene gleiche Aktivitätsmuster während der einzelnen REM-Schlafphasen in der Folgenacht (Maquet et al 2000). Darüber hinaus nimmt sowohl die REM-Dichte als auch die REM-Anzahl im Anschluss an die Durchführung prozeduraler Gedächtnistests signifikant zu (Smith et al 2004).

Entgegen diesen Erkenntnissen gibt es mittlerweile Untersuchungen, in denen prozedurale Leistungen nicht nur eine Beziehung zum REM-, sondern auch zum NonREM-Schlaf aufweisen (Gais et al 2000, Stickgold et al 2000).

Interessant ist dabei zunächst die Erkenntnis, dass die Ergebnisse der verzögerten Abfrage prozeduraler Tests erst mit zunehmendem Abstand zum Lernzeitpunkt besser werden. Voraussetzung ist jedoch, dass zwischen beiden Messpunkten eine Schlafepisode liegt (Allen et al 2003, Stickgold et al 2000). Dagegen sinkt die Lernleistung, wenn zwischen dem Lernen und Abfragen ein kompletter Schlafentzug vollzogen wird (Stickgold et al 2000). Im direkten Vergleich nimmt die Gedächtnisleistung jedoch bei einem partiellen Schlafentzug (erste bzw. zweite Nachthälfte) zu und lässt sich nochmals signifikant steigern, wenn zwischen der Lernphase und der erneuten Abfrage eine komplette Nacht geschlafen wird (Gais et al 2000).

Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch anhand der Wirkung eines 60- bis 90-minütigen Mittagsschlafs wieder. Im Vergleich mit durchgehend „wachen“ Probanden erzielen Personen, die nach einer Lernphase einen Mittagsschlaf halten ein signifikant besseres Ergebnis in der Wiedergabe der gelernten Informationen (Stickgold et al 2000). Differenziert man den Mittagsschlaf in NREM plus REM bzw. ausschließlichen NREM-Schlaf, weisen die Probanden mit einem kompletten Schlafzyklus ebenfalls bessere Ergebnisse auf. Bemerkenswert ist, dass sich die Ergebnisse noch einmal nach einer kompletten Schlafnacht verbessern, so dass der Mittagsschlaf nicht nur als gleichwertiger Ersatz für einen Nachtschlaf angesehen werden, sondern die prozedurale Gedächtnisleistung zusätzlich potenzieren kann (Allen et al 2003, Stickgold et al 2000).

Auf neurophysiologischer Ebene hängt der prozedurale Konsolidierungsprozess ebenfalls von der cholinergen Neurotransmitteraktivität ab. Durch die gleichzeitige Blockade der muskarinergen und nikotinergen ACh-Rezeptoren vor der REM-haltigen zweiten Nachthälfte kommt es neben der Suppression des REM-Schlafs im Sinne einer Abnahme der REM-Dichte als auch REM-Anzahl v.a. zu einer signifikanten Reduktion der prozeduralen Gedächtnisleistung.

Im Gegensatz dazu hat eine zweifache ACh-Rezeptorblockade nach einer prozeduralen Lernphase am Morgen keinen negativen Einfluss auf die Abrufleistung am gleichen

Tag. Hieraus lässt sich erneut die Abhängigkeit der Gedächtniskonsolidierung vom Schlaf und der daran beteiligten Prozesse darstellen (Rasch et al 2009 (2)).

Ein Einfluss der während des REM-Schlafes verminderten aminergen Neurotransmitteraktivität wird hingegen nicht vermutet. Eine Anhebung des Serotonin- und Noradrenalinpiegels durch einen Serotonin- bzw. Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SSRI, NARI) beeinflusst zwar die Ausbildung des REM-Schlafs. Einen negativen Effekt auf die prozedurale Gedächtnisleistung kann man jedoch nicht beobachten (Rasch et al 2009 (1)).

Zum gleichen Ergebnis führt die intravenöse Gabe des GR-Agonisten Dexamethason vor der zweiten Nachthälfte, welches zur Absenkung der Cortisolkonzentration und auch zur Suppression des REM-Schlafs führt, nicht aber die Gedächtnisleistung beeinträchtigt (Plihal et al 1999 (2)).

3. ZUSAMMENFASSUNG DER BISHER VORLIEGENDEN BEFUNDE

Die Krankheiten idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) und Multisystematrophie (MSA) gehören in der neuropathologischen Klassifikation zu den Synucleinopathien.

Die REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) ist zum einen als isolierte Erkrankung mit vorwiegender Symptomatik im Bereich des Schlafverhaltens zu sehen. Zum anderen wird sie u.a. als Vorstufe eines sich später entwickelnden IPS oder einer MSA angesehen und liegt schon bei der Erstdiagnose der beiden genannten Erkrankungen in etwa 50-63 % der Fälle vor (Gagnon et al. 2002, Sixel-Döring et al. 2011; Iranzo et al. 2005, Plazzi et al. 1997, Vetrugno et al. 2004). Zudem kann eine RBD einen Teil der Symptomatik eines IPS oder einer MSA ausmachen (s. Kap. II.1.2.2 und II.1.3.2).

Für alle drei Krankheitsbilder sind sowohl klinisch wie auch in wissenschaftlichen Untersuchungen Störungen des Schlafs als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit objektiv beschrieben.

Patienten mit einem IPS können unabhängig vom Vorliegen einer RBD-Symptomatik Schlafstörungen aufweisen (Gagnon et al. 2002, Sixel-Döring et al. 2011), die sich vorwiegend als Störungen der Schlafkontinuität manifestieren. Nicht einheitliche Befunde liegen für die Schlafarchitektur und den REM-Schlaf vor (s. Kap. II.1.2.2., u.a. De Cock et al. 2010, Shpirer et al. 2006, Placidi et al. 2008, Yong et al. 2011).

Wenngleich nicht in allen, so wird in einigen Studien eine Verschiebung in Richtung eines leichteren Schlafs im Sinne einer Zunahme des NREM1-Stadiums (Emser et al. 1988, Yong et al. 2011) beschrieben. Bei den wenigen Studien an de novo Parkinsonpatienten wurden für alle NREM-Stadien als auch für den REM-Schlaf keine Auffälligkeiten berichtet (Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001).

Eine Ursache für die Störung der Schlafkontinuität von Patienten mit IPS könnte im Vorliegen von periodischen Beinbewegungen während des Schlafs (PLMS) begründet sein, die bei Parkinsonpatienten z.T. häufiger beobachtet werden (De Cock et al. 2010, Shpirer et al. 2006, Yong et al. 2011, Wetter et al. 2000). Des Weiteren spielen ggf. auch schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS), die mit zunehmendem Alter z.T. auch bei Parkinsonpatienten vermehrt auftreten (Trotti et al. 2010, Wetter et al. 2000, Maria et al. 2003, Noradina et al. 2010) oder aber der neuropathologische Prozess der Erkrankung selbst für die Schlafstörung eine entscheidende Rolle.

Zusätzlich treten bei Patienten mit IPS auch Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit auf (s. Kap. II.1.2.1). Im Anfangsstadium sind dies v.a. Einbußen im Bereich der exekutiven Funktionen und hier u.a. der kognitiven Flexibilität und des planerischen Denkens (Azuma et al. 2003, Sawamoto et al. 2008). Mit zunehmender Erkrankungsdauer können auch Störungen des verbalen und figuralen Arbeitsgedächtnisses (Lange et al. 2003, Robbins et al. 1994) als auch des deklarativen Gedächtnisses hinzukommen, wobei letzteres wahrscheinlich sekundär durch bestehende Defizite der exekutiven Funktionen hervorgerufen wird (Cooper et al. 1993, Zakharov et al. 2001).

Etwa die Hälfte der Patienten mit IPS entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Demenz, wobei unklar ist, bei welchen Patienten es zur Demenzentwicklung kommt (Aarsland et al. 2004, Biggins et al. 1992, Mahieux et al. 1998, Palladini et al. 1995).

Ergebnisse einer Studie von Gagnon und Mitarbeitern (2009) weisen darauf hin, dass das Vorliegen einer RBD bei Parkinsonpatienten mit einer schlechteren kognitiven Leistung verbunden ist (Gagnon et al. 2009). Dieses Ergebnis deutet an, dass der Schlaf entweder in Form des definierten Krankheitsbildes der RBD oder aufgrund der durch die RBD bedingten Störungen des Schlafs und der daran assoziierten nächtlichen hirnelektrischen Aktivität mit Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden ist.

Die bisher am frühesten in der Erkrankungsphase erhobenen polysomnographischen Daten wurden bei IPS – bis auf eine Studie von Placidi und Mitarbeitern (2008) (ED 1,1 Jahre) – mit einer Krankheitsdauer von mindestens 3,4 Jahren erhoben, wobei die Erkrankungsdauer in 22 der vorliegenden 25 Studien zwischen 5,1 und 13 Jahren lag.

In den vorhandenen 23 Studien, die sich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit der IPS Patienten befasst haben, lag die Erkrankungsdauer in 8 Studien zwischen 0,7 und 3 Jahren, wobei die Studie mit der niedrigsten Krankheitsdauer ein Kollektiv von 16 medizierten IPS Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65,1 Jahren untersuchte (Vendette et al. 2007). Die Mehrzahl der vorliegenden Studien untersuchte eine Klientel mit einer Erkrankungsdauer zwischen 4,7 und 10,2 Jahren.

Für die MSA ergibt sich aus Quer- und Längsschnittstudien (Colosimo et al. 2010, Ghorayeb et al. 2002), dass 70% der Patienten an Schlafstörungen leiden. Nur wenige Studien haben bisher versucht, den Schlaf von MSA-Patienten objektiv mittels Polysomnographie (PSG) zu untersuchen (s. Kap. II.1.3.2). Insgesamt liegen aktuell sieben Studien vor, in denen zwischen 5 und 39 MSA Patienten (Durchschnitt 15 Pat./Studie) mittels PSG untersucht worden sind. Wenn auch nur deskriptiv, zeigen sich Anzeichen einer gestörten Schlafkontinuität und hier v.a. der Schlafeffizienz, nicht aber der Einschlafzeit (Wetter et al. 2000, Freilich et al. 2010).

Im Bereich der Schlafarchitektur bestehen Hinweise für einen leichteren Schlaf, v.a. bedingt durch vermehrte Arousals, aber auch durch eine Zunahme des NREM1 Stadiums. Anders als bei Patienten mit IPS scheint der REM-Schlaf bei MSA-Patienten im Sinne einer REM-Schlafreduktion gestört zu sein (Freilich et al. 2010, Vetrugno et al. 2004, Wetter et al. 2000).

Ähnlich den Ergebnissen bei Patienten mit IPS, treten PLMS bei MSA-Patienten häufiger auf (Freilich et al. 2010, Wetter et al. 2000). Zusätzlich leiden auch MSA-Patienten unter schlafbezogenen Atemstörungen, wobei insbesondere obstruktive Schlafapnoen wesentlich häufiger vorkommen. Über das Auftreten von zentralen Apnoen gibt es keine einheitlichen Aussagen (Freilich et al. 2010, Vetrugno et al. 2004, Glass et al. 2006).

Im Bereich der kognitiven Leistungen zeigen sich bei Patienten mit MSA auf exekutiver Ebene v.a. Defizite im Bereich des divergenten Denkens und der kognitiven Flexibilität, die sich in der MSA-C Subpopulation noch einmal signifikant schlechter darstellen (u.a.

Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Kawai et al. 2008, s. Kap. II.1.3.1). Während auf dem Gebiet des deklarativen Gedächtnisses und der Visuokonstruktion keine oder nur einzelne Einschränkungen bestehen, fallen v.a. Defizite im Arbeitsgedächtnis (Reizinhibition) und der Aufmerksamkeit (v.a. psychomotorische Verlangsamung und selektive Aufmerksamkeit) auf. Wie schon auf dem Gebiet der exekutiven Funktionen, scheinen auch hier Patienten der MSA-C-Subpopulation eine schlechtere kognitive Leistung zu zeigen (u.a. Chang et al. 2009, Pirtossek et al. 2001).

In den wenigen, sich mit dem Schlaf bzw. der Gedächtnisleistung von MSA-Patienten befassenden Studien lag die Erkrankungsdauer in den acht vorliegenden, den Schlaf untersuchenden Studien bis auf eine longitudinale Studie über die Inzidenz von MSA bei Patienten mit einer autonomen Dysfunktion (Erkrankungsdauer der MSA-Patienten = 0 Jahre) (Plazzi et al. 1998) zwischen 3,0 und 9 Jahren. Die Patienten der neun die kognitiven Merkmale untersuchenden Studien wiesen eine Krankheitsdauer von 2,4 bis 10,2 Jahren auf.

Beide beschriebenen Krankheitsbilder (IPS und MSA) weisen eine enge Beziehung zur RBD auf (s. Kap. II.1.4). Zudem geht eine RBD in ca. 18-63 % der Fälle der Diagnose des IPS bzw. der MSA voraus (Iranzo et al. 2005, Plazzi et al. 1997).

Die polysomnographische Charakterisierung von RBD-Patienten (ohne MSA bzw. IPS) wurde anhand der Rechtschaffen & Kales Kriterien in nur wenigen Studien an unmedizierten Patienten (5 Studien mit 14 – 39 Patienten) vorgenommen (s. Kap. II 1.4.2). Im Bereich der Schlafkontinuität und der Schlafarchitektur wird für Patienten mit RBD lediglich im sehr fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eine signifikant verminderte Gesamtschlafzeit beschrieben. Sowohl die NREM-Stadien als auch der REM-Schlaf scheinen nicht markant verändert zu sein (u.a. Massicotte-Marquez et al. 2008, Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004). Dagegen kommt es im Vergleich zu Gesunden zu signifikant erhöhten PLMS-Werten (Inzidenz bis zu 75 %), die v.a. mit voranschreitendem Alter nochmals zunehmen (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008). Zwar wird für die obstruktive Schlafapnoe eine Inzidenz von bis zu 34 % beschrieben (Olson et al. 2000), doch zeigt eine vergleichende Studie trotz eines höheren Patientenalters und einer längeren Erkrankungsdauer keinen signifikanten Unterschied zur entsprechenden Kontrollgruppe (AHI 1,9 (RBD) vs. 2,4 (Kontrolle) (Fantini et al. 2011)).

Das durchschnittliche Patientenalter lag in den acht vorliegenden RBD-Schlafstudien zwischen 62,3 und 72,0 Jahren, die Erkrankungsdauer der untersuchten Stichproben lag zwischen 3,5 und 23,0 Jahren.

Das kognitive Leistungsspektrum der RBD-Patienten wurde ebenfalls in nur wenigen Studien untersucht (s. Kap. II.1.4.1). Als konsistentester Befund zeigte sich dabei eine Reduktion der deklarativen Gedächtnisleistung und der Visuokonstruktion (Terzaghi et al. 2008, Fantini et al. 2011). Diese beiden Bereiche sind auch bei Patienten mit einer Lewy-Körper-Demenz, die ebenfalls zum Spektrum der Synucleinopathien gehört, exponiert gestört (Calderon et al. 2001, Fischer et al. 2006).

Exekutive Teilfunktionen wie z.B. die kognitive Flexibilität und das divergente Denken scheinen in Abhängigkeit vom Alter und insbesondere der Erkrankungsdauer gestört und damit nur schwer stabil erfassbar zu sein. Dahingegen ergeben sich Hinweise, dass zumindest zu Beginn der Erkrankung keine wesentlichen Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses vorliegen (Fantini et al. 2011, Gagnon et al. 2009, Massicotte Marquez et al. 2008).

Bisher ist unklar, zu welchem Zeitpunkt nach Beginn der Erkrankung kognitive Leistungseinbußen auch bei RBD-Patienten auftreten.

Die Studie von Ferini-Strambi et al (2004) wurde 5,7 Jahren nach Erkrankungsbeginn durchgeführt und ist die Studie, die Befunde an RBD-Patienten mit der kürzesten Erkrankungsdauer an nicht medizierten Patienten erhoben hat.

Es liegt somit ein Mangel an Studien vor, die RBD-Patienten kurz nach der Diagnosestellung untersucht haben. Besonderes Interesse gilt hier den kognitiven Veränderungen. Zudem sind aber auch die Veränderungen des Schlafs und hier besonders der Schlafarchitektur (NREM Schlaf, v.a. Tiefschlaf), die ggf. in der Folge (nicht als Teil der RBD wie die dann akut vorliegende REM-Schlafinstabilität) auftreten, interessant. Somit erscheint es notwendig, Patienten in einem sehr frühen Krankheitsstadium zu erfassen.

Auf der Grundlage der bisher vorhandenen Befunde zu den drei Patientengruppen, die zweifelsohne enge phänomenologische Überschneidungen auf der Symptomebene aufweisen, ist anzunehmen, dass sich auch auf der neurobiologischen Ebene wie dem neurophysiologischen System der Schlafregulation und der neuropsychologischen Funktionen Gemeinsamkeiten, die evtl. für eine gemeinsame Grundstörung sprechen,

wie aber auch Unterschiede, die evtl. Ausdruck von „wahren“ Unterschieden aber auch des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufs sein können, finden lassen.

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Ebene der Neurophysiologie und hier insbesondere des nächtlichen neurophysiologischen Schlafprofils, da die dort gemessenen Signale, die Aktivität des Gehirns in einem abgeschlossenen, nicht von externen Reizen beeinflussten Zustand widerspiegeln.

Eine zweite Ebene von besonderer Relevanz ist die Ebene der Neuropsychologie, da alle drei Erkrankungen mit kognitiven Störungen einhergehen und sich – aufgrund der epidemiologischen Zahlen – bei ca. 20-50 % der Patienten mit IPS (Aarsland et al. 2004, Palladini et al. 1995) bzw. 15 % bei Patienten mit MSA (Kim et al. 2013) eine Demenz entwickelt.

Die grundlegende Frage ist in diesem Zusammenhang, welche Patienten mit einer RBD in eine der assoziierten Erkrankungen IPS, MSA oder auch Lewy-Körper-Demenz übergehen und welche stabil als idiopathische RBD bestehen bleiben.

Daran schließt sich die Frage an, ob es Prädiktoren aus dem neurophysiologischen oder neurobiologischen Profil von RBD-Patienten gibt, die den Übergang von RBD in die eine oder andere assoziierte Erkrankung bedingen.

Mittlerweile ist bekannt, dass zwischen Schlaf und kognitiver Leistungsfähigkeit ein enger, sich gegenseitig beeinflussender Zusammenhang besteht (u.a. Gais et al. 2004, Plihal et al. 1997, Stickold et al. 2000, s. Kap. II.2), indem der Schlaf eine positive, die kognitive Leistungsfähigkeit aktiv fördernde Rolle ausübt. Hier spielen bei ungestörtem Schlaf insbesondere aktive, die Gedächtniskonsolidierung fördernde Prozesse im NREM-Schlaf eine Rolle (u.a. Gais et al. 2004). Im Gegensatz dazu kann es bei Störungen des Schlafs auch zu Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommen. Dieser Zusammenhang kann insbesondere bei Erkrankungen, bei denen beide Funktionsbereiche (Schlaf und Kognition) gestört sind, eine Rolle spielen.

Die hier genannten Krankheitsbilder IPS, MSA und RBD weisen Störungen in beiden Bereichen auf. Eine genauere Untersuchung dieser Bereiche in einem bereits frühen Stadium der Erkrankung kann somit Hinweise für frühe Störungen im Bereich der Neurophysiologie geben, die Auswirkungen auf das Verhalten und die Leistungsfähigkeit haben.

Konkret stellt sich die Frage, ob der Zusammenhang zwischen Schlaf und Kognition auch bei den hier untersuchten Erkrankungen vorhanden ist und ob definierte Störungen

des Schlafs mit den spezifischen Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in Zusammenhang stehen oder gegenseitig voneinander unabhängig sind.

Die Beantwortung dieser hier gestellten Fragen würde eine große, ggf. multizentrisch zu bearbeitende Langzeitstudie bedingen, die eine große Zahl von RBD-Patienten prospektiv longitudinal über viele Jahre bis Jahrzehnte untersucht und auch die anderen Krankheitsbilder (RBD, IPS, MSA und Lewy Körper Demenz) einbezieht.

Die aus bisher durchgeführten Studien vorliegenden Befunde bieten lediglich erste Ansätze, um diesen Fragen näher zu kommen. Die nun dargestellte Studie soll weitere Informationen zur Beantwortung der hier dargestellten Fragen, insbesondere zur Differenzierung der drei Patientengruppen in einem noch frühen Erkrankungsstadium liefern.

4. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Bisher wurden – wie im Abschnitt II.4 dargestellt – noch in keiner Studie vergleichend zwischen den drei Patientengruppen IPS, MSA und RBD sowohl der Schlaf mittels Polysomnographie, wie auch das kognitive Leistungsprofil mit breiter neuropsychologischer Testbatterie (parallel in einer Studie) gemessen. Zudem wurden bisher nur wenige Patienten dieser Krankheitsgruppen in einem sehr frühen Krankheitsverlauf, d.h. bereits relativ kurz nach der Diagnosestellung erfasst. Ebenso wurde bisher nicht untersucht, ob ein bestehender Zusammenhang zwischen den einzelnen Schlafstadien und der kognitiven Leistungsfähigkeit auch auf diese Patientengruppen übertragbar ist.

In der vorliegenden Arbeit wird nun erstmals versucht, diesen bisher nicht vorgenommenen Vergleich anhand eines Patientenkollektivs kurz nach der Diagnosestellung anzugehen und somit das bisher vorliegende Wissen zu erweitern.

Es werden in dieser Studie sowohl Patienten mit einer idiopathischen RBD wie auch „de novo“ IPS sowie Patienten mit MSA anhand ihres Schlafs und der kognitiven Leistungsfähigkeit gemeinsam mit den gleichen Instrumenten kontrolliert im Querschnitt untersucht.

Im Speziellen wird dabei folgenden Fragen nachgegangen:

1. Unterscheiden sich Patienten mit RBD, IPS und MSA in den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit? (Charakterisierung der Patientengruppen anhand des kognitiven Leistungsprofils)
 - Aufmerksamkeit
 - Gedächtnisfunktionen
 - Visuokonstruktion
 - Sprache

2. Unterscheiden sich Patienten mit RBD, IPS und MSA in den Parametern der Polysomnographie? (Charakterisierung der Patientengruppen anhand des Schlaf-EEGs)
 - Schlafkontinuität
 - Schlafarchitektur
 - Periodischen Beinbewegungen im Schlaf
 - Schlafbezogene Atemstörungen

3. Gibt es einen (korrelativen) Zusammenhang zwischen den Parametern des Schlaf-EEGs und den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit ?

III. METHODIK

1. ALLGEMEINES

Die Daten dieser Querschnittstudie wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten (Juli 2006-März 2007) interdisziplinär an den Kliniken der Neurologie, Psychiatrie sowie Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg erhoben.

Dabei handelte es sich primär um ein Projekt der Kliniken für Neurologie und Innere Medizin, die neuere Erkenntnisse über die neurodegenerativen Erkrankungen idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Multisystematrophie (MSA) und REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) in Bezug auf autonome Funktionsstörungen ermitteln wollten. Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie schloss sich der Forschungsgruppe mit der im 1. Teil erörterten Fragestellung an.

Das Studiendesign wurde der Ethikkommission vorgelegt und von dieser genehmigt. Alle Patienten wurden vor der Teilnahme an der Studie über den genauen Vorgang mündlich als auch schriftlich informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2. UNABHÄNGIGE VARIABLE

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten mit IPS, MSA und RBD erfolgte über die Spezialambulanzen bzw. die Stationen der Klinik für Neurologie.

Allgemeine Einschlusskriterien waren für Patienten mit IPS und RBD (1) eine zum Studienbeginn zeitnahe Erstdiagnose und (2) eine noch nicht begonnene spezifische medikamentöse Therapie. Darüber hinaus sollte die RBD idiopathisch, d.h. isoliert und noch nicht zusammen mit einer anderen neurodegenerativen Erkrankung bestehen bzw. sekundär in Folge einer anderen Erkrankung aufgetreten sein.

Von der Studie ausgeschlossen wurden zunächst alle Patienten, die (1) nicht den Diagnosekriterien für IPS, MSA und RBD entsprachen und/oder (2) eine andere, zusätzlich den Schlaf beeinflussende Erkrankung (z.B. Depressive Störung, Restless

legs Syndrom) hatten. Eine depressive Störung wurde mit dem Beck-Depressions-Inventar II (BDI) getestet und ausgeschlossen (Kühner et al. 2007). Ebenso wurden Patienten mit einem dementiellen Syndrom, ermittelt mit Hilfe des Mini-Mental-Status Test (MMST) nicht in die Studie mit einbezogen (Folstein et al. 1975; MMSE < 24). Darüber hinaus wurden Patienten nicht berücksichtigt, wenn sie eine der beiden durchgeführten Untersuchungen (kognitive Testung und Polysomnographie, s.u.) nicht durchführten oder abbrachen.

2.1.1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

In den Spezialambulanzen erfolgte die zweimalige, unabhängig voneinander durchgeführte neurologische Untersuchung durch zwei erfahrene Kollegen der Klinik für Neurologie.

Die Diagnose wurde entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gestellt (aus: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012: Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie). Für die Einteilung des Schweregrades wurde die Skala nach Hoehn und Yahr angewendet (Hoehn et al. 1967).

In Bezug zu den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien waren die Patienten ohne eine spezifische Parkinsonmedikation. Drei der in die Studie aufgenommenen IPS-Patienten nahmen anderweitige Medikamente, wobei ein Patient das Antidepressivum Mirtazapin und ein zweiter Patient das Schlafmittel Zolpidem einnahm, die beide die Schlafarchitektur nicht beeinflussen. Die übrigen Medikamente kamen aus dem Spektrum der Inneren Medizin.

Tabelle 9: Demographische Daten der Patienten mit IPS

Patient	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer (Jahre)	H&Y Stadium	Medikation
1	48	W	0,5	1	
2	58	W	0,5	1,5	
3	61	W	1,5	2	Hydrochlorothiazid
4	57	W	0,5	1	
5	69	M	0,5	1	
6	50	M	1,5	2	
7	51	M	0,5	2,5	Mirtazapin (15 mg)
8	60	W	5	3	
9*	66	W	4	2	L-Thyroxin, ASS, Delix, Ibuprofen, Ranitidin, Simvastatin
10*	50	W	1	2	
11*	65	M	0,5	2,5	Clopidogrel, Molsidomin, Bisoprolol, Omeprazol, Simvastatin
12*	60	W	2,5	2	
13*	70	M	0,5	1,5	

*Nicht in die endgültige Auswertung einbezogen (s. Kapitel IV „Ergebnisse“)

2.1.1.2 Multisystematrophie

Die Aufnahme der Patienten mit MSA in die Studie unterschied sich von den Patienten mit IPS bzw. RBD insofern, dass es sich um Patienten mit z.T. bereits länger bestehender Erkrankung und entsprechend medikamentöser Therapie handelte. Alle Patienten hatten eine spezifische Parkinsonmedikation und nahmen z.T. noch Medikamente aus anderen medizinischen Gründen.

Tabelle 10: Medikamenteneinnahme der MSA Patienten

Patient	Medikation	L-Dopa	Dopaminagonist	COMT – Hemmer	Antidepressivum	Andere
1		L-Dopa + Carbidopa	Pramipexol		Venlafaxin, Mirtazapin	
2		L-Dopa + Benserazid				Oxybutinin
3		L-Dopa + Benserazid	Pramipexol, Rotigotin	Tolcapon		Domperidon, L-Thyroxin
4		L-Dopa + Benserazid	Pramipexol			Darifenacin, Ranitidin
5		L-Dopa + Benserazid				ASS, Finasterid, Ranitidin, L-Thyroxin
6		L-Dopa + Carbidopa		Entacapon		Domperidon, Gingko biloba, Tamsulosin
7*		L-Dopa + Carbidopa				Domperidon, Metoprolol, Amitriptylin, Amlodipin, Ramipril, Simvastatin, ASS
8*		L-Dopa + Carbidopa				Bisoprolol, Ramipril, Lercanidipin, Domperidon
9*		L-Dopa + Carbidopa		Entacapon		Amantadin, Finasterid, ASS, Trosipiumchlorid,

*nicht in die endgültige Auswertung einbezogen (s. Kapitel IV „Ergebnisse“)

Neben einer Parkinsonsymptomatik zeigten sich bei den MSA-Patienten in unterschiedlicher Gewichtung autonome Dysfunktionen, zerebelläre Ausfallerscheinungen als auch Pyramidenbahnzeichen. Die Diagnose wurde nach den Konsensuskriterien zur Diagnose der Multisystematrophie von 1999 gestellt (Gilman et al. 1999), die Einteilung des Schweregrades erfolgte ebenfalls nach der Skala von Hoehn und Yahr (Hoehn et al. 1967).

Tabelle 11: Demographische Daten der Patienten mit MSA

Patient	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	H&Y Stadium
1	63	W	2,5	3
2	60	W	1	3
3	52	W	5,5	3
4	67	M	0,5	3
5	71	M	2	2,5
6	66	M	1,5	3
7*	70	W	1,75	3
8*	64	M	1	3
9*	63	M	4	4

* nicht in die endgültige Auswertung einbezogen (s. Kapitel IV „Ergebnisse“)

2.1.1.3 REM-Schlaf Verhaltensstörung

Die Diagnose der RBD wurde anhand der Kriterien der internationalen Schlafklassifikation (AASM 2005) für eine RBD vor Aufnahme in die Studie gestellt (siehe Punkt II.1.4).

In der entsprechenden Spezialambulanz erfolgte auch hier die zweimalige, unabhängig voneinander durchgeführte neurologische Untersuchung durch zwei erfahrene Kollegen der Klinik für Neurologie.

Zu Beginn der Studie waren sowohl die neurologische Untersuchung als auch die Bildgebung mittels Schädel-MRT unauffällig entsprechend einer idiopathischen RBD.

Die medikamentöse Therapie bestand bei einem Patienten aus dem Antidepressivum/Urologikum Duloxetin, bei zwei weiteren Patienten handelte es sich um rein internistische Wirkstoffe.

Tabelle 12: Demographische Daten der Patienten mit RBD

Patient	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	Medikation
1	55	M	0,5	L-Thyroxin, Effortil, Tamsulosin
2	38	W	0,5	Duloxetin
3	66	M	0,5	Keine
4	66	W	0,5	Keine
5	69	M	0,5	Keine
6	59	M	1	Marcumar, Bisoprolol
7*	50	M	1,5	Keine
8*	64	M	0,75	Keine

* nicht in endgültige Auswertung einbezogen (s. Kapitel IV „Ergebnisse“)

2.2 Studienablauf

Wie unter Punkt III.2.1.1. erläutert, erfolgte die Rekrutierung der Patienten über die Spezialambulanzen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Marburg und Gießen, Standort Marburg.

Neben der körperlichen Untersuchung durch zwei Neurologen erfolgte die weiterführende Diagnostik für Patienten mit IPS und MSA mit den für Parkinsonsyndrome anerkannten Methoden. Dazu zählt neben dem L-Dopa- oder Apomorphintest der Schellongtest, eine bildgebende Darstellung des Gehirns mittels

MRT und – wenn nötig – die Darstellung der nigrostriatalen Dopamintransporter mittels [123I] β-CIT-Spect bzw. die striatale Dopaminrezeptordarstellung durch das IBZM-Spect (aus: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012: Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie).

Patienten mit dem Vd.a. eine RBD wurden obligatorisch einer polysomnographischen Untersuchung unterzogen, die noch nicht Teil der eigentlichen Studie war.

Nach Bestätigung der Diagnose wurden die Patienten im Intervall für 2 Tage stationär aufgenommen. Während der stationären Phase erfolgte die kognitive Testung (s. Punkt III.3.1) sowie die polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor (s. Punkt III.3.2).

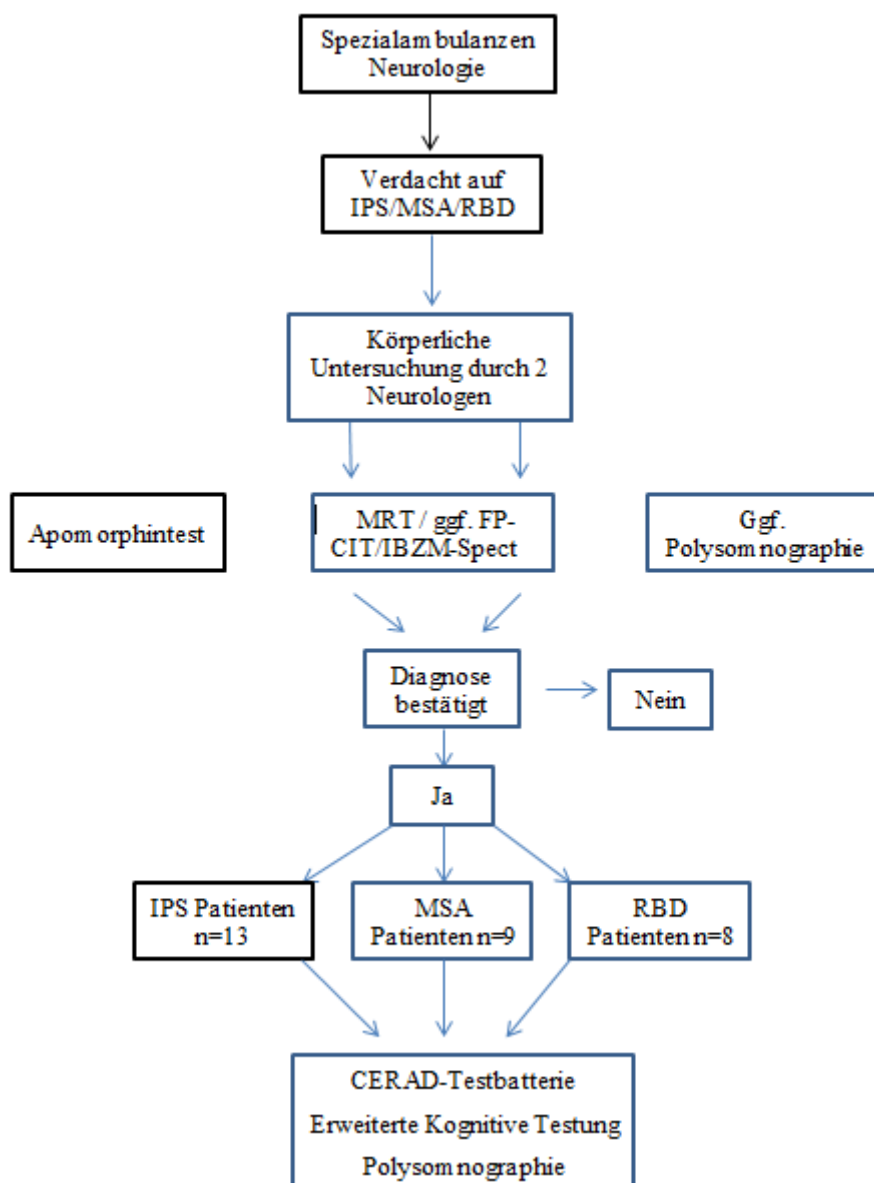


Abbildung 3: Studiendesign

3. ABHÄNGIGE VARIABLEN

3.1 Kognitive Testung

Die Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mit speziell konzipierten und validierten Testverfahren, zu denen v.a. die CERAD-NB Testbatterie (= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease - Neuropsychological Assessment Battery) gehört. Die deutsche Version wurde von Monsch 1997 herausgegeben (Monsch et al. 1997).

Zur weiteren und genaueren Differenzierung der Gedächtnisleistung wurde den Probanden im Anschluss an die CERAD-NB Testbatterie eine weitere Testfolge vorgelegt.

3.1.1 CERAD-Testbatterie

Tabelle 13: Untertests der CERAD Testbatterie (Monsch et al. 1997)

Untertest	EF	A	VKG	VLG	FLG	VK	VO	S
Verbale Flüssigkeit „Tiere“	x							x
Boston Naming Test							x	x
MMST	x	x	x	X		x		x
Wortliste Gedächtnis			x					
Konstruktive Praxis						x		
Wortliste abrufen				X				
Konstruktive Praxis (Abrufen)					x			

EF = Exekutive Funktion (Divergentes Denken), A = Aufmerksamkeit, VKG = Verbales Kurzzeitgedächtnis, VLG = Verbales Langzeitgedächtnis, FLG = Figurales Langzeitgedächtnis, VK = Visuokonstruktion, VO = Visuelle Objekterkennung, S = Sprache

1. Verbale Wortflüssigkeit, Kategorie „Tiere“

Im Test der verbalen Wortflüssigkeit werden die Probanden aufgefordert, innerhalb einer festgelegten Zeitspanne von einer Minute möglichst viele Begriffe einer semantischen Kategorie (hier: Tiere) zu nennen. In diesem Fall können sowohl Tierarten als auch einzelne Tierbezeichnungen erwähnt werden. Die Kennzahl ist die Anzahl der korrekt bezeichneten Begriffe, wobei Wiederholungen nicht gewertet werden. Mit dieser Aufgabe wird v.a. das divergente Denken als Teil der exekutiven Funktionen sowie die Sprachproduktion getestet.

2. Boston Naming Test (=BNT)

Im BNT werden dem Probanden 15 gezeichnete Bilder verschiedener Objekte visuell dargestellt. Der Proband wird aufgefordert, die Zeichnungen nacheinander korrekt zu benennen, wobei die spontan richtig genannten Objekte gezählt werden. Erfasst werden in dieser Aufgabe primär die visuelle Objekterkennung und die Sprachproduktion.

3. Mini-Mental Status Test (=MMST)

Der MMST ist ein Standardtestverfahren zur Erfassung allgemeiner kognitiver Störungen. Hierbei werden vor allem Funktionen des Frontalhirns, der Orientierung (Zeit, Raum), der Aufmerksamkeit, des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses, der Sprache als auch der Visuokonstruktion getestet. Der maximal zu erzielende Wert liegt bei 30 Punkten. Unter einem Punktwert von 24 spricht man von einer beginnenden Demenz (Folstein et al. 1975).

4. Wortliste Gedächtnis

Zum Erkennen verbal deklarativer Gedächtnisdysfunktionen eignet sich eine 10 Begriffe umfassende Wortliste, die dem Probanden visuell präsentiert wird. Die Wörter werden vom Probanden laut vorgelesen. Die Expositionszeit pro Wort beträgt 2 Sekunden. Nach einem Lerndurchgang (10 Begriffe = 1 Wortliste) wird der Proband aufgefordert, die Begriffe in beliebiger Reihenfolge frei abzurufen. Die Wortliste wird in unterschiedlicher Reihenfolge insgesamt drei Mal präsentiert und abgefragt, so dass die maximale Punktzahl von 30 zu erreichen ist.

5. Konstruktive Praxis

Die visuokonstruktiven Fähigkeiten werden mit dem Abzeichnen von vier geometrischen Figuren getestet, wobei die Figuren an Komplexität zunehmen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Die maximale Punktzahl beträgt 11.

6. Wortliste abrufen

Nach dem vorherigen Erlernen von 10 Wörtern in Aufgabe (4.) wird mit dem verzögerten freien Abruf die Transformation der verbal deklarativer Gedächtnisinhalte vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis untersucht. Die maximale Dauer zum Erledigen der Aufgabe ist auf 90 Sekunden begrenzt. Als unmittelbare Parameter werden die Anzahl der richtig erinnerten Wörter registriert (maximal 10 Punkte).

7. Wortliste Savings (in %)

Die Wortliste Savings berechnet sich aus den richtig erinnerten und genannten Begriffen der Aufgabe (6.) im Verhältnis zu den korrekt erwähnten Begriffen des 3. Durchgangs der Aufgabe (4.):

$$\text{Wortliste Savings(\%)} = \frac{\text{Wortliste abrufen Richtige}}{\text{Wortliste 3. Durchgang Richtige}} * 100$$

Er ist ein Maß für die Behaltensleistung auf verbaler Ebene.

9. Konstruktive Praxis Savings (in %)

Nach dem verzögerten freien Abruf der in Aufgabe (5) und im MMST gezeichneten Figuren werden die korrekt erinnerten und gezeichneten Figuren zu den gezeichneten Figuren in Aufgabe (5) ins Verhältnis gesetzt. Aufgrund der geometrischen Figur aus dem MMST kann der zu erreichende Prozentwert maximal 127 betragen:

$$\text{Konstruktive Praxis Savings (\%)} = \frac{\text{Konstruktive Praxis Abrufen}}{\text{Konstruktive Praxis Total}} * 100$$

Er ist ein Maß für die Behaltensleistung auf figuraler Ebene.

3.1.2 Erweiterte kognitive Testung

Tabelle 14 : Erweiterte kognitive Testung

Untertest	EF	GA	VKG	FKG	VO	S	PI
Wortschatztest						X	X
Wortflüssigkeit („S“)	X ⁵					X	
Wortflüssigkeit („G-R“)	X ^{3,5}					X	
Zahlenfolge vorwärts			X				
Zahlenfolge rückwärts	X ¹		X				
Blockspanne vorwärts				X			
Blockspanne rückwärts	X ¹			X			
TvH	X ²						
Trail Making A	X ⁴						
Trail Making B	X ^{3,4}	X					

EF = Exekutive Funktion (Arbeitsgedächtnis¹, Planen², kognitive Flexibilität³, kogn. Verarbeitungsgeschwindigkeit Divergentes Denken, Abstraktes Denken⁶), GA = Geteilte Aufmerksamkeit, VKG = Verbales Kurzzeitgedächtnis, FKG = Figurales Kurzzeitgedächtnis, VO = Visuelle Objekterkennung, S = Sprache, PI= Prämorbide Intelligenz

1. Wortschatztest („Wörter filtrieren“)

Dem Probanden wird eine Liste mit 37 Wortreihen à fünf Begriffen mit dem gleichen Anfangsbuchstaben präsentiert. Pro Reihe gibt es nur ein deutschsprachiges Wort, welches der Proband identifizieren soll. Die Aufgabe wird ohne Zeitlimit durchgeführt und misst neben der Sprache v.a. die sog. kristalline, also bildungsabhängige Intelligenz als Schätzgröße der prämorbiden Intelligenz (Lehrl 1995).

2. Formlexikalische Wortflüssigkeit („S“; „G-R“)

Zur Testung des divergenten Denkens als Teil der exekutiven Funktion und der Sprache wird der Proband aufgefordert, in einer Minute zunächst möglichst viele Wörter einer phonemischen Kategorie (hier: Laut „S“) zu nennen. Anschließend soll der Proband die Aufgabe alternierend mit zwei Kategorien (hier: Laut „G“ und „R“) durchführen. Diese Variation ermöglicht zusätzlich eine Prüfung der kognitiven Flexibilität im Sinne des Umstellungsvermögens.

Als Kennwert dient die Anzahl der genannten Begriffe. Wiederholungen, Wörter mit einem anderen Laut und Eigennamen werden nicht gezählt (Lange et al. 2003).

5. Zahlenfolge vorwärts

Dem Probanden werden Zahlenfolgen bestimmter Länge – beginnend mit 3 Ziffern – vorgesagt, die er unmittelbar wiederholen soll. Wird die Reihenfolge fehlerfrei wiedergegeben, verlängert sich die Zahlenfolge um eine Ziffer (auf maximal acht Ziffern). Kann der Proband die Zahlenfolge nicht korrekt wiederholen, bekommt er eine zweite Zahlenfolge gleicher Länge aber mit unterschiedlichen Ziffern präsentiert. Sollte auch diese Zahlenfolge nicht fehlerfrei reproduziert werden, ist die Aufgabe beendet und die letzte richtige Zahlenfolge wird gewertet. Maximal sind 12 Punkte zu erreichen. Getestet wird v.a. der unmittelbare freie Abruf auf verbal-deklarativer Ebene (Lange et al. 2003).

6. Zahlenfolge rückwärts

Ähnlich der vorherigen Aufgabe wird eine Zahlenfolge – beginnend mit zwei Ziffern – vorgesagt. Diesmal muss der Proband die Zahlenfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben (bei „234“ z.B. „432“). Wird die Reihenfolge korrekt wiedergegeben, verlängert sich die Zahlenfolge um eine Ziffer auf maximal sieben Ziffern.

Zum Abbruch kommt es, wenn ebenfalls zwei Versuche einer gleich langen Ziffernfolge nicht gelingen. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 12.

Mit diesem Test wird v.a. das verbale Arbeitsgedächtnis getestet (Lange et al. 2003).

7. Blockspanne vorwärts

Auf einem Brett (oder Monitor) werden neun unregelmäßig verteilte Würfel dargeboten. Der Untersucher "tippt" nacheinander auf eine bestimmte Zahl von Würfeln. Der Proband soll die Würfel in der vorgegebenen Reihenfolge nachtippen. Nach jeweils zwei beantworteten, gleich langen Würfelfolgen nimmt die Anzahl der Würfel um einen zu (auf maximal acht Würfel). Der Test bricht ab, wenn der Proband zwei aufeinander folgende Würfelreihen gleicher Länge fehlerhaft beantwortet. Der Kennwert beträgt hier ebenfalls 12 Punkte. Im Vergleich zu den Aufgaben (5) und (6) wird in diesem Test das deklarative Kurzzeitgedächtnis auf figuraler Ebene erfasst (Ferini-Strambi et al. 2004).

8. Blockspanne rückwärts

Entsprechend dem Test „Zahlenfolge rückwärts“ präsentiert der Untersucher eine Würfelreihe, die vom Probanden in umgekehrter Abfolge wiederholt werden muss. Nach jeweils zwei beantworteten, gleich langen Würfelreihen nimmt die Anzahl der Würfel um einen zu (auf maximal sieben Würfel). Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband zwei aufeinander folgende Würfelreihen gleicher Länge fehlerhaft wiedergibt. Getestet wird mit dieser Aufgabenstellung das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis (Ferini-Strambi 2004).

10. „Turm von Hanoi“ (=TvH)

Der „Turm von Hanoi“ besteht aus vier kreisrunden Platten, die nach der Größe geordnet und übereinander gestapelt eine Pyramide bilden. Ziel ist es, in möglichst wenigen Zügen und ohne Wiederholungszüge, die „Plattenpyramide“ in gleicher Form auf einem anderen von insgesamt drei Stäben zu errichten. Dabei kann man pro Zug nur eine Platte bewegen. Außerdem darf nie eine größere auf einer kleineren Platte zum Liegen kommen. Gemessen werden die Anzahl der benötigten Züge. Dieser Test dient der Darstellung exekutiver Funktionen, insbesondere des planerischen Vorgehens und der Strategieentwicklung.

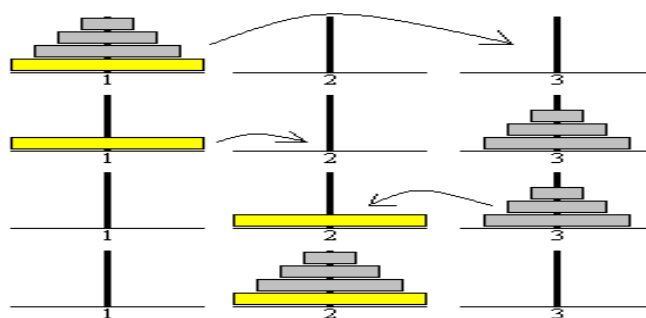


Abbildung 4: Screenshot aus: www.mathematische-basteleien.de/hanoi.htm

11. Trail-Making-Test (=TMT)

Ähnlich dem „Turm von Hanoi“-Test prüfen die beiden Trail-Making-Tests A und B die exekutive Leistungsfähigkeit, wobei v.a. die Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit im Vordergrund steht. Zusätzlich wird im B-Test die kognitive Flexibilität geprüft (Reitan et al. 2008).

- Teil A

Im ersten Test muss der Proband Nummern von 1-25, welche zufällig auf einer DIN A4 Seite verteilt sind, in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Messparameter ist die benötigte Zeit, wobei der Proband während des Tests auf die Fehler hingewiesen wird und den Test bei weiterlaufender Zeit an der fehlerhaften Stelle fortsetzen muss.

- Teil B

In Test B muss der Proband Nummern (1-13) und Buchstaben (A-L) in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C ...) miteinander verbinden, die sich ebenfalls zufällig verteilt auf einem DIN A4 Blatt befinden. Auch hier ist die benötigte Zeit der primäre Messparameter.

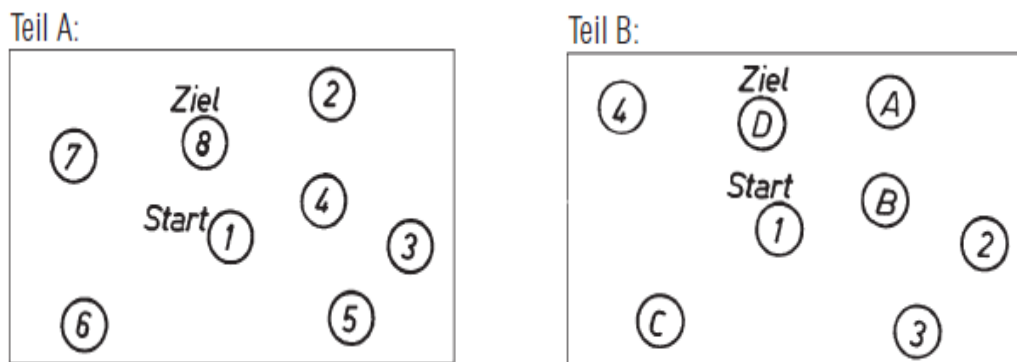


Abbildung 5: Screenshot aus: Hilger E, Kaspar S. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2002; 3 (4): S. 19.

12. TAP

Die computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) nach Zimmermann und Fimm (2002) besteht aus mehreren Untertests, mit denen verschiedene Aufmerksamkeitsleistungen untersucht werden können. Ihre Arbeit konzentrierte sich auf die Tests zur Ermittlung der tonischen und phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung sowie der selektiven Aufmerksamkeit.

- Tonische und phasische Aufmerksamkeitsaktivierung

Zur Ermittlung der tonischen Aufmerksamkeit wird dem Probanden ein helles Kreuz auf schwarzem Untergrund in unregelmäßigen zeitlichen Abständen präsentiert. Mit Erscheinen des Kreuzes wird ein Schalter zur Messung der Reaktionszeit (in Millisekunden, ms) betätigt.

Im zweiten Teil des Tests kündigt sich das Kreuz durch einen Warnton an. Wie in der vorherigen Aufgabe wird die Reaktionszeit erst mit dem Auftreten des Kreuzes durch Drücken eines Schalters gemessen. Um Ermüdungseffekte zu vermeiden, werden beide Tests alternierend durchgeführt. Durch die Hinzunahme des Warntons wird die phasische Aufmerksamkeit getestet.

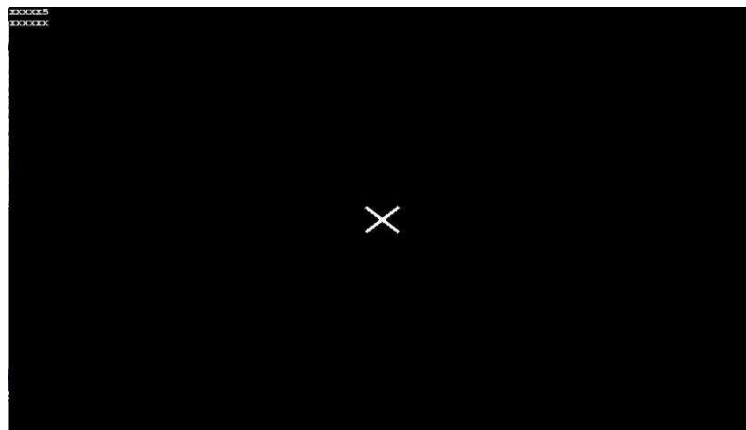


Abbildung 6: Screenshot 1 aus : http://www.psytest.net/index.php?page=Alertness&hl=de_DE

- Selektive Aufmerksamkeit

Das Hauptaugenmerk bei der Testung der selektiven Aufmerksamkeit liegt einerseits auf der Fokussierung eines Reizes, andererseits v.a. in der Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen. Hierzu eignen sich Wahl-Reaktions-Aufgaben, in denen mehrere Reize nacheinander präsentiert werden, eine Reaktion des Probanden jedoch nur nach Erscheinen eines bestimmten Reizes erfolgen soll. Im spezifischen Test „Go/NoGo“ werden auf einem schwarzen Bildschirm unregelmäßig alternierend ein helles Kreuz oder ein helles Pluszeichen präsentiert. Die Reaktionszeit (in ms) wird beim Betätigen eines Schalters unmittelbar mit Erscheinen des Kreuzes gemessen.

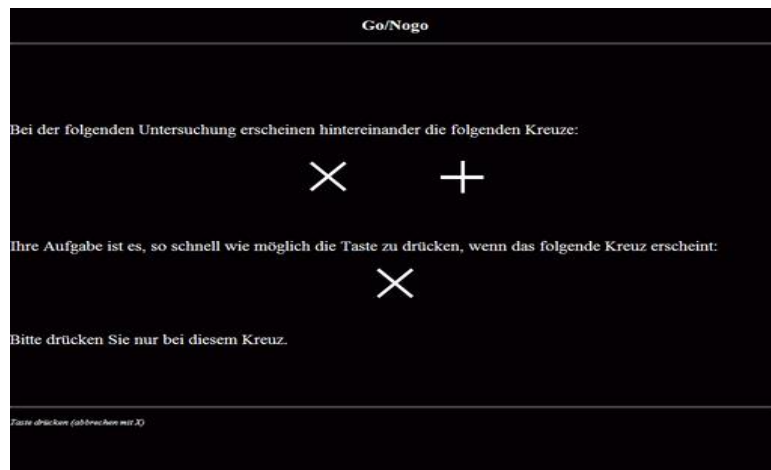


Abbildung 7: Screenshot 2 aus: http://www.psytest.net/index.php?page=Go-NoGo&hl=de_DE

Tabelle 15: TAP Untertests

	AA ¹ -tonisch	AA ¹ -phasisch	SA ²
Alertness - mit Warnton		X	
Alertness - ohne Warnton	X		
GoNoGo			X

¹Aufmerksamkeitsaktivierung

² Selektive Aufmerksamkeit

3.2 Polysomnographie

Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden mittels eines standardisierten Computerprogramms ausgewertet und anschließend visuell von geschultem Personal kontrolliert und korrigiert.

Der Schlaf wurde ab dem Zeitpunkt des Lichtausschaltens bis zum Aufwachen am Morgen gemessen.

Die Einschlaf latenz ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichtes und dem erstmaligen Auftreten des S2-Stadiums des NREM-Schlafs, welches länger als drei Minuten andauert. Die REM-Latenz ist entsprechend das Intervall zwischen Schlafbeginn und dem Auftreten des ersten REM-Schlafs.

Periodische Beinbewegungen (Periodic leg movements=PLM) liegen nach Rechtschaffen & Kales (1968) vor, wenn diese in einer Serie von vier aufeinander folgenden Bewegungen mit einer jeweiligen Dauer zwischen 0,5 und 5 Sekunden und einem dazwischen liegenden Intervall von 4 bis 90 Sekunden auftreten. Dabei wurden PLM ausschließlich während des Schlafes (Periodic leg movements in sleep: PLMS) gewertet. Aus den erhobenen Daten konnte die Anzahl der PLM pro Stunde der im Bett verbrachten Zeit (PLM-Index), die Anzahl der PLM in den Schlafphasen (PLMS-Index) als auch die zu Arousals führenden PLMS pro Stunde Schlaf (PLM-Arousal Index: PLMAI) errechnet werden. Arousals und PLM im Anschluss an eine Apnoe oder Hypopnoe wurden nicht berücksichtigt (Hening et al. 2004).

Eine Apnoe definiert sich als ein Ereignis mit fehlendem Luftstrom über den Thermistoren für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden und einem gleichzeitigen Abfall der Sauerstoffsättigung um $> 4\%$. Die Hypopnoe beschreibt einen Zustand, bei dem der Luftstrom über den Thermistoren oder die thorakoabdominellen Atembewegungen um mindestens 30 % des Basalwertes abnehmen. Eine obstruktive Apnoe unterscheidet sich von einer zentralen Apnoe durch die gemessenen thorakalen bzw. abdominellen Atemexkursionen, die bei der zentralen Apnoe fehlen. Aus den ermittelten Daten kann man die Summe der Apnoe- und Hypopnoephasen während einer Stunde Schlaf errechnen, wobei ein Wert $> 5/h$ für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom spricht (Apnoe-/Hypopnoe Index= AHI) Im Vergleich zum AHI beinhaltet der sog. RDI (Respiratory Disturbance Index) neben den Hypopnoe und

Apnoephasen durch eine angestrenzte Atmung bedingte Arousals (American Academy of Sleep Medicine 2005)

Der Anteil der Arousals wird nach Kriterien der American Sleep Disorders Association errechnet. Per Definition handelt es sich um ein Arousal, wenn ein schneller Frequenzwechsel länger als drei Sekunden stattfindet. Dieser kann in allen Schlafstadien inklusive der Wachphasen ablaufen und beinhaltet Alpha- bzw. Thetawellen sowie Frequenzen über 16 Hz. Arousals im NREM-Schlaf gehen ohne, im REM-Schlaf mit einem Anstieg der submentalen EMG Aktivität einher (American Sleep Disorders Association 1992).

Die polysomnographischen Daten wurden in zwei aufeinander folgenden Nächten erhoben, wobei die erste Nacht als Adaptation angesehen wurde und somit die Daten der zweiten Nacht in die Auswertung der Studie eingingen. Den Patienten war es am Tage vor den Aufzeichnungen nicht erlaubt, sich Schlafen zu legen. Gegen 19.00 Uhr erfolgte das Anlegen der Elektroden mit dem international gängigen 10/20 Elektrodensystem (C3-A2, C4-A1, C3-C4, O1-A2). Darüber hinaus wurde ein Elektrokulogramm (EOG), ein submentales Elektromyogramm (EMG), ein EMG über beiden Mm. tibiales anteriores, ein EKG, Respirationsparameter mittels nasalen und oralen Thermistoren, die Sauerstoffsättigung und thorakale sowie abdominelle Atembewegungen abgeleitet.

4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die in den beschriebenen abhängigen Variablen der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Parametern des Schlafs erhobenen Daten wurden zur statistischen Auswertung in das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, McGraw-Hill, New York) übertragen und mit dessen Hilfe ausgewertet.

Die Poweranalysen (siehe Anhang) wurden mit der Software BIAS® 9.16 (Hanns Ackermann, Frankfurt 2012, <http://www.bias-online.de>) durchgeführt.

Voraussetzende statistische Kriterien waren die Unverbundenheit der drei unabhängigen Variablen (Krankheitsentitäten).

Neben der Darstellung der deskriptiven Statistik mittels Mittelwert und Standardabweichung wurden inferenz-statistische Tests durchgeführt.

Zum Vergleich der drei Patientengruppen in Hinblick auf die verschiedenen Testvariablen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA = ANalysis Of VAriance) angewendet. Voraussetzendes Kriterium zum Gebrauch der ANOVA ist neben einer Normalverteilung der Stichprobenvariablen die Homogenität der Varianzen. Aus diesem Grund wurde zur Überprüfung der Varianzhomogenität vorab der Levene-Test durchgeführt.

Im Falle des Auftretens von Varianzhomogenitäten wurde bei der Unterscheidung zweier Gruppen der U-Test nach Mann-Withney (Erkrankungsstadium, Gesamtschlaf, Schlaflatenz, REM-Schlaf, PLM-/PLMS-Index), bei der Unterscheidung aller drei Gruppen der Kruskal-Wallis Test (Gesamtschlaf, REM-Schlaf, PLM-/PLMS Index, PLMS+Arousal Index) als nonparametrische Tests angeschlossen.

Ergab sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse der drei unabhängigen Variablen ein signifikanter Unterschied, wurde aufgrund der ungleichen Stichprobenverteilung ein Vergleich der Mittelwertpaare der Gruppen untereinander mit dem Scheffé-Test (Post-hoc Test) durchgeführt. Bei dichotomen Variablen (Geschlechtsverteilung, Familienstand) wendeten wir den Chi-Quadratstest an.

Für die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Parametern der Polysomnographie und den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden Korrelationen mittels Product-Moment Korrelationskoeffizient berechnet. Das Signifikanzniveau legten wir bei 5 % bzw. $\alpha = 0,05$ fest.

Da die jeweiligen kognitiven Variablen jeweils mit 7 Variablen des Schlaf-EEGs, die von Relevanz für die Einschätzung der Schlafkontinuität, der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs waren, korreliert wurden, erfolgte eine Bonferroni Korrektur von $\alpha = 0.05 / 7 = .007$, die neben den nicht korrigierten Ergebnissen als ein signifikantes Resultat sowie ein tendenzielles Resultat ($\alpha = 0.10/7=.014$) nach Bonferroni gekennzeichnet sind.

Da zudem nicht alle der ursprünglich geplanten Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten (s. Kap. IV.1), wurden die Gruppengrößen insbesondere für die Patienten mit IPS und MSA ($n=6$) sehr gering. Deshalb reduzierte sich auch die Gruppengröße für die korrelativen Analysen auf $n=21$.

Diese Problematik ist im Diskussteil unter dem Abschnitt „Limitationen“ (s. Kap. VI) auf der Grundlage der Berechnung der Power der jeweiligen Testungen ausführlich beschrieben.

IV. ERGEBNISSE

Der Ergebnisteil gliedert sich in vier Teile, in denen zunächst auf die Stichprobencharakteristika und anschließend auf die Gruppenunterschiede hinsichtlich der kognitiven und polysomnographischen Untersuchungen eingegangen wird. Der letzte Abschnitt beschäftigt sich mit den Zusammenhängen zwischen den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Schlaf-EEGs

1. DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN

Von den 30 untersuchten Patienten schlossen 21 Patienten alle Tests vollständig ab und hatten einen ausreichend langen Schlaf. Neun Probanden konnten aufgrund eines komplett fehlenden oder nicht auswertbaren Schlafs (n=5), sowie einer nicht ausreichend langen Schlafdauer (Grenzwert Gesamtschlafdauer < 120 Min, n=4) nicht in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen Patienten handelte es sich in vier Fällen um Patienten mit IPS, in drei Fällen um Patienten mit MSA und in zwei Fällen um Patienten mit RBD.

Von den 21 verbliebenen Probanden entfallen neun auf die Gruppe mit IPS (42,8 %) und je sechs Probanden (je 28,6 %) auf die Patientengruppen MSA und RBD.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Deskriptiv war die Gruppe der MSA-Patienten etwas älter als die anderen beiden Gruppen (Tab.16).

Die Anzahl der Männer und Frauen war in der MSA Gruppe gleich verteilt, während in den beiden anderen untersuchten Gruppen (RBD, IPS) das Geschlechterverhältnis bei 2:1 lag. Der Unterschied war dabei nicht signifikant (Tab.16).

Die prämorbid Intelligenz (PI) wies bei allen drei Patientengruppen ein ähnliches Niveau auf. Entsprechend den Ausschlusskriterien (siehe Punkt III.2.1.1) ergaben sich für die Parameter der mittels Beck Depressionsskala (BDI) erhobenen Depressivität und

der im Mini Mental Status Examination (MMSE) getesteten dementiellen Entwicklung im Normbereich liegende Ergebnisse. Zwischen allen drei Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 16).

Das Erkrankungsstadium nach Hoehn & Yahr ergab in den Gruppen IPS und MSA einen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,005$). MSA-Patienten hatten dabei ein signifikant höheres H & Y Stadium bei einer gegenüber den beiden anderen Gruppen etwas längeren Erkrankungsdauer.

Tabelle 16: Demographische und klinische Daten der drei Patientengruppen IPS, MSA und RBD

	IPS n = 9	MSA n = 6	RBD n = 6	Haupt- effekt Gruppe; p-Wert	IPS vs. MSA p – Wert*	IPS vs. RBD p – Wert*	MSA vs. RBD p – Wert*
m/w	6/3	3/3	4/2	0,777 ¹			
Alter (Jahre)	58 ± 7,2	63,1 ± 7,0	58,8 ± 11,4	0,627			
ledig/ verheiratet/ verwitwet	1/7/1	0/6/0	1/5/0	0,651 ¹			
PI	32 ± 2,9	29 ± 3,6	33 ± 4,1	0,143			
Depressivität	7,4 ± 7,6	5,8 ± 3,5	8 ± 6,2	0,824			
H & Y	1,8 ± 0,7	2,9 ± 0,2	---	---	0,005 ^{2*}	---	---
Erkrankungs- dauer (Jahre)	1,6 ± 1,7	2,2 ± 1,8	0,8 ± 0,4	0,197			

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. PI = Prämorbid Intelligenz (mittels Wortschatztest ermittelt), Depressivität (mittels BDI ermittelt).

¹ Chi-Quadrat-Test; ² Mann-Whitney-U-Test *Signifikanzwert aller Tests liegt bei $p<0,5$

2. ERGEBNISSE DER NEUROKOGNITIVEN TESTUNG

CERAD-Testbatterie

Der Vergleich von Patienten mit IPS, MSA und RBD in den Untertests der CERAD Testbatterie ergab in je einem Untertest einen signifikanten bzw. tendenziellen Unterschied (s. Tab. 17).

Patienten mit RBD zeigen gegenüber der MSA Gruppe im Test „Wortliste abrufen“ eine signifikant bessere Leistung (Scheffé-Test, $p=0,014$), im Boston Naming Test sind die RBD-Patienten tendenziell besser (Scheffé-Test, $p=0,079$). Deskriptiv ergeben sich darüber hinaus bessere Leistungen für die RBD-Gruppe in den Tests „Verbale Flüssigkeit“, „Wortliste Gedächtnis“ und „Konstruktive Praxis Savings“ bei ähnlichen Ergebnissen in den übrigen Tests.

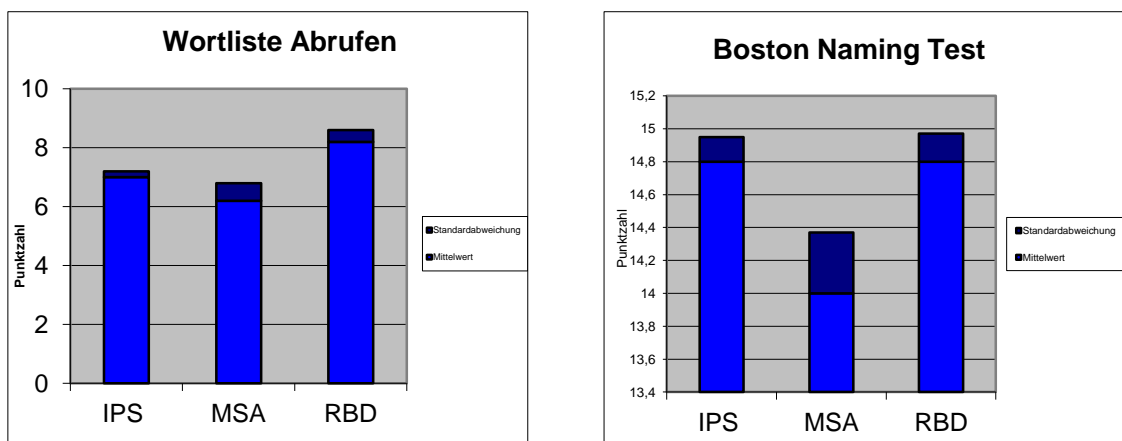


Abbildung 8: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD in den Tests „Wortliste abrufen“ und „Boston Naming Test“

Im direkten Vergleich mit MSA-Patienten zeigen Patienten mit IPS eine tendenziell bessere Leistung im BNT (Scheffé-Test, $p=0,071$ (IPS)). Deskriptiv bessere Ergebnisse finden sich für die Patienten mit IPS in den Tests „Verbale Flüssigkeit“ und „Konstruktive Praxis Savings“.

In den weiteren Untertests der CERAD-Testbatterie konnte zwischen den Gruppen kein weiterer signifikanter Unterschied dargestellt werden.

Deskriptiv zeigten sich jedoch für Patienten mit MSA v.a. gegenüber Patienten mit RBD schlechtere Leistungen in der semantischen Wortflüssigkeit (Test „Verbale

Flüssigkeit 'Tiere') und in der Behaltensleistung figural deklarativer Informationen (Test „Wortliste Savings“), während IPS gegenüber RBD-Patienten deskriptiv durch eine schlechtere Leistung im Test „Wortliste abrufen“ und somit in der verbal deklarativen Behaltensleistung auffallen (Tab. 17).

Tabelle 17: Neuropsychologische Testung mittels CERAD Testbatterie

	IPS n = 9	MSA n = 6	RBD n = 6	Haupt- effekt Gruppe; p-Wert	IPS vs. MSA p – Wert	IPS vs. RBD p – Wert	MSA vs. RBD p – Wert
Verbale Flüssigkeit „Tiere“	25,7 ± 3,1	19 ± 4	27,2 ± 2,7	0,243			
Boston Naming Test	14,8 ± 0,15	14 ± 0,37	14,8 ± 0,17	0,040*	0,071	0,984	0,079
MMST	28,7 ± 0,5	28,2 ± 0,8	29,3 ± 0,3	0,398			
Wortliste Gedächtnis	20,4 ± 0,7	19,7 ± 0,9	21,8 ± 0,5	0,184			
Konstruktive Praxis	9,9 ± 0,5	10,7 ± 0,2	10 ± 0,5	0,487			
Wortliste abrufen	7 ± 0,2	6,2 ± 0,6	8,2 ± 0,4	0,013*	0,341	0,135	0,014*
Wortliste Savings (%)	73,3 ± 6,6	85,7 ± 5	94,7 ± 5	0,153			
Konstruktive Praxis Savings (%)	97,8 ± 4,8	80,2 ± 10,4	101 ± 8,2	0,159			

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Post-Hoc-Test (hier: Scheffé-Test) - * Signifikanzwert aller Tests $p < 0,05$

Erweiterte kognitive Testung

In den Testungen der exekutiven Funktionen ergeben sich sowohl für MSA als auch IPS-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse.

RBD Patienten zeigen gegenüber Patienten mit IPS ein signifikant besseres Ergebnis in der Aufgabe „Zahlenfolge rückwärts“ und somit im verbalen Arbeitsgedächtnis (Scheffé-Test, $p=0,013$). Gegenüber MSA-Patienten zeigt sich zudem eine tendenziell besseren Leistung der RBD-Patienten im Trail Making Test B (TMTB) (Scheffé-Test, $p=0,060$). Im gleichen Test sind Patienten mit IPS gegenüber der MSA-Gruppe signifikant besser (Scheffé-Test, $p=0,048$).

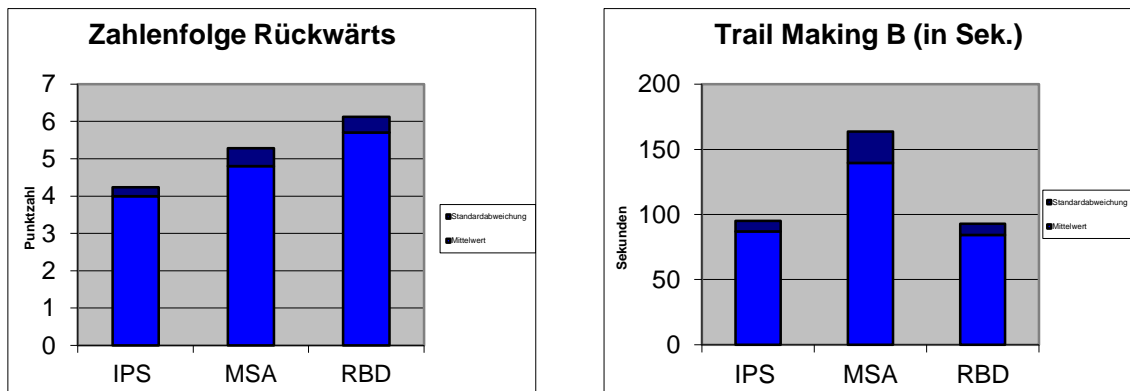


Abbildung 9: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD in den Tests „Zahlenfolge rückwärts“ und „Trail Making Test B“

In den weiteren Aufgaben finden sich keine signifikanten Unterschiede. Deskriptiv fällt jedoch eine bessere Leistung der Patienten mit RBD im Test der phonemischen Wortflüssigkeit („Wortflüssigkeit“ „S“ und „G-R“) gegenüber den beiden anderen Patientengruppen auf. MSA-Patienten fallen hingegen deskriptiv durch ein schlechteres Abschneiden gegenüber IPS und RBD im planerischen Denken (mehr Züge im TvH-Test) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMTA) sowie durch ein besseres Ergebnis in der Aufgabe „Blockspanne vorwärts“ auf.

Tabelle 18: Erweiterte kognitive Testungen

	IPS n = 9	MSA n = 6	RBD n = 6	Haupt- effekt Gruppe p-Wert	IPS vs. MSA p- Wert	IPS vs. RBD p- Wert	MSA vs. RBD p- Wert
Wortschatztest	32 ± 2,9	29 ± 3,6	33 ± 4,1	0,143			
Wortflüssigkeit („S“)	10,3 ± 1,5	12 ± 3,0	15 ± 1,8	0,284			
Wortflüssigkeit („G-R“)	11,6 ± 0,8	12,2 ± 2,6	15,5 ± 2	0,248			
Zahlenfolge vorwärts	6,1 ± 0,3	6,5 ± 0,43	6,7 ± 0,42	0,547			
Zahlenfolge rückwärts	4,0 ± 0,24	4,8 ± 0,48	5,7 ± 0,42	0,013*	0,274	0,013*	0,336
Blockspanne vorwärts	5,3 ± 0,17	6,2 ± 0,40	5,7 ± 0,33	0,138			
Blockspanne rückwärts	4,9 ± 0,35	4,7 ± 0,49	4,7 ± 0,42	0,900			
TvH	21,7 ± 2	24,7 ± 4,8	21,2 ± 2	0,701			
Trail Making A	38,2 ±	48,7 ±	40,2 ±	0,307			

(in Sek.)	3,4	4,2	7,2				
Trail Making B (in Sek.)	86,9 ± 8,2	139,5 ± 24,3	84,3 ± 8,6	0,026*	0,048*	0,992	0,060

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Post-Hoc-Test (hier: Scheffé-Test) - * Signifikanzwert $p < 0,05$

TAP

In den Ergebnissen der TAP ergeben sich für die Gruppe der MSA-Patienten gegenüber den beiden anderen Patientengruppen schlechtere Leistungen sowohl in der phasischen als auch in der tonischen Aufmerksamkeit.

Während die Reaktionszeit der MSA-Patienten im Vergleich zur RBD-Gruppe im Test „Alertness mit Warnton“ signifikant (Scheffé-Test, $p=0,017$) und gegenüber der IPS-Gruppe tendenziell verlängert ist (Scheffé-Test, $p=0,076$), zeigen MSA-Patienten gegenüber RBD-Patienten auch eine tendenziell verminderte tonische Aufmerksamkeit („Alertness ohne Warnton“) (Scheffé-Test, $p=0,088$).

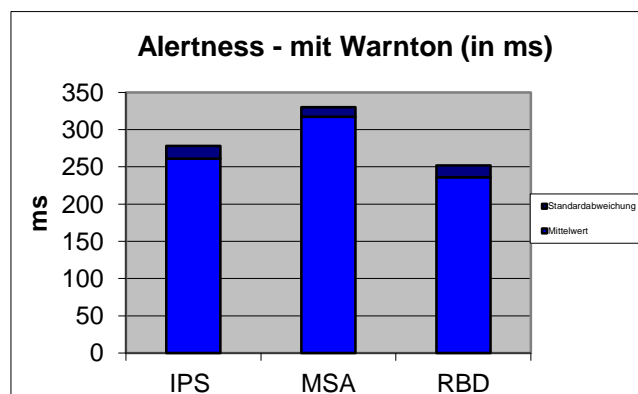


Abbildung 10: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD im Test „Alertness mit Warnton“

Zudem weisen Patienten mit MSA v.a. gegenüber den Patienten mit IPS, aber auch gegenüber RBD deskriptiv eine längere Reaktionszeit im Test GoNoGo auf.

Tabelle 19: TAP

	IPS n = 9	MSA n = 6	RBD n = 6	Haupt- effekt Gruppe p-Wert	IPS vs. MSA p – Wert	IPS vs. RBD p – Wert	MSA vs. RBD p – Wert
GoNoGo (Reaktionszeit in ms)	379,9 ± 29,6	449,8 ± 15,7	396,5 ± 13,3	0,144			
Alertness – ohne Warnton (in ms)	281 ± 25,5	323,7 ± 15,4	242,5 ± 18	0,087			

Alertness – mit Warnton (in ms)	260,8 ± 17,4	317,2 ± 13	236 ± 16	0,017*	0,076	0,572	0,017*
--	-----------------	---------------	-------------	--------	-------	-------	--------

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Post-Hoc-Test (hier: Scheffé-Test) - * Signifikanzwert $p < 0,05$

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit v.a. Unterschiede zwischen Patienten mit MSA und den anderen beiden Patientengruppen (s. Tabelle 20).

RBD-Patienten unterscheiden sich auf kognitiver Ebene signifikant gegenüber Patienten mit IPS im figuralen Arbeitsgedächtnis (Test „Zahlenfolge rückwärts“). Deskriptive Unterschiede ergeben sich in den Bereichen des divergenten Denkens und der kognitiven Flexibilität (Tests der phonemischen Wortflüssigkeit) als Teil der exekutiven Funktionen als auch in der verbal-deklarativen Behaltensleistung (Test „Wortliste abrufen“ und „Wortliste Savings“).

Gegenüber der MSA-Gruppe finden sich bei RBD-Patienten signifikant bessere Leistungen in der phasischen Aufmerksamkeit (Test „Alertness mit Warnton“) als auch der verbal-deklarativen Behaltensleistung (Test „Wortliste abrufen“). Tendenziell bessere Ergebnisse finden sich für RBD-Patienten in der visuellen Objekterkennung (Test „BNT“), der kognitiven Flexibilität (Test „TMTB“) und der tonischen Aufmerksamkeit (Test „Alertness ohne Warnton“).

Die beiden anderen Gruppen IPS und MSA unterscheiden sich in der kognitiven Flexibilität (Test „TMTB“) signifikant im Sinne einer besseren Leistung der IPS-Patienten. Darüber hinaus ergaben sich für die MSA-Gruppe tendenzielle Einbußen im Boston Naming Test (BNT) und der Aufgabe „Alertness mit Warnton“.

Tabelle 20: Ergebnisübersicht kategorisiert nach den kognitiven Fertigkeiten

	IPS	MSA	RBD	p-Wert	Signifikanter Gruppeneffekt
<i>Exekutive Funktion</i>					
Wortflüssigkeit, semantisch („Tiere“)	25,7 (3,1)	19,0 (4)	27,2 (2,7)	0,243	
Wortflüssigkeit, phonemisch („S“)	10,3 (1,5)	12,0 (3)	15,0 (1,8)	0,284	
Wortflüssigkeit, phonemisch („G-R“) (jeweils als Punktzahl)	11,6 (0,8)	12,2 (2,6)	15,5 (2)	0,248	
Turm von Hanoi (in Zügen)	21,7 (2)	24,7 (4,8)	21,2 (2)	0,701	
Trail Making Test B (in ms)	86,9 (8,2)	139,5 (24,3)	84,3 (8,6)	0,026	0,048 ^A
<i>Arbeitsgedächtnis</i>					
Zahlenfolge Rückwärts (verbal)	4,0 (0,24)	4,8 (0,48)	5,7 (0,42)	0,013	0,013 ^B
Blockspanne Rückwärts (figural) (jeweils als Punktzahl)	4,9 (0,35)	4,7 (0,49)	4,7 (0,42)	0,900	
<i>Aufmerksamkeit</i>					
<i>Selektiv</i>					
GoNoGo Test (in ms)	379,9 (29,6)	449,8 (15,6)	396,5 (13,3)	0,144	
<i>Alertness</i>					
Trail Making Test A (in ms)	38,2 (3,4)	48,7 (4,2)	40,2 (7,2)	0,307	
<i>Tonisch</i>					
Alertness ohne Warnton (in ms)	281,0	323,7 (15,4)	242,5 (18,0)	0,087	
<i>Phasisch</i>					
Alertness mit Warnton (in ms)	260,8 (17,4)	317,2 (13,0)	236,0 (16,0)	0,017	0,017 ^C
<i>Episodisches Gedächtnis, verbal</i>					
Wortliste Gedächtnis (Punktzahl)	20,4 (0,7)	19,7 (0,9)	21,8 (0,5)	0,184	0,014 ^C
Wortliste Abrufen (Punktzahl)	7,0 (0,2)	6,2 (0,6)	8,2 (0,4)	0,013	
Wortliste Savings (%)	73,3 (6,6)	85,7 (5)	94,7 (5)	0,153	
Zahlenfolge Vorwärts (Punktzahl)	6,1 (0,3)	6,5 (0,43)	6,7 (0,42)	0,547	
<i>Episodisches Gedächtnis, figural</i>					
Konstruktive Praxis Savings (%)	97,8 (4,8)	80,2 (10,4)	101,0 (8,2)	0,159	
Blockspanne Vorwärts (Punktzahl)	5,3 (0,17)	6,2 (0,40)	5,7 (0,33)	0,138	
<i>Visuokonstruktion</i>					
Konstruktive Praxis (Punktzahl)	9,9 (0,5)	10,7 (0,2)	10 (0,5)	0,487	
<i>Visuoperzeption</i>					
Boston Naming Test (Punktzahl)	14,8 (0,15)	14,0 (0,37)	14,8 (0,17)	0,040	0,071 ^A ; 0,079 ^C
<i>Sprache</i>					
Boston Naming Test (Punktzahl)	14,8 (0,15)	14 (0,37)	14,8 (0,17)	0,040	0,071 ^A ; 0,079 ^C
Wortschatztest	32,0 (2,9)	29,0 (3,6)	33,0 (4,1)	0,143	
MMST (Punktzahl)	28,7 (0,5)	28,2 (0,8)	29,3 (0,3)	0,398	

A – Signifikanter Gruppeneffekt IPS vs. MSA B – Signifikanter Gruppeneffekt IPS vs. RBD
 C – Signifikanter Gruppeneffekt MSA vs. RBD Werte in Klammern: 2. Standardabweichung

3. ERGEBNISSE DER POLYSOMNOGRAPHIE

Schlafkontinuität

In den Parametern der Schlafkontinuität finden sich Unterschiede zwischen den Patienten mit MSA und v.a. den Patienten mit IPS.

Die Gesamtschlafzeit (TST) der MSA-Gruppe ist gegenüber den Patienten mit IPS tendenziell ($p=0,077$) – im Vergleich zur RBD-Gruppe – deskriptiv verkürzt. Außerdem haben MSA-Patienten eine signifikant verlängerte mittlere Einschlafzeit gegenüber der IPS-Gruppe ($p=0,034$). Die Unterschiede zwischen der RBD und MSA-Gruppe, wie auch zwischen der RBD und IPS-Gruppe erreichen keine Signifikanz.

Keine signifikanten Unterschiede finden sich auch bei den Parametern „Übergänge nach Wach“ und „Arousals“, wobei MSA und RBD-Patienten deskriptiv höhere Anteile an Wachübergängen und Arousals aufweisen als Patienten mit IPS.

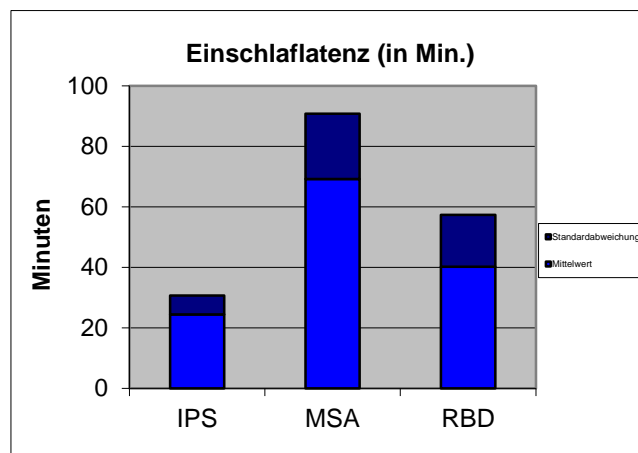


Abbildung 11: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD - Einschlafzeit (in Minuten)

Schlafarchitektur

Für das Schlafstadium 1 (NREM1) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Deskriptiv fällt der Anteil von NREM1 bei Patienten mit MSA und RBD höher aus als in der IPS-Gruppe.

Für das Schlafstadium 2 (NREM2) ergibt sich ein tendenzieller Unterschied zwischen den drei Gruppen, im Einzelvergleich sind jedoch keine signifikanten oder tendenziellen

Unterschiede zu finden. Gegenüber den Patientengruppen IPS und RBD weisen Patienten mit MSA einen deskriptiv höheren NREM2 Anteil auf.

Für den Tiefschlafanteil (=NREM3/4) ergibt sich ein tendenzieller Gruppeneffekt, der durch einen tendenziell geringeren Tiefschlafanteil bei MSA-Patienten gegenüber der IPS-Gruppe erzielt wird ($p=0,074$).

Der REM-Anteil weist zwischen den Gruppen einen deutlichen Unterschied auf, wobei der Dreigruppenvergleich im Kruskal-Wallis-Test lediglich einen tendenziellen Unterschied zeigt. Der Einzelvergleich zwischen IPS und MSA ergibt signifikant geringere REM-Schlafwerte für die Patienten mit MSA ($p=0,015$). Keine signifikanten Unterschiede finden sich zwischen IPS und RBD, sowie zwischen MSA und RBD. Die Patienten mit RBD weisen den höchsten REM-Schlafanteil aller drei Gruppen auf. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich für die REM-Latenz, die in der MSA Gruppe deskriptiv länger ist als in den beiden anderen Gruppen.

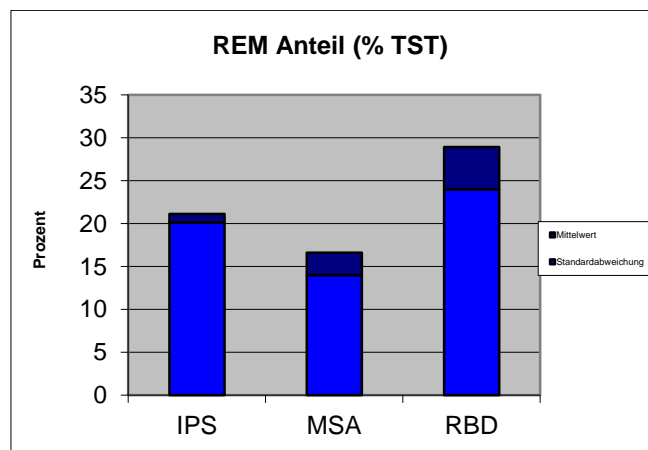


Abbildung 12: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD – REM Anteil (% TST)

Periodische Beinbewegungen im Schlaf

In den erhobenen Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Gegenüber den beiden anderen Gruppen zeigen sich jedoch deskriptiv erhöhte Werte der periodischen Beinbewegungen im Schlaf bei Patienten mit MSA (PLM 25,8/h, PLMS 27,1/h). Die Gruppen der IPS und RBD-Patienten unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander.

Der PLMS-Arousal Index liegt in der MSA-Gruppe ebenfalls deskriptiv höher. Dabei hat ein MSA Patient (16,6 %) einen Wert von 22,4/h TST, wohingegen zwei Patienten mit IPS (22,2 %) einen Wert von 6,3 bzw. 10,0 /n TST und ein Patient mit RBD (16,6 %) einen Wert von 9,0 n/TST haben. Alle anderen Patienten liegen mit ihren Werten unter 5/n TST.

Tabelle 21: Polysomnographie

	IPS n = 9	MSA n = 6	RBD n = 6	Haupt- effekt Gruppe p-Wert	IPS vs. MSA p – Wert	IPS vs. RBD p – Wert	MSA vs. RBD p – Wert
TST in Min.	360,7 ± 19,8	253,2 ± 52,2	353,8 ± 24,9	0,064			
Einschlaf- latenz in Min.	24,5 ± 6,2	69,2 ± 21,6	40,2 ± 17,2	0,108	0,034 ^{1*}	0,479 ¹	0,200 ¹
REM Latenz in Min.	91,5 ± 22,8	133 ± 42,3	79,7 ± 16,5	0,434			
NREM1 (% TST)	8,1 ± 1,5	12,8 ± 2,5	12,7 ± 7,0	0,585			
NREM2 (% TST)	44,6 ± 3,0	59 ± 4,9	43,3 ± 7,3	0,079			
NREM3/4 (% TST)	27,1 ± 3,7	14,3 ± 2,9	20,2 ± 4,1	0,070			
REM (% TST)	20,1 ± 1,0	14 ± 2,6	24 ± 4,9	0,098	0,015 ^{1*}	0,813 ¹	0,258 ¹
Anteil Arousals / TST	133,7 ± 17,8	178,5 ± 32,8	198 ± 57,2	0,399			
Über- gänge n. Wach / TST	36,8 ± 6,2	41,3 ± 2,7	50,8 ± 14,9	0,526			
PLM n/h	10,9 ± 4,2	25,8 ± 10,7	9,7 ± 3,8	0,196			
PLMS n/h TST	12,5 ± 5,3	27,1 ± 15,4	8,7 ± 5,3	0,370			
PLMS + Arousals n/h TST	2,8 ± 1,2	6,3 ± 3,8	2,2 ± 1,4	0,428			

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ Mann-Whitney-U-Test - * Signifikanzwert $p < 0,05$

In der Betrachtung der schlafbezogenen Atemstörungen (SBA) ergeben sich für die MSA-Gruppe ebenfalls Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen (IPS, RBD). So zeigen sich für die Parameter RDI und AHI, Hypopnoeindex und Sauerstoffsättigungsabfall tendenziell höhere Werte. Die Patientengruppen RBD und

IPS unterscheiden sich nicht, wobei RBD Patienten mit 0,7 deskriptiv deutlich weniger zentrale Apnoen gegenüber IPS (4,2) und MSA-Patienten (3,0) aufweisen.

Tabelle 22: Schlafbezogene Atemstörungen

	IPS N=9	MSA N=6	RBD N=6	Haupt- effekt Gruppe; p-Wert	IPS vs. MSA	IPS vs. RBD	RBD vs. MSA
Apnoeindex (n/h TST)	1,6 ± 2,3	6,4 ± 8,8	0,7 ± 1,3	0,115			
Hypopnoeindex (n/h TST)	2,9 ± 3,8	14,5 ± 14,2	3,3 ± 5,5	0,038*	0,055 ¹	0,995 ¹	0,099 ¹
RDI (n/h TST)	5,8 ± 8,3	21,7 ± 21,3	4,5 ± 6,2	0,053			
AHI	4,4 ± 6	20,9 ± 20,4	4,0 ± 5,6	0,032*	0,054 ¹	0,997 ¹	0,073 ¹
Obstruktive Apnoen (n/TST)	2,0 ± 3,9	7,3 ± 10,9	4,0 ± 9,8	0,447 ²			
Zentrale Apnoen (n/TST)	4,2 ± 7,9	3,0 ± 7,3	0,7 ± 0,8	0,597 ²			
Sauerstoffsättigung (%)	94,7 ± 1,9	93,7 ± 2,1	95,0 ± 2,0	0,489 ²			
Sauerstoffsättigungs- abfall (n/TST)	59,6 ± 55,7	277,7 ± 287,5	52,8 ± 84,5	0,037*	0,062 ¹	0,997 ¹	0,082 ¹

Angegebene Werte sind als Absolutwerte - oder entsprechend der Einheit - als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. ¹ Post-Hoc-Test (hier: Scheffé-Test) - ² Kruskal-Wallis Test - * Signifikanzwert $p < 0,05$

Zusammenfassend zeigt sich für die Patienten mit MSA sowohl eine schlechtere Schlafkontinuität (TST, Einschlafzeit) als auch eine stärker gestörte Schlafarchitektur (Tiefschlaf, REM-Schlaf), die sich tendenziell oder auch z.T. signifikant gegenüber Patienten mit IPS und z.T. deskriptiv gegenüber RBD-Patienten widerspiegelt.

Ebenso kommt es bei MSA-Patienten gegenüber den beiden anderen Gruppen deskriptiv häufiger zu nächtlichen periodischen Beinbewegungen mit einhergehenden Arousals und Wachphasen.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen Patienten mit IPS und RBD. Deskriptiv zeigt sich jedoch, dass Patienten mit RBD insgesamt einen instabileren Schlaf (Arousals, Übergänge nach Wach) aufweisen als IPS-Patienten.

In Bezug auf schlafbezogene Atemstörungen zeigen MSA-Patienten deskriptiv, z.T. auch mit statistischer Tendenz, schlechtere Werte für den AHI, RDI, Hypopnoeindex und die Sauerstoffsättigung gegenüber den beiden anderen Gruppen.

4. KORRELATION DER SCHLAFPARAMETER UNTEREINANDER UND MIT KONTROLLVARIABLEN

Die Korrelation der Schlafparameter untereinander ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Schlafstadien NREM2 und REM. Dabei ist ein reduzierter NREM2 mit einem höheren REM Anteil assoziiert ($r=-0,645$, $p=0,002$).

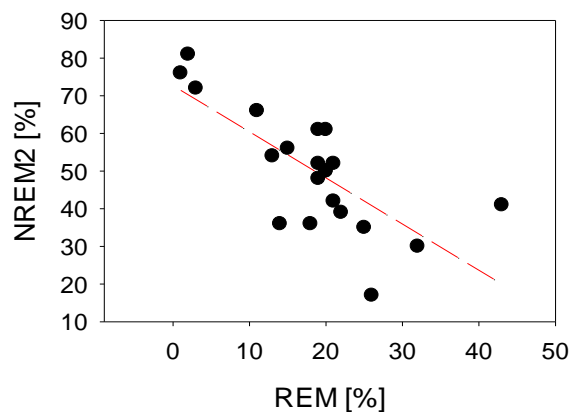


Abbildung 13: Korrelativer Zusammenhang zwischen den Schlafstadien NREM2 und REM (in %).

Einen zu erwartenden, wenn auch nur tendenziell darstellbarer Zusammenhang zeigt sich zwischen den Parametern der gesamten Schlafzeit (TST) und der Einschlafzeit, die mit einer abnehmenden Schlafzeit tendenziell zunimmt ($r=-0,561$, $p=0,008$).

Darüber hinaus gibt es auf deskriptiver Ebene negative Korrelationen zwischen den einzelnen NREM-Anteilen. Eine Reduktion des NREM1-Schlafs ist mit einer Zunahme der Anteile an NREM2 und NREM3/4 deskriptiv verbunden ($r=-0,439$, $p=0,046$; $r=-0,444$, $p=0,044$).

Die Korrelationen der Schlafparameter mit dem Alter, der Depressivität und dem Erkrankungsstadium zeigen sich lediglich deskriptive Zusammenhänge.

So scheint bei diesem Patientenkollektiv der Anteil des REM Schlafes an der TST sowohl mit zunehmendem Alter ($r=-0,460$, $p=0,036$) als auch mit der Progression des Krankheitsstadiums ($r=-0,465$, $p=0,039$) abzunehmen. Außerdem zeigt sich eine

negative Assoziation zwischen der Stimmungslage und dem NREM2-Schlaf ($r = -0,437$, $p = 0,048$).

Tabelle 23: Vergleich Schlafparameter untereinander und mit Kontrollvariablen (Alter, BDI, Krankheitsstadium)

	TST in Min.	Schlaf-latenz in Min.	REM-Latenz in Min.	NREM1 (% TST)	NREM2 (% TST)	NREM 3/4 (% TST)	REM (% TST)
TST in Min.	$r = 1$	$r = -0,562$ $p = 0,008$	$r = 0,068$ $p = 0,769$	$r = -0,217$ $p = 0,345$	$r = -0,199$ $p = 0,386$	$r = 0,274$ $p = 0,230$	$r = 0,229$ $p = 0,319$
Schlaf-latenz in Min.	$r = -0,562$ $p = 0,008$	$r = 1$	$r = -0,188$ $p = 0,415$	$r = 0,039$ $p = 0,867$	$r = -0,088$ $p = 0,704$	$r = 0,110$ $p = 0,634$	$r = -0,018$ $p = 0,938$
REM Latenz in Min.	$r = 0,068$ $p = 0,769$	$r = -0,188$ $p = 0,415$	$r = 1$	$r = -0,072$ $p = 0,758$	$r = 0,163$ $p = 0,481$	$r = -0,008$ $p = 0,971$	$r = -0,185$ $p = 0,442$
NREM1 (% TST)	$r = -0,217$ $p = 0,345$	$r = 0,039$ $p = 0,867$	$r = -0,072$ $p = 0,758$	$r = 1$	$r = -0,439$ $p = 0,046$	$r = -0,444$ $p = 0,044$	$r = 0,165$ $p = 0,475$
NREM2 (% TST)	$r = -0,199$ $p = 0,386$	$r = -0,088$ $p = 0,704$	$r = 0,163$ $p = 0,481$	$r = -0,439$ $p = 0,046$	$r = 1$	$r = -0,414$ $p = 0,062$	$r = -0,645^*$ $p = 0,002$
NREM3/4 (% TST)	$r = 0,274$ $p = 0,230$	$r = 0,110$ $p = 0,634$	$r = -0,008$ $p = 0,971$	$r = -0,444$ $p = 0,044$	$r = -0,414$ $p = 0,062$	$r = 1$	$r = -0,081$ $p = 0,727$
REM (% TST)	$r = 0,229$ $p = 0,319$	$r = -0,018$ $p = 0,938$	$r = -0,185$ $p = 0,442$	$r = 0,165$ $p = 0,475$	$r = -0,645^*$ $p = 0,002$	$r = -0,081$ $p = 0,727$	$r = 1$
Alter (in Jahren)	$r = -0,174$ $p = 0,450$	$r = -0,090$ $p = 0,697$	$r = 0,264$ $p = 0,248$	$r = 0,120$ $p = 0,603$	$r = 0,045$ $p = 0,845$	$r = 0,191$ $p = 0,408$	$r = -0,460$ $p = 0,036$
BDI	$r = 0,137$ $p = 0,554$	$r = -0,037$ $p = 0,872$	$r = -0,207$ $p = 0,367$	$r = 0,204$ $p = 0,374$	$r = -0,437$ $p = 0,048$	$r = 0,195$ $p = 0,396$	$r = 0,228$ $p = 0,320$
Hoehn & Yahr	$r = -0,273$ $p = 0,244$	$r = 0,233$ $p = 0,322$	$r = 0,251$ $p = 0,286$	$r = -0,110$ $p = 0,643$	$r = 0,313$ $p = 0,178$	$r = 0,049$ $p = 0,838$	$r = -0,465$ $p = 0,039$

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,007 (2-seitig) signifikant (Bonferroni-Korrektur).

5. KORRELATION VON KOGNITIVEN MERKMALEN UND POLYSOMNOGRAPHIE

5.1 Untertests der CERAD Testbatterie

Bei der Berechnung der korrelativen Zusammenhänge zwischen den Parametern des Schlaf-EEGs und den Ergebnissen der CERAD-Testbatterie finden sich verschiedene Zusammenhänge zwischen den beiden Bereichen. Es ergibt sich eine positive Korrelation zwischen dem Gesamtschlaf (TST) und den Aufgaben „Benennen“ des Boston Naming Tests (BNT) ($r = 0,592$, $p = 0,005$) als auch tendenziell mit der Behaltensleistung in der konstruktiven Praxis (figurales Gedächtnis) ($r = 0,556$, $p = 0,009$). Eine längere, effektive Gesamtschlafzeit könnte demzufolge mit besseren

Leistungen in der visuellen Objekterkennung bzw. der Sprachproduktion und im figuralen Gedächtnis verbunden sein.

Die Einschlaf latenz war signifikant negativ mit dem Wortschatztest ($r=-0,635$, $p=0,002$) und tendenziell mit der verbalen Wortflüssigkeit ($r=-0,535$, $p=0,012$) sowie deskriptiv mit dem BNT ($r=-0,519$, $p=0,016$) assoziiert, was auf einen Zusammenhang zwischen der Einschlaf latenz und v.a. Leistungen in der Sprachproduktion und des divergenten Denkens, ggf. auch der visuellen Objekterkennung hindeutet.

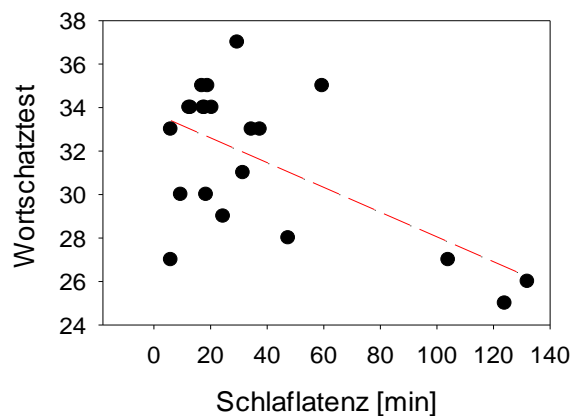


Abbildung 14: Korrelativer Zusammenhang zwischen der Einschlaf latenz (in Min.) und dem Wortschatztest (maximal erreicht Punktzahl)

Während Veränderungen in der REM-Latenz als auch des NREM1-Schlafs keine Korrelationen mit den CERAD-Tests zeigen, ist eine Zunahme des REM-Anteils deskriptiv mit einer besseren Leistung im BNT und somit in der Sprachproduktion und der visuellen Objekterkennung verknüpft.

Die übrigen Korrelationen zeigen ebenfalls nur deskriptive Zusammenhänge.

Tabelle 24: Vergleich Schlafparameter und CERAD Testbatterie inklusive präorbider Intelligenz

	TST in Min.	Ein-schlaf latenz in Min.	REM Latenz in Min.	NREM1 (% TST)	NREM2 (% TST)	NREM3/4 (% TST)	REM (% TST)
Wortschatztest (präorbide Intelligenz)	$r = 0,333$ $p = 0,141$	$r = -0,635^*$ $p = 0,002$	$r = 0,088$ $p = 0,705$	$r = -0,027$ $p = 0,906$	$r = 0,122$ $p = 0,599$	$r = -0,205$ $p = 0,373$	$r = 0,108$ $p = 0,642$
Verbale Flüssigkeit („Tiere“)	$r = 0,420$ $p = 0,058$	$r = -0,535$ $p = 0,012$	$r = 0,284$ $p = 0,212$	$r = -0,146$ $p = 0,527$	$r = -0,059$ $p = 0,801$	$r = -0,069$ $p = 0,767$	$r = 0,349$ $p = 0,122$
Boston Naming Test	$r = 0,592^*$ $p = 0,005$	$r = -0,519$ $p = 0,016$	$r = 0,166$ $p = 0,472$	$r = -0,054$ $p = 0,816$	$r = -0,306$ $p = 0,177$	$r = 0,118$ $p = 0,611$	$r = 0,413$ $p = 0,063$
MMST	$r = 0,357$ $p = 0,113$	$r = -0,264$ $p = 0,248$	$r = 0,023$ $p = 0,923$	$r = -0,195$ $p = 0,398$	$r = 0,128$ $p = 0,581$	$r = -0,019$ $p = 0,933$	$r = 0,038$ $p = 0,872$

Wortliste Gedächtnis	r = - 0,096 p = 0,677	r = 0,049 p = 0,832	r = 0,046 p = 0,843	r = 0,080 p = 0,732	r = - 0,035 p = 0,879	r = - 0,251 p = 0,272	r = 0,310 p = 0,171
Wortliste abrufen	r = - 0,134 p = 0,563	r = 0,071 p = 0,760	r = - 0,198 p = 0,391	r = 0,196 p = 0,394	r = - 0,203 p = 0,378	r = 0,000 p = 0,999	r = 0,132 p = 0,568
Savings Wortliste(%)	r = - 0,159 p = 0,492	r = 0,176 p = 0,445	r = - 0,279 p = 0,221	r = 0,322 p = 0,155	r = 0,058 p = 0,804	r = - 0,359 p = 0,110	r = 0,002 p = 0,993
Konstruktive Praxis	r = - 0,293 p = 0,198	r = 0,030 p = 0,897	r = - 0,003 p = 0,989	r = - 0,096 p = 0,678	r = 0,471 p = 0,031	r = -0,427 p = 0,054	r = - 0,132 p = 0,569
Savings Konstruktive Praxis (%)	r = 0,556 p = 0,009	r = - 0,204 p = 0,376	r = 0,206 p = 0,369	r = - 0,246 p = 0,282	r = - 0,365 p = 0,104	r = 0,410 p = 0,065	r = 0,366 p = 0,103

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,007 (2-seitig) signifikant (Bonferroni Korrektur)

5.2 Zusätzliche Gedächtnistests

Bei den weiteren erhobenen Tests zur Gedächtnisleistung finden sich signifikante Korrelationen im Bereich der Schlafkontinuität als auch der Schlafarchitektur.

Im Bereich der Schlafkontinuität ist eine Zunahme der Einschlafzeit positiv mit einer Zunahme der Züge im Test „Turm von Hanoi“ assoziiert ($r=0,648$, $p=0,001$), was sich auch – wenn auch nur auf deskriptiver Ebene – durch die negative Korrelation der effektiven Gesamtschlafzeit (TST) mit der Anzahl an Zügen im Test „Turm von Hanoi“ widerspiegelt ($r=- 0,376$, $p=0,093$). Es zeigt sich somit, dass Patienten, die längere Zeit zum Einschlafen brauchten bzw. eine kürzere Gesamtschlafzeit hatten mehr Züge im TvH-Test benötigten.

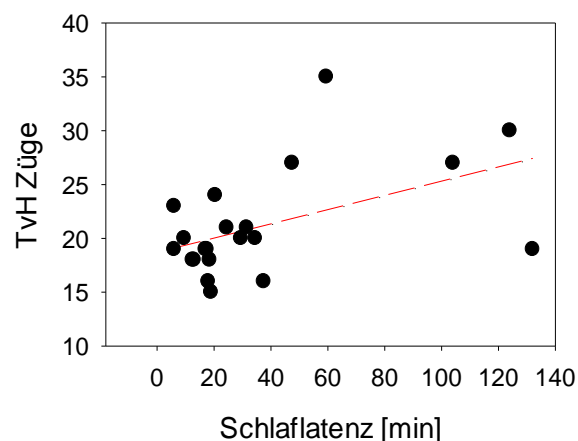


Abbildung 15: Korrelativer Zusammenhang zwischen der Einschlafzeit (in Min.) und der Anzahl an Zügen im Test Turm-von-Hanoi

Die weitere Analyse der Schlafparameter in Bezug auf die Schlafarchitektur zeigt Korrelationen für das Schlaf-Stadium 1 (NREM1). Mehr Zeit im NREM1-Stadium war signifikant positiv mit der Bearbeitungszeit im Trail-Making-Test-A (TMTA) ($r=0,688$, $p=0,001$) und deskriptiv auch im TMTB ($r=0,392$, $p=0,079$) verbunden. Das heisst, dass Patienten, die mehr Zeit im Schlafstadium 1 verbrachten, längere Zeit für die Bearbeitung der TMT-A und TMT-B benötigten.

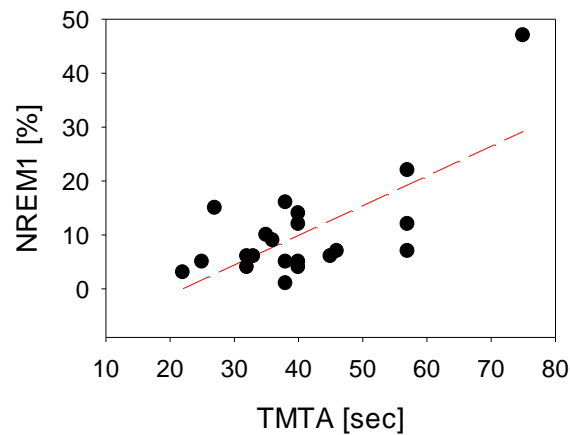


Abbildung 16: Korrelativer Zusammenhang zwischen dem NREM1 Schlaf (in %) und dem Trail-Making-Test A (in Sek.)

Alle weiteren Korrelationen waren nicht signifikant und zeigten allenfalls einen Zusammenhang auf deskriptiver Ebene.

Tabelle 25: Vergleich Schlafparameter und zusätzliche kognitive Testergebnisse

	TST in Min.	Ein-schlaf-latenz in Min.	REM Latenz in Min.	NREM1 (% TST)	NREM2 (% TST)	NREM3/4 (% TST)	REM (% TST)
Wortflüssigkeit (S)	$r = 0,154$ $p = 0,506$	$r = -0,074$ $p = 0,749$	$r = 0,269$ $p = 0,238$	$r = -0,026$ $p = 0,910$	$r = 0,181$ $p = 0,433$	$r = -0,283$ $p = 0,213$	$r = 0,101$ $p = 0,665$
Wortflüssigkeit (G-R)	$r = 0,377$ $p = 0,092$	$r = -0,239$ $p = 0,296$	$r = 0,306$ $p = 0,178$	$r = 0,186$ $p = 0,421$	$r = -0,124$ $p = 0,592$	$r = -0,062$ $p = 0,789$	$r = 0,075$ $p = 0,748$
Zahlenfolge vorwärts	$r = 0,268$ $p = 0,239$	$r = -0,203$ $p = 0,377$	$r = 0,459$ $p = 0,036$	$r = 0,283$ $p = 0,214$	$r = -0,168$ $p = 0,468$	$r = -0,051$ $p = 0,826$	$r = 0,033$ $p = 0,888$
Zahlenfolge rückwärts	$r = 0,188$ $p = 0,414$	$r = -0,215$ $p = 0,349$	$r = 0,360$ $p = 0,109$	$r = 0,150$ $p = 0,518$	$r = 0,103$ $p = 0,657$	$r = -0,487$ $p = 0,025$	$r = 0,306$ $p = 0,178$
Blockspanne vorwärts	$r = 0,096$ $p = 0,679$	$r = 0,330$ $p = 0,145$	$r = 0,387$ $p = 0,083$	$r = -0,152$ $p = 0,511$	$r = 0,168$ $p = 0,468$	$r = -0,050$ $p = 0,829$	$r = -0,028$ $p = 0,903$
Blockspanne rückwärts	$r = 0,003$ $p = 0,988$	$r = -0,334$ $p = 0,139$	$r = 0,368$ $p = 0,101$	$r = -0,055$ $p = 0,814$	$r = 0,290$ $p = 0,203$	$r = -0,166$ $p = 0,472$	$r = -0,228$ $p = 0,321$
TvH Züge	$r = -0,376$ $p = 0,093$	$r = 0,648^*$ $p = 0,001$	$r = -0,382$ $p = 0,088$	$r = 0,104$ $p = 0,653$	$r = -0,148$ $p = 0,521$	$r = 0,131$ $p = 0,573$	$r = -0,006$ $p = 0,978$

TMT-A (in Sek.)	r = - 0,233 p = 0,310	r = - 0,001 p = 0,997	r = - 0,094 p = 0,685	r = 0,688* p = 0,001	r = - 0,274 p = 0,230	r = - 0,166 p = 0,471	r = - 0,127 p = 0,584
TMT-B (in Sek.)	r = - 0,435 p = 0,049	r = 0,299 p = 0,189	r = - 0,193 p = 0,403	r = 0,392 p = 0,079	r = - 0,015 p = 0,947	r = - 0,153 p = 0,508	r = - 0,236 p = 0,304

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,007 (2-seitig) signifikant (Bonferroni Korrektur)

5.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

In der spezifischen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Parametern der Aufmerksamkeit und der Polysomnographie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Es fand sich jedoch eine tendenziell positive Korrelation zwischen der tonischen Aufmerksamkeit (Reaktionszeit) und der REM-Latenz ($r=0,563$, $p=0,008$). Deskriptiv zeigt sich dieser Zusammenhang auch mit der phasischen Aufmerksamkeit ($r=0,512$, $p=0,018$). Daraus könnte gefolgert werden, dass Patienten, die während des Schlafs schneller in den REM-Schlaf gelangen, bessere Leistungen in der tonischen und phasischen Aufmerksamkeit erbringen.

Tabelle 26: Vergleich Schlafparameter und TAP

	TST (in Min.)	Schlaf- latenz (in Min.)	REM Latenz (in Min.)	NREM1 (% TST)	NREM2 (% TST)	NREM3/4 (% TST)	REM (% TST)
GoNoGo (Reaktionszeit in ms)	r = - 0,227 p = 0,322	r = 0,351 p = 0,119	r = 0,302 p = 0,183	r = 0,105 p = 0,650	r = 0,104 p = 0,653	r = -0,024 p = 0,918	r = -0,276 p = 0,226
Alertness – ohne Warnton (in ms)	r = - 0,162 p = 0,483	r = 0,153 p = 0,507	r = 0,563 p = 0,008	r = - 0,072 p = 0,758	r = 0,066 p = 0,776	r = 0,231 p = 0,313	r = - 0,332 p = 0,142
Alertness – mit Warnton (in ms)	r = - 0,340 p = 0,132	r = 0,239 p = 0,297	r = 0,512 p = 0,018	r = 0,040 p = 0,863	r = 0,149 p = 0,520	r = - 0,038 p = 0,872	r = - 0,262 p = 0,251

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,007 (2-seitig) signifikant (Bonferroni Korrektur)

6. ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend ergeben sich positive Zusammenhänge zwischen der Schlafkontinuität und den Funktionen der Exekutiven, der Sprache und der deklarativen Gedächtnisfunktion.

Patienten mit einer kürzeren Einschlafphase – hier gemessen durch die Einschlaflatenz – und einer längeren Gesamtschlafzeit (TST) zeigen bessere Leistungen im Bereich des divergenten und planerischen Denkens, der Sprache, der visuellen Objekterkennung als auch der figural-deklarativen Gedächtnisleistung.

Im Gegensatz dazu ergeben sich bei der Betrachtung der Gedächtnisparameter in Verbindung mit der Schlafarchitektur Zusammenhänge zwischen dem NREM1 bzw REM Schlaf und den Funktionen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit.

So benötigen Patienten mit einem erhöhten NREM1 Anteil eine längere Zeit zur Erledigung einer speziellen Aufgabe. Darüber hinaus scheint ein schnelleres Eintreten des REM-Schlafs mit einer besseren Aufmerksamkeitsleistung verbunden zu sein.

Die übrigen gemessenen Parameter der Kognition und des Schlaf-EEGs zeigen in diesen Analysen an der untersuchten Patientengruppe keine korrelativen Zusammenhänge.

V. DISKUSSION

1. ZIEL DER STUDIE

In dieser Studie wurden erstmals Patienten mit einer idiopathischen REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD), sowie de novo Parkinson Patienten (IPS) und Patienten mit Multisystematrophie (MSA) mittels Schlaf-EEG und der kognitiven Leistungsfähigkeit kontrolliert im Querschnitt untersucht. Zudem wurden die Patienten der vorliegenden Arbeit zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt nach der Diagnosestellung erfasst als in den bisher vorliegenden Arbeiten, in denen entweder nur das kognitive Leistungsprofil oder der Schlaf untersucht wurde.

Diese Untersuchungen wurden vorgenommen, da bei allen drei Erkrankungen Störungen des Gedächtnisses und des Schlafs beschrieben sind und auch wechselseitige Abhängigkeiten und Übergänge zwischen den drei Erkrankungen vorliegen. Hinzu kommt, dass in den letzten Jahren dem Schlaf eine zunehmende Bedeutung für die kognitive Leistungsfähigkeit beigemessen wird und dieser Zusammenhang gerade bei Patientengruppen, bei denen beide Bereiche beeinträchtigt sind, von besonderem Interesse ist.

2. WESENTLICHE ERGEBNISSE

Entsprechend der ersten Fragestellung der Studie ergab die Analyse der erhobenen Daten, dass sich die Patientengruppen in einzelnen Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit unterscheiden, wobei sich v.a. ein Unterschied zwischen Patienten mit MSA sowie Patienten mit IPS und RBD zeigt. Die Unterschiede betreffen v.a. die deklarative Gedächtnisleistung und die exekutiven Funktionen. Diskrete Unterschiede finden sich auch zwischen Patienten mit IPS und RBD (v.a. „Zahlenfolge rückwärts“ und der „tonischen und phasischen Aufmerksamkeit“). Diese Unterschiede lassen vermuten, dass im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium Unterschiede zwischen diesen drei Patientengruppen sichtbar werden. Unterschiede zwischen IPS und RBD, die in anderen Studien mit z.T. deutlich längeren Erkrankungsdauern berichtet wurden, konnten bei den von uns erhobenen

Daten nicht beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass sich Unterschiede in kognitiven Variablen zwischen IPS und RBD vermutlich erst mit zunehmender Erkrankungsdauer ergeben.

Auch für die zweite Fragestellung, die sich mit den Unterschieden des Schlafs befasste, konnten Unterschiede zwischen den drei Krankheitsentitäten erhoben werden. Diese zeigten sich ebenfalls v.a. zwischen den Patienten mit MSA auf der einen und den Patienten mit IPS und RBD auf der anderen Seite. Dabei waren v.a. die Variablen der Schlafkontinuität, des REM-Schlafs sowie einzelne Parameter der schlafbezogenen Atemstörungen betroffen.

Letzlich konnten auch Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen der Polysomnographie und Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit aufgezeigt werden, die v.a. einen Zusammenhang zwischen Schlafkontinuität und sprachlichen wie auch exekutiven Funktionen ergaben. Zudem zeigten sich auch Korrelationen v.a. zwischen Parametern des Non-REM-Schlafs und einzelnen Parametern der kognitiven Leistungsmessung, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten und ein eher heterogenes Bild ergaben.

In der Folge werden nun die in dieser Studie erzielten Resultate detailliert diskutiert. Zunächst werden die Ergebnisse aus dem Bereich der Kognition, dann aus dem des Schlafs und zuletzt hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Schlaf und kognitiver Leistungsfähigkeit diskutiert.

Am Ende eines jeden Abschnitts wird eine Beantwortung der in dieser Studie gestellten Fragen vorgenommen. Anschließend wird noch auf die Limitationen, die diese Arbeit beinhaltet, eingegangen.

An dieser Stelle sei bereits darauf hingewiesen, dass (wie in Kapitel IV.1 beschrieben) bei verschiedenen Patienten, die für die Auswertung vorgesehen waren, das Schlaf-EEG nicht ausgewertet werden konnte. Aus diesem Grund ist insbesondere die Anzahl der Patienten mit RBD und MSA sehr gering und somit die Aussagekraft der statistischen Auswertung eingeschränkt. Da jedoch gerade bei kleinen Patientenstichproben die Möglichkeit besteht, Zusammenhänge zu übersehen (Fehler zweiter Art), werden in der Diskussion auch tendenzielle und deskriptive Zusammenhänge, wenn sie signifikante Befunde dieser Arbeit unterstützen oder mit Befunden einhergehen, die bereits in früheren Arbeiten berichtet wurden, diskutiert.

3. KOGNITION

Bei isolierter Betrachtung der erhobenen Ergebnisse zeigen sich auf kognitiver Ebene vor allem Unterschiede zwischen den Patienten mit MSA auf der einen und denen mit IPS bzw. RBD auf der anderen Seite.

Betrachtet man die Gedächtnisfunktion zunächst auf deklarativer Ebene, zeigt sich im direkten Vergleich mit RBD-Patienten ein signifikant schlechteres Ergebnis des verzögerten freien Abrufs verbaler Inhalte für die MSA-Patienten („Wortliste abrufen“). Durch die im Vergleich normale Leistung in der Aufgabe „Wortliste Savings“ (alle Pat. haben normale Werte), in der die absolute Behaltensleistung verbal deklarativer Informationen erfasst wird, stellt die initiale Minderleistung im unmittelbaren Abruf weniger eine generelle Kodierungsstörung als vielmehr eine Abrufstörung für verbal-deklarative Inhalte dar. Im Zusammenhang mit der nur deskriptiv verminderten figuralen Behaltensleistung („Konstruktive Praxis Savings“), den im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen ähnlichen Ergebnissen im verbalen und figuralen Kurzzeitgedächtnis („Zahlenspanne vorwärts“, „Blockspanne vorwärts“) stimmen die erhobenen Resultate mit den bisherigen Studien weitestgehend überein (Kawai et al. 2008, Lange et al. 2003). Lediglich in Studien der MSA-C-Subpopulation ergaben sich z.T. weitergehende verbal-deklarative Defizite, die sich auch in der absoluten Behaltensleistung ausdrücken (Balas et al. 2010, Chang et al. 2009, Bürk et al. 2006).

Bestätigung finden unsere Ergebnisse ebenfalls in Studien, die MSA und IPS-Patienten in Bezug auf kognitive Unterschiede direkt miteinander verglichen haben. Sowohl Kao als auch Pillon stellten dabei keinen Unterschied in verbalen und figuralen deklarativen Gedächtnisfunktionen zwischen MSA bzw. MSA-P und IPS-Patienten fest (Kao et al. 2009, Pillon et al. 1995).

Somit zeigt sich für die Patienten mit MSA ein signifikanter Unterschied im Test „Wortliste abrufen“ gegenüber dem RBD-Kollektiv. Jedoch scheint v.a. der MSA-C-Subtyp ein Defizit in deklarativen Gedächtnisprozessen zu haben, den wir aufgrund einer nicht durchgeführten Subtypendifferenzierung in unserer Studie nicht bestätigen können.

Die Patienten mit IPS zeigen in dieser Studie auf deklarativer Gedächtnisebene lediglich deskriptiv eine im Vergleich zur RBD-Gruppe verminderte verbale Behaltensleistung

bei einer erhaltenen unmittelbaren und verzögerten Abrufleistung. Ebenso nur deskriptiv zeigt sich in der Aufgabe „Blockspanne vorwärts“ eine schlechtere Leistung gegenüber MSA-Patienten. Dies könnte auf Probleme im verbalen Kurzzeitgedächtnis hinweisen.

Die im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen nicht signifikant veränderte deklarative Gedächtnisleistung spiegelt die Mehrheit der bisher erhobenen Befunde bei Patienten mit IPS wider. Die in unserer Studie gestellten Aufgaben waren relativ kontextfrei, so dass vor dem Hintergrund des vermuteten Zusammenhangs der deklarativen Lernleistung bei Parkinsonpatienten von exekutiven Funktionen eine vergleichende Aufgabenstellung (z.B. Wörter im Kontext eines Satzes lernen) differenziertere Erkenntnisse gebracht hätte (Cooper et al. 1993, Zakharov et al. 2001). Obwohl sich unser IPS-Kollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung im Frühstadium der Erkrankung befand, würden wir im Hinblick auf die Stadieneinteilung nach Braak (s. Kapitel II.3.2) vermuten, dass unser Kollektiv schon unter fortgeschrittenen neuropathologischen Veränderungen leidet, die u.a. eine Störung der striatofrontalen Verbindungen und somit exekutiver Funktionen beinhaltet, die Auswirkungen auf die deklarative Gedächtnisleistung haben könnten (Braak (1) et al. 2003). Aus diesem Zusammenhang heraus wäre die deskriptiv schlechtere Leistung der IPS-Gruppe zu erklären, die sich bei Betrachtung der Einzelergebnisse bei drei Patienten auf figuraler und bei zwei Patienten auf verbaler Ebene darstellen lässt, obwohl die Patienten unserer Studie erst seit relativ kurzer Zeit erkrankt waren.

Im Vergleich mit den anderen beiden Gruppen finden sich in der RBD-Gruppe bei allen Tests des verbalen und figuralen deklarativen Gedächtnisses auf deskriptiver Ebene die besten Ergebnisse, wobei sich dies im Test „Wortliste abrufen“ gegenüber der MSA-Gruppe als signifikant darstellt. Das Ergebnis spiegelt sich auch in der Einzeldarstellung der Ergebnisse wider, in der lediglich zwei RBD-Patienten leichte Defizite auf figuraler Ebene zeigen. Das Ergebnis, dass in unserer Studie die RBD-Patienten weitgehend unauffällige deklarative Gedächtnisleistungen haben widerspricht sich jedoch mit den Untersuchungen, die RBD-Patienten mit gesunden Kontrollgruppen verglichen haben und entweder ein Defizit auf verbaler oder aber auf figuraler Ebene zeigen, wenngleich die Datenlage nicht einheitlich ist (Cox et al. 1990, Ferini-Strambi et al. 2004, Gagnon et al. 2009, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008). Ein Hauptunterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und den erwähnten Studien ist das hier untersuchte,

jüngere Patientenkollektiv (58,8 Jahre) und damit die geringere Wahrscheinlichkeit kognitiver Einbußen. Diese Annahme spiegelt sich in der Studie von Fantini et al. (2011) andeutungsweise wider. In der longitudinalen Beobachtungsstudie verschlechterten sich v.a. die Leistungen im verbal-deklarativen Test im Verlauf von zwei Jahren (Fantini et al. 2011). Bis auf die Studie von Cox (Cox et al. 1990) (63,5 Jahre) lag das Durchschnittsalter der Probanden in den genannten Studien zwischen 65 und 70 Jahren und damit bis zu 11 Jahren über dem hier vorliegenden Altersdurchschnitt. Schließlich könnte auch die bei uns eher kurze Erkrankungsdauer von 0,8 Jahren eine Rolle bei den noch relativ guten Leistungen im deklarativen Gedächtnis im RBD-Kollektiv spielen.

Durch die in dieser Arbeit fehlende gesunde Kontrollgruppe kann die Leistung der RBD-Patienten nicht definitiv eingeschätzt werden. Aufgrund der beschriebenen Leistungen der anderen beiden Gruppen in diesem Bereich würde man jedoch zumindest eine Minderleistung der RBD-Patienten und kein besseres Ergebnis, wie es diese Arbeit zeigt, erwarten.

In einer Studie wurde das neuropsychologische Profil zwischen RBD und IPS direkt verglichen. Dabei zeigten RBD-Patienten eine signifikant schlechtere Leistung im verzögert freien Abruf bei gleichen Leistungen im unmittelbaren freien verbalen Abruf und der Widererkennung (Gagnon et al. 2009). Auch hier könnten die Unterschiede in der Altersstruktur (Gagnon: IPS 65,2 Jahre, RBD 65,7 Jahre vs. unsere Studie: IPS 58 Jahre, RBD 58,8 Jahre) als auch der Krankheitsdauer (Gagnon: IPS 5,8 Jahre, RBD 11,3 Jahre vs. unsere Studie: IPS 1,6, RBD 0,8 Jahre) im Vergleich zu dieser Studie eine entscheidende Rolle für die unterschiedlichen Ergebnisse spielen.

Ein Einfluss einer wie in der IPS-Population bei Gagnon eingenommenen dopaminergen Medikation auf die deklarative Gedächtnisleistung konnte in einer Studie von Cools nicht nachgewiesen werden (Cools et al. 2010). Da die IPS Patienten in der vorliegenden Arbeit nicht mediziert waren, ist der Einfluss einer dopaminergen Medikation ausgeschlossen, bei den medizierten Patienten in der MSA-Gruppe jedoch möglich.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sowohl RBD als auch IPS-Patienten in Bezug auf die Gedächtnisleistungen noch keine deutlichen Beeinträchtigungen aufweisen, während dies zumindest bei einem Teil der MSA-Patienten schon der Fall ist (vermutlich MSA-C). Es finden sich daher Unterschiede v.a. zwischen der Gruppe der MSA-Patienten und

den anderen beiden Gruppen, die für die „Wortliste abrufen“ zwischen RBD und MSA signifikant ist. Deskriptive Unterschiede finden sich auch zwischen den Patienten mit IPS und RBD (s.o.). Das im Vergleich zur Literatur bestehende unterschiedliche Verhalten der RBD-Gruppe, die in dieser Studie weitgehend gute deklarative Gedächtnisleistungen zeigt, könnte sich auf Grundlage der hier vorliegenden jüngeren Altersstruktur und der geringeren Erkrankungsdauer erklären lassen. Im Zusammenhang mit den in den anderen Studien gezeigten Beeinträchtigungen bei RBD-Patienten mit längerer Erkrankungsdauer, kann mit einer Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisses im Krankheitsverlauf der RBD gerechnet werden. Bei Patienten mit IPS könnte ebenfalls eine Abhängigkeit des deklarativen Gedächtnisses vom Patientenalter als auch der Erkrankungsdauer vorliegen.

Das kognitive Profil der drei vorliegenden neurodegenerativen Erkrankungen zeichnet sich anhand der bisher vorliegenden Befunde v.a. durch Störungen in den exekutiven Funktionen aus (s. Kapitel II.3.2.1-II.3.4.1). In dieser Arbeit zeigen sich Auffälligkeiten insbesondere in einer gegenüber IPS signifikant und gegenüber RBD tendenziell schlechteren kognitiven Flexibilität der MSA-Patienten, dargestellt im Trail-Making-Test-B (TMTB).

Dieses Ergebnis spiegelt die bereits bekannte verminderte Leistungsfähigkeit in diesem Bereich für MSA-Patienten wider (Bürk et al. 2006, Kawai et al. 2008, Lange et al. 2003, Pillon 1995). Zudem geht dieses Resultat mit den Ergebnissen der Studien von Kao et al. (2009) und Krishnan et al. (2006) einher, die ebenfalls eine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität von MSA- im Vergleich zu IPS-Patienten beobachteten.

Kontrovers erscheint vor diesem Hintergrund das in einer Studie von Pillon erhobene Resultat, welches in einer MSA-P-Subpopulation ebenfalls ein signifikantes Defizit auf dem Gebiet der kognitiven Flexibilität gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigt (mittels TMTB und formlexikalischer Wortflüssigkeit), welches sich jedoch nicht – wie in unserer Studie – von der IPS-Vergleichsgruppe unterscheidet (Pillon et al. 1995).

Die divergierenden Ergebnisse könnten sich durch die Arbeit von Chang erklären lassen, in der beide MSA-Subtypen in Bezug auf das kognitive Profil miteinander verglichen wurden. Für beide Gruppen ergab sich u.a. ein signifikantes Defizit in der kognitiven Flexibilität, welches in der MSA-C-Gruppe deutlich und signifikant größer war als in der MSA-P-Subgruppe (Chang et al. 2009), so dass der in unserer Studie und

in den Studien von Kao und Krishnan beobachtete Unterschied zur IPS-Gruppe mit einem größeren Anteil an MSA-C-Patienten am Gesamtkollektiv in Verbindung stehen könnte.

Weitere Unterschiede zwischen den Patienten mit MSA und IPS bzw. RBD befinden sich nur auf deskriptiver Ebene und sind mit den Ergebnissen von Krishnan vergleichbar (Krishnan et al. 2006). Der bei Kao et al. (2009) herausgestellte signifikante Unterschied der MSA und IPS-Patienten in Bezug auf die semantische Wortflüssigkeit findet sich in unserer Studie nur deskriptiv.

Das Profil der exekutiven Fertigkeiten der beiden anderen Gruppen (IPS und RBD) unterscheidet sich in dieser Studie nur unwesentlich voneinander. In der von Gagnon durchgeführten Vergleichstudie ergeben sich jedoch für die RBD-Patienten signifikante Einschränkungen im Bereich der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens im Vergleich zur IPS-Gruppe (Gagnon et al. 2009). Der Grund für das kontroverse Ergebnis zwischen Gagnon und unserer Studie lässt sich erkennen, wenn man die Ergebnisse von Gagnon und Massicotte-Marquez auf der einen sowie Fantini, Ferini-Strambi und Terzaghi auf der anderen Seite in Bezug auf das neuropsychologische Profil vergleicht (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Gagnon et al. 2009, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008). Die Studienteilnehmer bei Fantini, Ferini-Strambi und Terzaghi leiden mit einer Erkrankungsdauer von 7,6, 5,7 bzw. 6,6 Jahren deutlich kürzer an ihrer Erkrankung als die Teilnehmer in den Studien von Gagnon und Massicotte-Marquez (11,3 bzw. 11,2 Jahre). Während die Teilnehmer mit der kürzeren Erkrankungsdauer nur im logischen Denken (Terzaghi et al. 2008) ein Defizit in der exekutiven Funktion aufweisen, zeigen sich die Störungen der Exekutive in den beiden anderen Studien durchgehend auf der Ebene der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens. Da in unserer Studie die Erkrankungsdauer noch kürzer als in der Studie von Terzaghi et al. (2008) war, lässt sich der statistisch nicht evidente Unterschied erklären.

Zusätzlich ist bei Patienten mit IPS das divergente Denkvermögen erst in einem fortgeschrittenen Lebensalter, die kognitive Flexibilität erst mit zunehmender Erkrankungsdauerl gestört (Azuma et al. 2003, Vendette et al. 2007), so dass die hier erhobenen Ergebnisse der exekutiven Fertigkeiten mit den bisher bekannten Studienergebnissen übereinstimmen.

Zusammenfassend zeigt sich bei den exekutiven Funktionen v.a. in der MSA-Gruppe eine Einschränkung im Bereich der kognitiven Flexibilität gegenüber Patienten mit IPS und gesunden Kontrollgruppen (u.a. Kawai et al. 2008). Zudem treten mit zunehmendem Patientenalter und zunehmender Erkrankungsdauer Defizite im Bereich des divergenten Denkens auf (Kao et al. 2009). Vor dem Hintergrund der Studien von Pillon und Chang scheinen die Defizite in der MSA-C-Untergruppe nochmals stärker aufzutreten (Pillon et al. 1995, Chang et al. 2009). Dieser Befund deutet im Zusammenhang mit dem deutlichen Unterschied zur IPS-Gruppe darauf hin, dass sich in unserem MSA-Kollektiv auch Patienten mit einem MSA-C-Subtyp befinden.

Das Ergebnis unserer Studie zeigt darüber hinaus, dass IPS und RBD-Patienten mit einer kurzen Krankheitsphase noch keine wesentlichen Unterschiede im Bereich der kognitiven Flexibilität und des divergenten Denkens aufweisen.

Die Defizite scheinen bei RBD-Patienten erst mit Voranschreiten der Erkrankung aufzutreten (Fantini et al. 2011, Gagnon et al. 2009), so dass in diesen Parametern erst später Unterschiede zwischen Patienten mit IPS und RBD erfasst werden können.

Die Unterschiede zu den MSA-Patienten weisen darauf hin, dass die exekutiven Funktionen bei MSA-Patienten bereits früh und deutlicher gestört sind als bei IPS und RBD und ggf. als differentialdiagnostisches Kriterium – bei noch unsicherer diagnostischer Einordnung – herangezogen werden könnten.

In den Tests des verbalen und figuralen Arbeitsgedächtnisses zeigen Patienten mit IPS signifikant schlechtere Ergebnisse als RBD-Patienten auf verbaler Ebene, dargestellt durch die Aufgabe „Zahlenfolge rückwärts“. In den vorliegenden Studien mit gesunden Kontrollgruppen fanden sich für RBD-Patienten keine wesentlichen Defizite im Arbeitsgedächtnis, während die Defizite bei IPS-Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer in Verbindung zu stehen scheinen und zu Beginn der Erkrankung eher selten auftreten (Vendette et al. 2007). In einer Studie von Cools (Cools et al. 2010) wurde als unabhängige Variable zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit die Einnahme dopaminerger Medikamente herangezogen, in dem die gleiche IPS-Patientengruppe im Intervall jeweils mit bzw. ohne eine entsprechende medikamentöse Therapie einem Gedächtnistest unterzogen wurde. Dabei konnte man beobachten, dass die Patienten im Test „Zahlenfolge rückwärts“ signifikant schlechtere Leistungen zeigen als die gesunde Kontrollgruppe, wenn die Kohorte zum Zeitpunkt der

Untersuchung keine entsprechenden Medikamente einnahm. Die Testergebnisse besserten sich jedoch unter der Einnahme dopaminergischer Medikamente auf das Niveau der gesunden Kontrollgruppe (Cools et al. 2010). Zwar zeigte sich die motorische Beweglichkeit ohne die medikamentöse Therapie signifikant verschlechtert, doch ist der Test „Zahlenfolge rückwärts“ nicht von einer motorischen Beweglichkeit abhängig. Aus diesem Kontext heraus könnte die in unserer IPS-Patientengruppe fehlende, spezifische medikamentöse Therapie das signifikant schlechtere Ergebnis gegenüber der RBD-Gruppe im Vergleich zu anderen Studien erklären und auf ein früh sich bei IPS ausbildendes Defizit im Vergleich zu RBD hinweisen.

Die Patienten mit MSA unterscheiden sich in unserer Arbeit nicht wesentlich von den beiden anderen Gruppen. In kontrollierten Studien wird die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses zwar heterogen dargestellt. Betrachtet man jedoch die dort verwendeten Tests, fällt v.a. auf, dass MSA-Patienten beim Test „Zahlenfolge rückwärts“ häufig mit der gesunden Kontrollgruppe vergleichbare Leistungen zeigen, im „Stroop“ Test aber z.T. signifikant schlechter sind (Balas et al. 2010, Bürk et al. 2006, Chang et al. 2009, Pillon et al. 1995, Robbins et al. 1994). Daraus kann abgeleitet werden, dass kein ubiquitäres Defizit im AG, sondern ein isoliertes Problem der Reizinhibition vorzuliegen scheint. Diese Erkenntnis spiegelt die neuroanatomischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung wider, die u.a. mit Funktionseinbußen des präfrontalen Kortex einhergehen, der eng mit der Funktion der Reizunterdrückung assoziiert ist. Dahingegen wird die Funktion der Merkspanne occipitoparietalen und frontalen Arealen zugerechnet, die bei der MSA nicht betroffen sind (Chang et al. 2009, Jellinger et al. 2005, Smith et al. 1998).

Da in unserer Arbeit ausschließlich die Arbeitsgedächtnisspanne überprüft worden ist, stimmt das Ergebnis überwiegend mit der vorhandenen Studienlage und mit den Ergebnissen der von Kao durchgeführten Vergleichstudie überein (Kao et al. 2009).

Zusammenfassend lässt sich für das Arbeitsgedächtnis festhalten, dass der Test „Zahlenfolge rückwärts“ als Verfahren zur Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses ein sensibler Test zur Unterscheidung der beiden Erkrankungen RBD und IPS im Frühstadium sein könnte. Hingegen scheint bei Patienten mit MSA weniger ein generelles Defizit im Bereich des Arbeitsgedächtnisses vorzuliegen, sondern eher ein Defizit in der Reizinhibition (u.a. Balas et al. 2010).

MSA-Patienten zeigen in den Aufmerksamkeitsaufgaben (TAP) deutlich längere Reaktionszeiten als die beiden anderen Gruppen. Ist der Unterschied zur RBD-Gruppe im Test ohne Warnton (=tonische Aufmerksamkeit) nur tendenziell vorhanden, ist der Unterschied in der relativen Reaktionsbereitschaft durch das Hinzufügen eines externen Stimulus vor dem eigentlichen Reiz (=phasische Aufmerksamkeit) gegenüber RBD-Patienten signifikant und im Vergleich zur IPS-Gruppe tendenziell schlechter. Wenn auch nur deskriptiv, findet man auch eine Verlangsamung der Bearbeitungszeiten im Trail-Making-Test A (TMTA) in der MSA-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen, wobei die fehlende statistische Signifikanz möglicherweise auf der geringen Gruppengröße beruht.

Diese psychomotorische Verlangsamung der MSA-Gruppe scheint ein pathognomonisches Korrelat zu sein, welches in unterschiedlichen Studien durch signifikant längere Reaktionszeiten sowohl gegenüber den gesunden Kontrollgruppen als auch im Vergleich mit IPS-Patienten bekräftigt wird (Krishnan et al. 2006, Pirtosek et al. 2001). Dabei könnten die neurodegenerativen Prozesse in den mesopontinen Kerngebieten und hier v.a. des in das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) integrierten noradrenergen Locus coeruleus eine Rolle spielen (Jellinger et al. 2005).

Die deskriptive Verlängerung der Reaktionszeit im „GoNoGo Test“ ist eine Andeutung für die bei MSA-Patienten ebenfalls bekannte Einschränkung in der selektiven Aufmerksamkeitsfokussierung, wobei gerade die Subgruppe MSA-C in diesem Bereich noch deutlicher beeinträchtigt ist als die MSA-P-Patienten. Die fehlende Differenzierung der beiden Subgruppen könnte ein Grund für die fehlende Signifikanz in unserer Studie sein (Balas et al. 2010, Chang et al. 2009, Pillon et al. 1995, Pirtosek et al. 2001).

Entsprechend den Ergebnissen der aktuellen Studienlage zeigen weder Patienten mit IPS noch mit RBD in dieser Studie Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, weder in der Domäne der Intensität noch der Selektivität (siehe Punkt II.3.2.1 und Punkt II.3.4.1).

Somit scheint die Testung der Aufmerksamkeit – und hier insbesondere der phasischen Komponente – eine frühe Möglichkeit zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen MSA einerseits sowie IPS bzw. RBD andererseits zu sein.

Die kognitiven Fähigkeiten auf dem Gebiet der Visuokonstruktion unterscheiden sich in dieser Studie zwischen den drei Patientengruppen nicht. Von der maximal zu erzielenden Punktzahl (11) erreichen die einzelnen Gruppen zwischen 9,9-10,7 Punkte, so dass man von einer durchweg guten visuokonstruktiven Leistung ausgehen kann. Dieses Ergebnis spiegelt die Beobachtungen der Patienten mit IPS und MSA in den bisherigen Studien mit gesunden Kontrollgruppen als auch einer RBD-IPS-Vergleichsstudie wider (u.a. Bürk et al. 2006, Cormack et al. 2004, Gagnon et al. 2009). Die visuokonstruktive Leistungsfähigkeit von RBD-Patienten wurde in verschiedenen Studien untersucht, die zeigen, dass diese Fertigkeit mit Fortschreiten des Patientenalters signifikant schlechter wird (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Terzaghi et al. 2008). Das Ergebnis unserer Studie widerspricht – vor dem Hintergrund der relativ jungen RBD-Kohorte – somit nicht den Resultaten der oben genannten Studien.

In der von Kao durchgeführten Vergleichsstudie (MSA vs. IPS) zeigen sich, anders als in unserer Studie, signifikant schlechtere visuokonstruktive Fertigkeiten der Patienten mit MSA (Kao et al. 2009). Ein Grund könnte auch hier das wesentlich ältere Probandenalter (66,9 Jahre), v.a. aber die längere Erkrankungsdauer von 5,4 Jahren sein, da die Erkrankung und somit auch die motorischen Symptome inklusive der damit einhergehenden Einschränkungen bei MSA-Patienten deutlich schneller voranschreitet als bei Patienten mit IPS (Flabeau et al. 2010). Dies bestätigt sich bei Betrachtung der Einzelergebnisse der MSA-Patienten, die auf visuokonstruktiver Ebene keine Defizite im Vergleich zu den Normwerten zeigen.

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis in Bezug auf die visuelle Objekterkennung, u.a. dargestellt im Boston Naming Test (BNT), die bei MSA-Patienten tendenziell schlechter ist als in den beiden anderen Gruppen, findet sich bei Kao kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit MSA und IPS (Kao et al. 2009). Die absolute Punktzahl ist jedoch bei beiden Patientengruppen etwas geringer als in unserer Studie (Kao: IPS 14,2 Punkte, MSA 13,5 Punkte; unsere Studie: IPS 14,8 Punkte, MSA 14,0 Punkte). Auch dies könnte auf einen kognitiven Abbau auf Grundlage des höheren Patientenalters bzw. der längeren Erkrankungsdauer zurückgeführt werden (Aarsland et al. 2004, Chang et al. 2009, Locascio et al. 2003).

In einer Studie von Hartikainen und Mitarbeitern (1993) fand sich bei Patienten mit IPS in der visuellen Wahrnehmung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine

signifikant schlechtere Leistung. Der Testaufbau war dabei vergleichbar mit dem des BNT (Benennen oder Zeigen von gemalten, übereinander gelegten Bildern). Das Patientenalter lag in dieser Studie jedoch auch höher (66.5 Jahre) als in der vorliegenden Studie und war vergleichbar mit dem Patientenalter in der Studie von Kao et al. (2009). Zur Erkrankungsdauer liegen keine Angaben vor (Hartikainen et al. 1993).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der BNT bzw. diesem Test vergleichbare Tests verlaufssensitiv zu sein scheinen und daher nicht zu Beginn, aber zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung eine Differenzierung der Patientengruppen IPS und MSA ermöglichen könnten.

Die RBD-Patienten erzielten im BNT in unserer Studie das gleiche Ergebnis wie die IPS-Patienten. In einer Studie von Gagnon et al. (2009) ergaben sich für beide Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie gehen somit mit den bisher vorliegenden Studien einher und deuten auf eine Verschlechterung der Leistungen im Bereich der visuellen Objekterkennung/-wahrnehmung im weiteren Verlauf der Erkrankungen hin, wobei die Verschlechterung bei MSA-Patienten früher im Vergleich zu den anderen Patientengruppen einzutreten scheint.

RBD-Patienten dürften im Bereich der visuellen Wahrnehmung, sowohl im Vergleich mit gesunden Probanden als auch mit IPS-Patienten, zumindest in einem frühen Krankheitsstadium keine Einschränkungen aufweisen bzw. sich nicht differenzieren. Im Gegensatz dazu könnten MSA-Patienten sich schon früh von RBD-Patienten unterscheiden (Kao et al. 2009). Bei IPS-Patienten scheinen sich hingegen erst im Krankheitsverlauf Defizite zu entwickeln, so dass der Unterschied zu RBD-Patienten – wenn überhaupt – erst später auftritt (vgl. dazu Hartikainen et al. 1993)

4. POLYSOMNOGRAPHIE

Vergleichbar mit den Ergebnissen der kognitiven Testungen ergibt sich v.a. für die Gruppe der MSA-Patienten ein stärker gestörter Schlaf, insbesondere im Vergleich zu den Patientengruppen mit IPS und RBD.

In unserer Studie zeigen MSA-Patienten in der Schlafkontinuität zunächst eine signifikant verlängerte Einschlaf Latenz und eine tendenziell verkürzte Gesamtschlafzeit gegenüber IPS und – beides deskriptiv – auch gegenüber der RBD-Gruppe. Beide Parameter befinden sich für die MSA-Patienten deutlich unterhalb der altersentsprechenden Norm, die bei ca. 375 Minuten (Gesamtschlafzeit) und zwischen 15 und 20 Minuten (Einschlaf Latenz) liegt (Ohayon et al. 2004).

In den Arbeiten von Wetter und Freilich finden sich Einschlaf Latenzen für MSA-Patienten – im Vergleich zu IPS-Patienten aber auch zur gesunden Kontrollgruppe – im Normbereich (Freilich et al. 2010, Wetter et al. 2000). Gründe hierfür können das geringere Durchschnittsalter in beiden Studien (59 (Freilich) bzw. 61,4 (Wetter) Jahre) im Vergleich zu unserer Studie (63,1 Jahre) sowie die große Streuung der MSA-Patienten, die sich v.a. durch die langen Einschlaf Latenzen zweier Patienten ergeben (132 bzw. 133 Minuten), sein. Die Erkrankungsdauer scheint hingegen keinen wesentlichen Einfluß auf die Einschlaf Latenz zu nehmen, da diese in den beiden genannten Studien mit 6 (Freilich) bzw. 4,1 (Wetter) Jahren höher ist als in unserer Studie (2,2 J.).

Die Einschlaf Latenz der IPS-Patienten in unserer Arbeit bestätigt bisher bekannte Studienergebnisse.

Die RBD-Patienten schlafen im Vergleich zur MSA-Gruppe deskriptiv besser ein, doch liegt die Latenz mit durchschnittlich 40 Minuten deutlich über der altersentsprechenden Norm (Ohayon et al. 2004). Auch zeigen die bisherigen Studien mit RBD-Patienten keine signifikante Verlängerung der Einschlafzeit (Fantini et al. 2011, Postuma et al. 2010). Vergleichbar mit den Ergebnissen der MSA-Gruppe zeigte sich eine extreme Abweichung bei einem unserer Probanden, der 124 Minuten zum Einschlafen benötigte und zu dem o.g. Ergebnis entscheidend beigetragen hat. Ohne diesen Ausreißerwert läge die durchschnittliche Einschlaf Latenz mit $23,4 \pm 10,0$ Minuten im regelrechten Bereich.

Die deutlich verkürzte Gesamtschlafzeit (TST) der MSA-Patienten spiegelt in etwa das Ergebnis der Arbeitsgruppe von Wetter wider, der eine signifikante TST-Reduktion in seiner MSA-Gruppe beschreibt (Wetter et al. 2000). Gleichzeitig findet er jedoch keinen signifikanten Unterschied zur IPS-Gruppe. Dies könnte durch die in unserer Studie deutlich höhere Gesamtschlafzeit der IPS-Patienten (360,7 Minuten vs. 307,6 Minuten bei Wetter) begründet sein. Die geringere TST der IPS-Patienten in der Studie von Wetter und Mitarbeitern könnte mehrere Gründe haben. Einerseits weisen seine IPS-Patienten mit 5,5 Jahren (hier: 1,6 Jahre) eine längere Krankheitsdauer auf, die einen signifikant negativen Einfluss auf die bei IPS vorkommenden Schlafstörungen haben kann (Barone et al. 2009). Zusätzlich wachen die Patienten signifikant häufiger auf. Ein Grund hierfür könnte der hohe PLMS-Arousal Index von 45,7/h (hier: 2,8/h) und die, wenn auch nicht signifikant, relativ erhöhte Anzahl an obstruktiven (23,7/TST vs. 2,0/TST (hier)) und zentralen (17,0/TST vs. 4,2/TST (hier)) Schlaf-Apnoen liegen. Diese Annahmen lassen sich durch eine zweite, ebenfalls von Wetter und Mitarbeiter durchgeführte Studie unterstützen, in denen de novo IPS-Patienten ohne einen erhöhten PLMS und einer geringeren Anzahl an Aufwachepisodes eine normale TST hatten (Wetter et al. 2001).

Dahingegen ist die TST bei MSA-Patienten in der Arbeit von Freilich et al. (2010) mit einer Zeit um 380 Minuten deutlich höher – analog dem Resultat unserer Arbeit – und nicht signifikant unterschiedlich zur vergleichenden Kontrollgruppe. Ein wesentlicher Unterschied zu unserem Patientenkollektiv ist v.a. in dem bei Freilich jüngeren Patientenalter von durchschnittlich 59 Jahren zu sehen. Andere Einflussfaktoren, wie z.B. eine Medikamenteneinnahme, die Erkrankungsdauer als auch schlafbezogene Atemstörungen unterscheiden sich nicht zu unserer Arbeit (Freilich et al. 2010).

Die Anzahl an Arousals korreliert – bis auf das NREM1-Stadium und die Wachphasen – negativ mit allen Schlafstadien und besonders hoch mit der Gesamtschlafzeit (TST), so dass die erhöhte Anzahl der Arousals in der MSA-Gruppe u.a. auch zu der deutlich reduzierten TST beigetragen haben könnte (Bonnet et al. 2007).

Auf dem Hintergrund einer Vigilanz fördernden und schlafunterbrechenden Wirkung des Dopamins kann jedoch auch die dopaminerge Medikation der MSA-Patienten für eine kürzere Gesamtschlafzeit verantwortlich sein (Qu et al. 2010). Dieser Einfluss kann in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden, da wir keine unmedizierte MSA-Gruppe untersuchten.

Zusammenfassend zeigt sich in den Parametern der Schlafkontinuität zwischen den beiden Patientengruppen MSA und IPS ein tendenzieller Unterschied in der TST, der durch eine relative Reduktion in der MSA-Gruppe hervorgerufen wird. Die Abnahme der TST könnte dabei u.a. durch die Einnahme dopaminerger Medikamente als auch eine erhöhte Anzahl an Arousals bedingt sein. Der deutliche Unterschied in der Einschlaf latenz beider Gruppen kann durch zwei Ausreißerwerte auf Seiten der Patienten mit MSA erklärt werden.

Die NREM-Stadien 1 und 2 (NREM1, NREM2) zeigen in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Jedoch verbleiben MSA und RBD-Patienten deskriptiv länger im NREM1-Stadium als IPS-Patienten, die vergleichend mit den altersentsprechenden Absolutwerten im Normbereich liegen (Ohayon et al. 2004). In den vorliegenden Studien zeigen MSA-Patienten einen ebenfalls deskriptiv erhöhten NREM1-Anteil, der bei Freilich mit 32 % sogar noch weit oberhalb unseres Wertes von 12,8% liegt (Freilich et al. 2010).

Im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen ergeben sich für RBD-Patienten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, wobei der NREM1-Anteil von 12,7 % analog des Wertes bei MSA-Patienten oberhalb der Norm liegt (Ohayon et al. 2004). Die bisher durchgeführten Studien ergaben für RBD-Patienten keine Auffälligkeiten im Schlafstadium NREM1 (Postuma et al. 2010).

Der für MSA-Patienten deskriptiv größere NREM2-Anteil von 59 % gegenüber den beiden anderen Gruppen zeigt sich in den vorliegenden Studien als auch im direkten Vergleich mit IPS-Patienten nicht. Bei Wetter und Mitarbeitern lag der Wert für MSA-Patienten bei 40 % (Kontrollgruppe: 36,9%), während der prozentuale Anteil bei Freilich und Mitarbeitern bei 32% (Kontrollgruppe 40%) lag. Beide Male konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Kontrollgruppen festgestellt werden. Verglichen mit dem Wert gesunder Menschen (50-55 %) liegt der prozentuale NREM2-Anteil in unserer MSA-Kohorte nur wenig oberhalb der Norm (Freilich et al. 2010, Ohayon et al. 2004, Wetter et al. 2000).

Nicht einheitliche Ergebnisse finden sich in den bisherigen Studien über den NREM2-Anteil bei IPS-Patienten. Während die meisten Studien einen normalen NREM2-Anteil beschreiben, der sich in absoluten Zahlen unwesentlich von unserem und den für das Alter typischen Wert unterscheidet, liegt der entsprechende Wert in der Studie von Shpirer mit 73,2% deutlich oberhalb der Norm (Shpirer et al. 1988). Leider fehlen in der

Publikation von Shpirer Angaben über weitere Schlafparameter wie die Einschlaf- und REM-Latenz, so dass eine genauere Verteilung der einzelnen Schlafphasen schwierig zu beurteilen ist. Da der Anteil an NREM2 am Gesamtschlaf Gesunder positiv mit dem Alter korreliert (Ohayon et al. 2004), könnte man einerseits das höhere Alter der Stichprobe in der Arbeit von Shpirer im Vergleich zu den anderen Studien für den erhöhten Wert verantwortlich machen, andererseits könnte auch die dort erfolgte Medikation der Patienten eine Rolle spielen. Zusätzlich liegt bei den von Shpirer untersuchten Patienten eine längere Krankheitsdauer vor, die zudem neben dem höheren Alter Einfluss auf den Schlaf nehmen kann (Barone et al. 2009).

Der Anteil an NREM2 wird für Patienten mit RBD durchweg als normal beschrieben und entspricht dem in unserer Studie erhobenen Befund.

In den wenigen bisher durchgeführten Studien schwanken die Angaben über den Tiefschlaf (SWS) bei IPS-Patienten deutlich zwischen 3-22 %, wobei es zwischen den Studien sowohl Unterschiede im Alter, der Erkrankungsdauer und v.a. der Medikamenteneinnahme gab. Insbesondere die unterschiedliche Medikation in den einzelnen Studien kann die große Varianz im Tiefschlaf erklären (Happe at 2004 (mediziert), Shpirer et al. 2006 (mediziert), Placidi et al. 2008 (un-/mediziert), Wetter et al. 2000 (unmediziert), Wetter et al. 2001 (unmediziert), Yong et al. 2011 (mediziert)). In den einzig unmediziert durchgeführten Untersuchungen lag der SWS – Anteil bei 2,8 % (Wetter et al. 2000), 5,3 % (Wetter et al. 2001) und 19,1 % (Placidi et al. 2008), wobei die Patienten bei Placidi deutlich jünger waren und eine kürzere Erkrankungsdauer aufwiesen (Alter: 59,1 J. (Placidi), 65,2 J (Wetter 2000), 65,9 J. (Wetter 2001); ED: 1,1 J. (Placidi), 5,5 J. (Wetter 2000), 3,4 J. (Wetter 2001)). Aus diesen Resultaten lässt sich ableiten, dass – wie bei gesunden Menschen (Ohayon et al. 2004) – bei den von uns untersuchten Patientengruppen das Alter wie auch die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die Dauer der Tiefschlafphase haben, wodurch sich der hohe Wert an Tiefschlaf in unserem IPS-Kollektiv erklären kann.

In einer MSA und IPS direkt vergleichenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei MSA-Patienten (SWS-Anteil von 5,6 %) mit durchschnittlich 61,4 Jahren jünger waren als das IPS-Kollektiv (SWS-Anteil von 2,8%, Alter von 65,2 J.) (Wetter et al. 2000).

Der in unserer Studie ermittelte SWS-Anteil der RBD-Patienten liegt im Mittelwert ebenfalls etwas oberhalb der altersentsprechenden Norm (um 12 %, Ohayon et al. 2004) und auch über den Werten in den bisherigen Studien (Werte zwischen 3-19 %) (Fantini et al. 2011, Ferini Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Postuma et al. 2010), so dass nicht abschliessend geklärt werden kann, ob der Tiefschlaf bei RBD-Patienten definitiv verändert ist. Den direkten Vergleich zwischen allen drei Patientengruppen liefert bisher nur die vorliegende Studie, die lediglich einen deskriptiven, nicht aber signifikanten Unterschied mit den geringsten Werten für die MSA-Gruppe zeigt.

Obwohl der Tiefschlaf mit zunehmendem Alter pro Dekade zwischen 2-3 % abnimmt (Ohayon et al. 2004), ist gerade in der Studie von Ferini-Strambi, deren nicht-medizierte Patienten ein relativ hohes Durchschnittsalter haben, der SWS-Anteil mit einem Wert von ca. 19% im Vergleich zu allen anderen Studien am höchsten (Ferrini-Strambi et al. 2004).

Die drei Patientengruppen zeigen in Bezug auf den Tiefschlaf (SWS) keinen signifikanten Unterschied. Tendenziell ergibt sich für MSA-Patienten ein geringerer Anteil an SWS im Vergleich zur IPS Gruppe bzw. ein relativ erhöhter Wert für die IPS-Patienten. Der Unterschied könnte einerseits in der den SWS ggf. reduzierenden dopaminergen Medikation der MSA oder aber auf das jüngere Alter und die kürzere Erkrankungsdauer der IPS-Gruppe zurückzuführen sein.

Der Anteil an REM-Schlaf ist bei den RBD-Patienten gegenüber den anderen beiden Patientengruppen am höchsten, wobei sich jedoch – vermutlich aufgrund der grossen Streuung der Werte in dieser Gruppe – keine signifikanten Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen ergeben. Dagegen unterscheiden sich die Patienten mit MSA und IPS signifikant.

In den bisher vorliegenden Studien wurden keine signifikanten Veränderungen des REM-Schlafes für die Gruppe der MSA-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe (Freilich et al. 2010, Wetter et al. 2000) bzw. IPS-Patienten (Wetter et al. 2000) beschrieben. Die prozentualen REM-Schlafwerte waren in diesen Studien jedoch im Mittel mit 5 % (Kontrollgruppe 21 %; Freilich et al. 2010) und 9,2 % (Kontrollgruppe 12,2 %; Wetter et al. 2000) deutlich reduziert und auch deutlich niedriger als in der hier untersuchten Patientengruppe. Der in der vorliegenden Studie ermittelte Wert von 14 %

REM-Schlafanteil liegt jedoch auch noch unterhalb der Norm (19-21 %, Ohayon et al. 2004), so dass das Ergebnis dieser Studie mit einem Trend zur Reduktion die bisher vorliegenden Resultate der Reduktion des REM-Schlafs bei MSA stützt. Möglicherweise hat die geringe Patientenzahl und die grosse Streuung der Einzelresultate ein signifikantes Resultat verhindert. Die zudem etwas geringer ausgeprägte REM-Schlafreduktion in der vorliegenden Studie könnte auch hier in der unterschiedlichen Erkrankungsdauer begründet liegen, die – wie bereits oben diskutiert – bei Freilich und Mitarbeitern (2010) bei durchschnittlich 6 Jahren und bei Wetter und Mitarbeitern (2000) bei 4,1 Jahren liegt (unsere Studie: 2,2 J.). Das Alter der Patienten scheint bei MSA-Patienten hingegen keinen Zusammenhang mit dem REM-Anteil zu haben, da die MSA-Gruppe in unserer Studie mit 63,1 Jahren älter als in den beiden anderen erwähnten Studien (58 (Freilich) bzw. 61,4 (Wetter) Jahre) ist.

Für die IPS-Patienten werden zwar unterschiedliche Angaben bzgl. des REM-Anteils gemacht, doch zeigen gerade die Studien mit de novo Patienten als auch der direkte Vergleich mit MSA-Patienten keine signifikanten Veränderungen (Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2000, Wetter et al. 2001). Da der REM-Anteil mit fortschreitendem Alter etwas geringer wird (Ohayon et al. 2004), könnte ein Grund für den Unterschied zwischen unserer Studie und der Studie von Wetter die ungleiche Altersstruktur der Patienten sein. Während die MSA-Gruppen mit 61,4 Jahren (Wetter et al. 2000) und 63,1 Jahren (unsere Studie) relativ homogen sind, differieren die beiden Gruppen mit IPS um 7,2 Jahre (58 Jahre (hier) vs. 65,2 Jahre (Wetter et al. 2000)). so dass das geringere Alter der Patienten mit IPS in der vorliegenden Studie den höheren REM-Schlafanteil gegenüber der Studie von Wetter et al. (2000) erklären könnte.

Darüber hinaus könnte auch die längere Krankheitsdauer der MSA-Patienten im Vergleich zur IPS-Population mit einer möglicherweise krankheitstypischen Reduktion des REM-Schlafs verbunden sein. Insbesondere bei Patienten vom MSA-C-Subtyp, aber auch bei MSA-P-Patienten, kommt es mit fortschreitender Erkrankung und Krankheitsdauer zu degenerativen Prozessen in mesopontinen Strukturen, die u.a. auch die REM-Schlaf regulierenden pedunculopontinen Kerne (PPT) und das laterodorsale Tegment (LDT) betreffen und im Falle einer Atrophie eine REM-Reduktion zur Folge haben können (Jellinger et al. 2005, Shouse et al. 1992).

Im Gegensatz dazu degenerieren beim IPS schon im Stadium 2 nach Braak (Braak et al. 2003) u.a. der noradrenerge Ncl. coeruleus und der serotonerge Ncl. raphe dorsalis (siehe Kapitel II.2.2), deren Aktivitäten einen hemmenden Einfluss auf den REM-Schlaf

haben. So lange die cholinergen sog. „REM-On“ Kerne PPT und LDT (s.o.) nicht gestört sind, könnte die im Altersverlauf auftretende Abnahme des REM-Schlafes ausgeglichen werden und den REM-Anteil bei Patienten mit IPS für eine unbestimmte Zeit unverändert lassen.

Die erhobenen REM-Werte der RBD-Patienten unterscheiden sich aus den o.g. Gründen nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen, doch ist der REM-Anteil mit 24 % innerhalb der untersuchten Gruppen als auch im Vergleich mit den vorliegenden Studien am höchsten. Der Hauptgrund ist in einem hohen REM-Anteil von 43 % eines der Probanden zu sehen. Bei Elimination dieses Ausreißerwertes entspräche der durchschnittliche Anteil an REM-Schlaf der RBD-Gruppe mit 20,2 % der Studienlage und der altersentsprechenden Norm gesunder Menschen (Fantini et al. 2011, Ferini Strambi et al. 2004, Massicotte-Marquez et al. 2008, Ohayon et al. 2004, Postuma et al. 2010) , so dass für die RBD-Gruppe insgesamt ein nicht in der Quantität veränderter REM-Schlaf angenommen werden kann.

Die Ergebnisse bzgl. der REM-Latenz zeigen lediglich deskriptive Unterschiede zwischen den MSA-Patienten und den beiden anderen Gruppen. Für IPS-Patienten wird – insbesondere in Studien mit de novo Patienten – keine signifikante Veränderung der REM-Latenz beobachtet (Placidi et al. 2008, Wetter et al. 2001). Dahingegen findet man bei medizierten IPS-Patienten eine signifikant verlängerte REM-Latenz (Yong et al. 2006). Aufgrund der Tatsache, dass die medikamentöse Stimulation der D1/D2-Rezeptoren u.a. zu einer Verlängerung der REM-Latenz führen kann, könnten die Werte in medizierten Patientenpopulationen entsprechend verfälscht sein (Placidi et al. 2008).

Die deskriptive Verlängerung der REM-Latenz der MSA-Patienten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen könnte demnach zwei Gründe haben. Einerseits könnte die dopaminerge Medikation für diesen Unterschied mitverantwortlich sein.

Andererseits kann der REM-Schlaf bei MSA-Patienten – auf der oben beschriebenen neurophysiologischen Grundlage (Reduktion cholinerg Neurotransmission) – reduziert sein, wodurch es zu einer Verlängerung der REM-Latenz kommen kann. Hinzu kommt, dass bei einem MSA-Patienten die REM-Latenz mit 295 Minuten deutlich erhöht ist und entsprechend zu einem deutlichen Anstieg des Durchschnittwertes führt. Ohne diesen Ausreißer läge der Mittelwert mit 100,6 Minuten deutlich niedriger, er wäre jedoch immer noch oberhalb der Norm gleichaltriger Gesunder (ca. 70 Minuten) (Ohayon et al. 2004) und höher als in den anderen beiden

untersuchten Patientengruppen, so dass der Hinweis auf eine Störung des REM-Schlafs bei MSA-Patienten bestehen bleibt. Die RBD-Patienten zeigen in den vorliegenden Studien keine pathologische Veränderung der REM-Latenz.

Auch in Bezug auf die Dauer des REM-Schlafs ergeben sich für MSA und IPS signifikante Unterschiede im prozentualen REM-Anteil. Dieser ist in der MSA-Gruppe signifikant geringer. Der Unterschied könnte die bereits auf neuroanatomischer Grundlage diskutierte tatsächliche Reduktion des REM-Schlafs bei MSA-Patienten schon in einem frühen Krankheitsstadium darstellen. Er könnte aber auch - zumindest zu einem geringen Teil - durch das geringere Alter der IPS-Patienten bedingt sein.

Der Arousal-Index unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen.

Bis auf die Studie von Wetter et al. (2000) zeigt sich in den vorliegenden Studien für die IPS-Gruppe kein erhöhter Arousalindex. In der gleichen Studie wird der Arousalindex der MSA-Patienten als signifikant erhöht beschrieben (Wetter et al. 2000), während in der Studie von Freilich et al. (2010) der Arousalindex bei MSA-Patienten nur deskriptiv einen höheren Wert zeigt.

In den für RBD-Patienten vorliegenden Studien werden für diese Patientengruppe keine erhöhten Arousalindizes beschrieben (Fantini et al. 2011, Massicotte-Marquez et al. 2008). Der im Vergleich zur MSA-Gruppe deskriptiv höhere Anteil an Arousals der RBD-Patienten in unserer Studie wird v.a. durch einen Ausreißerwert erklärt, da ein RBD-Patient 478 Arousals/TST aufweist und den Mittelwert von 164/TST (ohne diesen Ausreißer) auf 198/TST nach oben verändert.

Somit weisen MSA-Patienten in unserer Studie deskriptiv die meisten Arousals auf.

Die Ursache der Arousals bei MSA-Patienten ist vielfältig. Sie könnten sich jedoch v.a. durch die in dieser Gruppe auch deskriptiv vermehrt auftretenden PLM bzw. PLMS und den damit einhergehenden Arousals (PLMS-Arousal Index) erklären lassen (s.u.). Zusätzlich könnte auch ein im Vergleich größerer Anteil an Apnoe- und Hypopnoeepisoden sowie Abfälle der Sauerstoffsättigung, in deren Folge ebenfalls mehr Arousals auftreten (Pitson et al. 1992), mit der höheren Zahl an Arousals im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen in Zusammenhang stehen (s.u.).

Periodische Beinbewegungen (PLM) und PLM im Schlaf (PLMS) werden v.a. bei de novo IPS-Patienten nicht gehäuft beobachtet (u.a. De Cock et al. 2010, Happe et al.

2004, Shpirer et al. 2006, Yong et al. 2011, Wetter et al. 2001) und entsprechen den Ergebnissen unserer Studie. Lediglich die Patienten mit MSA weisen mit 6,3 PLMS+Arousal deskriptiv einen im Gruppenmittel leicht über der Norm (PLMS-Index<5) liegenden Index-Wert auf.

Nur in einer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied der IPS-Patienten zur Kontrollgruppe, wobei die dortige Standardabweichung mit 46,7/h TST sehr hoch ist und innerhalb der Patientengruppe eine große Variation vorliegt (Wetter et al. 2000).

Im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit wird bei RBD-Patienten ein erhöhter PLMS-Index beschrieben (Fantini et al. 2011, Ferini-Strambi et al. 2004). Zwar liegen bis dato keine altersadjustierten Normwerte für PLM bzw. PLMS in gesunden Menschen vor (DGN Leitlinien 2012: RLS und PLMD), doch sind die in der Studie von Massicotte-Marquez beobachteten PLMS-Indizes im Gruppenmittel mit 35/h TST trotz der fehlenden Signifikanz oberhalb der bei Ferini-Strambi und Fantini erhobenen signifikant erhöhten Werte (28,2 bzw. 22,2/h TST) (Massicotte-Marquez et al. 2008). Für dieses negative Resultat könnten die grosse Varianz der Werte sowie die kleine Patientengruppe (nur 14 Patienten) bei Massicotte-Marquez et al. (2008) verantwortlich sein. Da in unserer Studie der PLM-Index bei drei Patienten (50 %) und der PLMS-Index bei vier Patienten (66,6 %) unter 5/h TST ist und die Werte der anderen Probanden zwischen 11-33/h TST liegen, sind die niedrigen Indizes in unserer Studie weniger auf die große Varianz zurückzuführen. Ein Hauptgrund könnte in der niedrigen Erkrankungsdauer der Patienten sowie im niedrigeren Durchschnittsalter der Patienten liegen (58 Jahre), welches z.T. um 12 Jahre unter dem Alter in den o.g. Studien liegt (69,5 Jahre bei Fantini et al. 2011, 70 Jahre bei Ferini-Strambi et al. 2004). Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass die Prävalenz der PLM und PLMS generell mit einem höheren Alter zunimmt (Pennestri et al. 2006). Abgesehen vom Altersunterschied der Patienten, könnte das Ergebnis unserer Arbeit zudem zeigen, dass bei RBD-Patienten im frühen Krankheitsstadium noch nicht zwingend eine Zunahme der PLM im Schlaf vorliegen muss, sondern sich vermutlich erst mit zunehmender Erkrankungsdauer entwickelt.

Für MSA-Patienten werden in den vorliegenden Studien mit jeweils 33,7/h TST (Wetter et al. 2000, Vetrugno et al. 2004) für die absoluten Zahlen des PLMS-Index erhöhte Werte berichtet. Diese liegen im Bereich des in dieser Studie erhobenen Wertes (27,1/h

TST), wobei der deskriptive Unterschied gegenüber den niedrigeren Werten der beiden anderen Gruppen nicht signifikant ist. Neben der geringen Fallzahl, die möglicherweise ein signifikantes Ergebnis verhinderte, kann vor dem Hintergrund, dass PLM durch die Einnahme sowohl direkter als auch indirekter (z.B. MAO-Hemmer) dopaminerger Substanzen signifikant reduziert werden (Hening et al. 2004), angenommen werden, dass ohne medikamentöse Therapie die Werte noch höher ausfallen würden und die PLMS-Indices bereits in einem frühen Krankheitsstadium der MSA-Patienten erhöht sind.

Für den Bereich der schlafbezogenen Atemstörungen zeigen sich v.a. Unterschiede zwischen MSA-Patienten und Patienten mit IPS und RBD. Im Vergleich ergeben sich für MSA-Patienten tendenziell erhöhte Werte für den AHI/RDI, stärkere Abfälle der Sauerstoffsättigung und ein tendenziell erhöhter Hypopnoeindex. Bei den Patienten mit MSA hatten in der vorliegenden Arbeit vier Patienten (66 %) einen Hypopnoeindex zwischen 6,8 – 33,7n/h und einen AHI zwischen 10,6-46,2/h sowie 5 Patienten (80 %) nächtliche Sauerstoffabfälle (18-727 Abfälle/Nacht).

In der Studie von Wetter et al. (2000) zeigte sich in der MSA-Gruppe ein AHI von 29,4/h, der sowohl im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe als auch zur IPS-Gruppe signifikant erhöht war. Zudem war der Anteil an zentralen (Wetter: 75,7/h; hier: 3,0/h) und obstruktiven Apnoen (Wetter: 44,3/h; hier: 7,3/h) ebenfalls signifikant erhöht.

Insgesamt wiesen in der vorliegenden Studie drei der sechs MSA-Patienten (= 50 %) einen AHI über 26/h auf, ein Patient einen Wert von 10,6/h (=16,6 %) und zwei einen Wert von 0/h bzw 0,2/h (Mittelwert gesamt: 20,9/h) mit durchschnittlich 277,7 Abfällen der Sauerstoffsättigung. Das bedeutet, dass bei zumindest drei der MSA-Patienten in unserer Studie eine ausgeprägte, schlafbezogene Atemstörung (SBAS) bestand, zwei der sechs Patienten aber überhaupt keine Anzeichen einer SBAS hatten.

Während die MSA-Patienten bei Wetter mit 61,4 Jahren jünger als unsere Untersuchungsgruppe war (63,1 Jahre), könnte die kürzere Dauer der Erkrankung (4,1 J. (Wetter); 2,2 J. (unsere Studie)) für die höheren Werte in der Studie von Wetter et al (2000) verantwortlich sein.

Auch für IPS wird bzgl. der SBAS kein einheitliches Bild gezeigt und eine Prävalenz für einen erhöhten AHI bis zu 54,6 % beschrieben (Noradina et al. 2010).

Jedoch wurde in der Studie von Noradina et al. (2010) – analog zu unserer Arbeit – keine gesunde Kontrollgruppe untersucht. Vergleicht man diese Daten mit der kontrollierten Studie von de Cock, zeigen sich mit 27 % (De Cock et al. 2010), bzw. 27,3 % (Noradina et al. 2010) ähnliche Prävalenzzahlen im Bereich der mittleren bis schweren schlafbezogenen Atemstörung (AHI > 15/h), wobei der Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe bei de Cock nicht signifikant war und die gesunden Probanden sogar einen deskriptiv höheren AHI aufwiesen als die IPS-Gruppe (De Cock et al. 2010). In unserer Studie hatten drei Patienten (33 %) mit IPS einen erhöhten AHI zwischen 9,2/h und 15,4/h. Der Mittelwert aller IPS-Patienten von 4,4/h lag dabei noch niedriger als der Durchschnittswert in der Studie von Wetter (2000), dessen IPS-Gruppe einen AHI von 10,8/h darstellte, der im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant war (Wetter et al. 2000).

In einer von Maria durchgeführten kontrollierten Studie (Maria et al. 2003) wurde ein im Mittel erhöhter AHI festgestellt. Jedoch handelte es sich bei den IPS-Patienten in dieser Studie um eine vorselektierte Gruppe, da die Patienten aufgrund schon subjektiver Schlafprobleme eine Polysomnographie erhielten, während unsere und auch andere Studien ein diesbezüglich unselektiertes IPS-Patientengut einbezogen (De Cock et al. 2010, Trotti et al. 2010, Yong et al. 2011).

Auch Shpirer beschreibt in seiner kontrollierten, unselektierten Studie einen signifikant erhöhten AHI (Shpirer et al. 2006). Ein Grund für den Unterschied des AHI zwischen unserer und den anderen Studien könnte das höhere Alter der Patienten bei Shpirer et al. sein, da obstruktive Schlafapnoen mit einem zunehmendem Alter öfter auftreten (Pływaczewski et al. 2008). Zwar widerspricht diese Tatsache den Ergebnissen in der Studie von Noradina, doch fehlt dort die bereits erwähnte gesunde Kontrollgruppe (Noradina et al. 2008).

Während in unserer Studie – relativ zu den beiden anderen Gruppen – keine Häufung der schlafbezogenen Atemstörungen für die RBD-Gruppe festgestellt werden kann, wird eine Prävalenz von bis zu 30 % für obstruktive Apnoen bei RBD beschrieben (Olson et al. 2000). Jedoch zeigt die einzige kontrolliert durchgeführte Studie, in der schlafbezogene Atemstörungen mittels AHI in einer RBD-Population (gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe) untersucht wurden, keine signifikante Häufung (Fantini et al. 2011). In unserer Studie hatte je ein RBD-Patient einen AHI von 6,3/h bzw. 14,3/h. Die anderen vier Patienten hatten einen AHI < 3/h.

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten, erhöhten PLMS- und AHI-Werte bei den MSA-Patienten, könnten zumindest zum Teil für die in unserer Arbeit gefundene, schlechtere Schlafqualität der MSA-Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen verantwortlich sein.

5. KORRELATION KOGNITION UND POLYSOMNOGRAPHIE

Nachdem sich in den Analysen der Variablen sowohl der kognitiven Leistungsfähigkeit wie auch des Schlaf-EEGs Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen wie auch gegenüber bekannten Vergleichswerten gesunder Probanden fanden, wurden im weiteren Verlauf der Auswertung mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Schlafs mittels korrelativer Analysen analysiert.

Hier zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Schlafkontinuität und der kognitiven Leistungsfähigkeit, die v.a. sprachliche und exekutive Funktionen betrafen, wie auch zwischen der Schlafarchitektur und der kognitiven Leistungsfähigkeit, die ein weniger einheitliches Bild ergaben.

Eine schlechtere Schlafkontinuität – bezogen auf die Einschlafzeit – ging mit einer schlechteren Leistung in sprachlichen Funktionen, speziell im Wortschatztest wie auch im Boston Naming Test (BNT) einher. Darüber hinaus korrelierten Werte des BNT positiv mit der Gesamtschlafzeit (TST).

Diese Tests, die neben ihrer Hauptfunktion eine Gemeinsamkeit in der Testung sprachlicher Funktionen haben, könnten somit in diesen Patientengruppen durch eine Störung des Ein- und Durchschlafens beeinträchtigt sein.

Eine Untersuchung von Harrison et al. (1997), in der die sprachlichen Funktionen nach einer Schlafentzugsnacht untersucht wurden, unterstützt die hier gefundenen Zusammenhänge. Es zeigte sich in dieser Arbeit eine signifikant schlechtere Sprachproduktion nach der Schlafentzugsnacht und hier insbesondere im Bereich der semantischen Kategorien, wie sie auch in den Wortflüssigkeitstests in unserer Arbeit untersucht wurden (Harrison et al. 1997).

Zudem finden sich auch Zusammenhänge zwischen der Schlafkontinuität und exekutiven Funktionen, gemessen mit dem Test „Turm von Hanoi“ (TvH). Eine verlängerte Einschlafzeit mit der Folge einer Reduktion der Gesamtschlafzeit (TST) geht mit einer signifikanten Zunahme der Züge im Test TvH und somit einer schlechteren Leistung des planerischen und konzeptionellen Denkens einher. Diese Ergebnisse ergänzen die o.g. Ergebnisse der Tests zur verbalen und formlexikalischen Wortflüssigkeit, da diese ebenfalls exekutive Teilbereiche erfassen. Somit scheinen die exekutiven Teilbereiche des divergenten und planerischen Denkens mit der Gesamtschlafzeit assoziiert zu sein. In einer der wenigen vorliegenden Studien über den Zusammenhang von exekutiven Funktionen mit dem Schlaf zeigte sich, dass eine Schlafentzugsnacht zu einer Verschlechterung der exekutiven Funktionen führt (Nilsson et al. 2005), wodurch die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützt werden.

Letztlich war auch die figurale Gedächtnisleistung im Trend mit der effektiven Schlafdauer (TST) verbunden. Patienten mit längerer Schlafzeit wiesen auch bessere Leistungen im figuralen Gedächtnis auf. Auch dieser Befund unterstützt den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtniskonsolidierung.

Zusammenfassend ist in der vorliegenden Arbeit eine schlechtere Schlafkontinuität – definiert durch eine Einschlaf- oder/und Durchschlafstörung – mit schlechteren Ergebnissen in sprachlichen und exekutiven Funktionen sowie der figuralen Gedächtnisleistung verbunden.

Da exekutive Störungen mit frontotemporalen Funktionen eng zusammenhängen, kann aus diesen Ergebnissen zudem abgeleitet werden, dass eine gestörte Schlafkontinuität zu einer Schwächung frontotemporaler Funktionen führt (Nilsson et al 2005). Diese kognitiven Leistungen sind bei Patienten mit MSA im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen stärker gestört. Gleichzeitig weisen Patienten mit MSA auch eine größere Störung der Schlafkontinuität auf. Eine Regulierung der Schlafkontinuität bereits im frühen Stadium der Erkrankung könnte somit ein Ansatz sein, um gerade diesen Patienten einer Kompensation der kognitiven Leistungsminderung zu ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der deklarativen, insbesondere der figuralen Gedächtnisleistung und dem NonREM-Schlaf (v.a. Tiefschlaf) gefunden werden. Zusätzlich findet sich die bereits erwähnte Korrelation zwischen dem figuralen deklarativen Gedächtnis und der Gesamtschlafzeit (TST). Dieser Zusammenhang wird v.a. durch eine positive Korrelation zwischen der Tiefschlafdauer und dem figuralen Gedächtnis ($r = .47$, bei einer Varianzaufklärung von $r^2 = 22\%$) bestimmt, die nach der Bonferroni Korrektur keinen signifikanten Zusammenhang mehr zeigt. Die – wenn auch nur deskriptive - Korrelation könnte jedoch den gleichen Gedächtnis-konsolidierenden Mechanismus während des Tiefschlafs, der bei Gesunden (Plihal et al. 1999, Gais et al. 2004) und Patienten mit Schizophrenie (figurale Komponente) beschrieben wurde (Göder et al. 2004), widerspiegeln.

Für die Variablen des verbalen deklarativen Gedächtnisses finden sich bei der hier untersuchten Patientenpopulation keine korrelativen Zusammenhänge.

Die fehlende Signifikanz könnte in der geringen Fallzahl, aber auch in den Erkrankungen der Patienten begründet sein. Für die Unterschiede, die sich in den Zusammenhängen zwischen dem figuralen und dem verbalen deklarativen Gedächtnis in der Assoziation mit dem Tiefschlaf finden, ergibt sich keine eindeutige Erklärung. Möglicherweise ist der Zusammenhang der verbalen Komponente zum Schlaf/Tiefschlaf bei Gesunden höher, bei Erkrankungen aus dem Bereich der Synukleinopathien jedoch der Zusammenhang der figuralen Komponente im Vergleich zur verbalen Komponente, wie sich dies auch in der Studie von Göder et al (2004) an Patienten mit Schizophrenie zeigt.

Darüber hinaus zeigen sich Korrelationen zwischen der Schlafarchitektur und Parametern der Aufmerksamkeit.

Eine Zunahme des leichten NREM-Schlafs (NREM1) ist mit einer signifikant langsameren Bearbeitung des Trail-Making-Tests-A (TMTA) verbunden. Dieser Befund weist auf eine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit bei leichtem Schlaf im untersuchten Patientenkollektiv hin.

In vielen Arbeiten, die sich bisher mit dem Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsfunktionen und Schlaf befassten, wurde gezeigt, dass Schlafentzug die Aufmerksamkeitsfunktionen und die Konzentration verschlechtert (Basner et al 2011,

Lo et al 2012). Während sich in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen den Aufmerksamkeitsfunktionen und den Schlafkontinuitätsmassen ergibt, wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schlafstadium 1 und der Verarbeitungszeit im TMT-A gefunden. Dieser Befund kann darauf hinweisen, dass nicht nur mehr oder längere Wachphasen, sondern auch ein längeres Verbleiben im leichten Schlaf mit einer schlechteren Aufmerksamkeitsleistung einhergeht. In die gleiche Richtung kann der Befund einer schlechteren Alertness bei einer verlängerten REM-Latenz weisen, falls die längere NonREM-Zeit im ersten Schlafzyklus vermehrt von Stadium 1 bestimmt ist. Eine differenzierte Betrachtung der Zusammenhänge zwischen einzelnen Schlafstadien und Parametern der Aufmerksamkeit wurde in den dem Autor bekannten Studien nicht berichtet.

Die in dieser Arbeit gefundenen, recht homogenen Zusammenhänge zwischen der Schlafkontinuität sowie den sprachlichen und exekutiven Funktionen wurden in dieser Form bisher nicht beschrieben. Diese Zusammenhänge zwischen Schlaf und kognitiven Funktionen könnten jedoch einen Ansatz für eine Stabilisierung dieser kognitiven Funktionen über eine Verbesserung und Verlängerung des Schlafs bieten.

6. LIMITATIONEN DER STUDIE

Die in der Studie erzielten Ergebnisse unterliegen mehreren Limitationen.

1. Da neun ursprünglich für die Studie geplante Patienten nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten, ist die Fallzahl in den einzelnen Patientengruppen, insbesondere der MSA und RBD-Patienten, sehr gering. Die Ergebnisse wurden nach deskriptiven, inferenzstatistischen und korrelativen Kennwerten dargestellt. Die Aussagekraft der inferenzstatistisch erzielten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie der korrelativen Zusammenhänge ist dadurch eingeschränkt. Es ist bei kleinen Fallzahlen jedoch v.a. möglich, wahre Zusammenhänge aufgrund nicht signifikanter Ergebnisse, die eben durch die kleinen Fallzahlen zustande kommen, zu übersehen, d.h. die Alternativhypothese zu verwerfen, obwohl sie richtig ist (Fehler 2. Art). Dies trifft insbesondere für nicht signifikante Korrelationen bei kleinen Fallzahlen, aber auch für inferenzstatistische Auswertungen zu. Signifikante Unterschiede und Zusammenhänge, die sich bei kleinen Fallzahlen ergeben, haben somit im Rahmen dieser Überlegungen dennoch eine gewisse Aussagekraft.

Um die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse weiter zu klären, wurden ausgehend von den erzielten Korrelationen und F-Werten die Teststärke (=Power) der einzelnen Testungen berechnet (s. Anhang), die eine Aussage darüber gibt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass das erzielte Ergebnis auch wirklich zutrifft (z.B. Power = .80 entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 80%).

Diese Berechnungen zeigen, dass einzelne der erzielten Ergebnisse (z.B. Korrelationskoeffizient von $r=.70$ bei $n=21$) Teststärken von .51 bis .84 ergaben. Die Teststärken, die für die signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich errechnet wurden, ergaben bis auf die Variablen „Einschlaflatenz“, „Zahlenfolge rückwärts“ und „REM-Schlaf“ Power-Werte zwischen .46 und .65. Allgemein werden Teststärken von .7 bis .8 angestrebt. Die Resultate unserer Studie liegen für die signifikanten Korrelationen somit unter, meist aber in der Nähe der allgemein angestrebten Teststärken. Die statistische Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist somit eingeschränkt, so dass eine vorsichtige Interpretation erfolgen muss.

2. Bei den korrelativen Berechnungen mussten Mehrfachtestungen vorgenommen werden, da jeweils eine Variable eines kognitiven Bereichs mit 7 Variablen des Schlafbereichs korreliert wurden, um Zusammenhänge mit der Schlafkontinuität und der Schlafarchitektur aufzudecken. Dadurch ergibt sich – aufgrund der Wahrscheinlichkeit, dass bei einem alpha-Niveau von .05 bei 100 durchgeführten Tests 5 per Zufall signifikant werden, obwohl eigentlich kein Zusammenhang besteht – die Möglichkeit die Alternativhypothese anzunehmen, obwohl die Nullhypothese richtig ist (Fehler 1. Art).

Eine Möglichkeit diesen Fehler zu korrigieren stellt die Korrektur des alpha-Niveaus nach Bonferroni dar. Diese Kontrolle der multiplen Testung nach Bonferroni wurde für die korrelativen Analysen durchgeführt. Durch diese Korrektur sind einige der ohne Bonferroni Korrektur erhobenen signifikanten Zusammenhänge nicht mehr signifikant, andere bleiben bestehen.

Abgesehen von den nach Bonferroni-Korrektur weiterhin bestehenden signifikanten Zusammenhängen, werden die nach erfolgter Korrektur nur noch tendenziell oder nicht mehr bestehenden Zusammenhänge ebenfalls genannt. Sie sind als explorative Resultate und nicht als konfirmative Zusammenhänge und somit als Hypothesen generierend zu betrachten.

3. Es wurde in die vorliegende Studie keine vergleichende Kontrollgruppe integriert, da das primäre Augenmerk der Studie auf den Unterschieden zwischen den ausgewählten drei Patientengruppen (RBD, IPS, MSA) in den Variablen der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie des Schlaf-EEGs lag. Für die kognitive Leistungsfähigkeit und die polysomnographischen Parameter liegen ausreichend Vergleichsdaten hinsichtlich altersentsprechenden Normstichproben vor, so dass deutlich pathologische Resultate in einer, zwei oder allen drei Patientengruppen im Vergleich zur Norm identifiziert werden können.
4. Die explorative Anwendung von Korrelationsanalysen zwischen den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Schlafs stellen – wie unter Punkt 1 und 2 bereits angemerkt – lediglich explorativ gewonnene Hinweise auf Zusammenhänge dar, die zu einem kleinen Teil durch bereits vorliegende Ergebnisse früherer Studien bestätigt werden und in zukünftigen Studien weiter verfolgt werden müssen. Um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Bereichen der Kognition und des Schlafs herauszubekommen, wären experimentelle Interventionsstudien notwendig,

die mit den Patienten dieser Krankheitsgruppen jedoch nur schwer durchzuführen sind. Aufgrund der geringen Fallzahl in den Patientengruppen IPS und MSA konnten innerhalb dieser Patientengruppen auch keine Korrelationsanalysen zum Zusammenhang zwischen den Bereichen Schlaf-EEG und kognitive Leistungsfähigkeit durchgeführt werden.

5. Eine weitere Limitation der Studie liegt in der Interpretation der angewendeten kognitiven Testverfahren. Die Durchführung der Gedächtnistestung erfolgte mit Hilfe der CERAD-Testbatterie sowie zusätzlichen, in der klinischen Gedächtnistestung und -forschung häufig benutzten Testverfahren. Die einzelnen Tests sind für die Beurteilung bestimmter kognitiver Leistungen bzw. Merkmale konzipiert und zeigen diesbezüglich eine hohe Validität. Die Durchsicht der vorliegenden Studien zeigte jedoch, dass gleiche Tests zum Teil zur Messung unterschiedlicher kognitiver Merkmale herangezogen worden sind. So verwendeten Chang und Kawai (Chang et al. 2009, Kawai et al. 2008) den Test der semantischen Wortflüssigkeit ausschließlich zur Beurteilung der Sprachfunktion, während der gleiche Test von Pillon (Pillon et al. 1995) als allgemein exekutiver Test, bei Hartikainen (Hartikainen et al. 1993) als Test zur Untersuchung des semantischen Gedächtnisses herangezogen wurde. Letztendlich besteht für den Test der Wortflüssigkeit (WF) eine gute Validität bezüglich exekutiver Fähigkeiten (Monsch 1997), doch wird neben einem Rückgriff auf das semantische Gedächtnis auch die Sprachproduktion benötigt.

Ein weiteres Beispiel für die Verwendung gleicher Tests zur Evaluation unterschiedlicher kognitiver Funktionen ist der Test „Zahlenspanne vorwärts“ bzw. „Zahlenspanne rückwärts“. Kawai (Kawai et al. 2008) nutzt den Test, der das verbale Kurzzeitgedächtnis („Zahlenspanne vorwärts“) bzw. das verbale Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“) untersucht, zur Messung der Aufmerksamkeit. Die Aufmerksamkeit ist jedoch eine Grundfunktion aller Tests und führt bei einer Verminderung in der Regel auch zu einem schlechteren Resultat in entsprechenden weiteren Tests.

Eine weitere Problematik der Testung kognitiver Parameter im Hinblick auf die Interpretation ist die Messung gleicher kognitiver Domänen mit unterschiedlichen Tests. So werden von Pillon (Pillon et al. 1995) zwei unterschiedliche Tests zur Erfassung des verbal-episodischen Gedächtnisses benutzt. Während die MSA-P-

Patienten im California Verbal Learning Test (CVLT) eine normale Leistung zeigten, wiesen sie beim Grober & Buschke Test im verzögert freien Abruf, nicht aber im totalen Erinnerungsvermögen und der Widererkennung eine schlechtere Leistung auf. Eine genaue Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten fällt aufgrund der unterschiedlichen Aufgabenstellungen schwer. Beim CVLT werden – wie in der CERAD-Testung – Wortlisten verbal präsentiert und im Verlauf mehrmals abgefragt. Dabei wird neben der absoluten Lernmenge v.a. auch die Lernstrategie (Zuordnung der Lernitems zu einer semantischen Gruppe) untersucht. Im Grober & Buschke Test (Grober 2009) werden einem Probanden die zu lernenden Begriffe visuell auf Karten präsentiert. Der unmittelbare Abruf erfolgt durch Nennung der semantischen Kategorie (z.B. Frucht), woraufhin der Proband die Karte mit dem Begriff zeigt (z.B. Apfel).

6. Die Interpretation der Ergebnisse hätte durch eine Unterscheidung der MSA-Patienten in MSA-C und MSA-P sicherlich gewonnen, da es in der Literatur (wenn auch wenige) Hinweise für Unterschiede zwischen beiden Subgruppen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit gibt (Anmerkung: hinsichtlich des Schlaf-EEGs liegen keine Ergebnisse vor). Die Aussagen zu den MSA-Patienten hätten aufgrund der kleinen Fallzahl (n=6) bei Einschluss dieser Unterteilung jedoch nur noch anhand des Einzelfalls getroffen werden können. Gerade auch aufgrund der explorativen Ergebnisse unserer Studie sollte diese Unterteilung in zukünftigen Studien an größeren Fallzahlen berücksichtigt werden.
7. Die Patienten der MSA-Gruppe waren – im Gegensatz zu den unmedizierten Patienten der anderen beiden Patientengruppen – alle mit einer dopaminerg wirksamen Substanz mediziert. Wie bereits oben diskutiert, können die Ergebnisse der MSA-Gruppe somit zumindest zum Teil durch die Medikation beeinflusst sein und nicht auf das Krankheitsbild zurückgeführt werden. Dies gilt vor allem für die kognitiven Variablen (s. Kapitel V.3), aber auch für die polysomnographischen Ergebnisse (s. Kapitel V.4).
8. Eines der Ziele der Studie war es, die Patienten der drei Krankheitsentitäten in einem sehr frühen Krankheitsstadium in Bezug auf die zwei untersuchten Bereiche Schlaf und Kognition zu erfassen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Erkrankung können einzelne, z.T. vom Patienten lange Zeit fehlinterpretierte Symptome oder solche, die der Patient nicht für abklärungsbedürftig hält, für einige

Zeit und ggf. über Monate bzw. Jahre bereits vorliegen. Als Beispiel lässt sich das Symptom der Hyposmie bei Morbus Parkinson heranziehen. Die Mehrzahl der Patienten (und der Angehörigen) wird dieses Symptom nicht unbedingt als Vorbote einer motorischen Bewegungsstörung sehen bzw. es damit in Verbindung bringen, so dass evtl. erst das Auftreten weiterer, das Leben beeinträchtigender Beschwerden zur Diagnose eines IPS führen wird. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose muss daher nicht unbedingt auf ein sehr frühes Erkrankungsstadium hinweisen.

Aus diesem Grund ist die Angabe der Erkrankungsdauer mit einem gewissen Vorbehalt zu betrachten. Dies trifft jedoch auf alle bisher vorliegenden Studien zu. Zudem wurde bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten exakt darauf geachtet, dass anamnestisch das Erstauftreten der Symptome möglichst genau erfasst und in engem Zusammenhang mit der klinischen Erstdiagnostik an der Spezialeinheit für Bewegungsstörungen der Klinik für Neurologie der Universität Marburg steht.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verschiedenen Limitationen unterliegt, die z.T. bereits in die Diskussion der jeweils speziellen Einzelergebnisse einfließen und hier nochmals zusammengefasst dargestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die erstmals Patienten mit IPS, RBD und MSA in einem sehr frühen Krankheitsstadium in den beiden Bereichen Kognition und Polysomnographie untersuchte, sind somit im Wesentlichen als explorativ im Sinne einer Hypothesengenerierung anzusehen, die die Grundlage für weitere Arbeiten mit größeren Patientenzahlen und wenn möglich einer Verlaufserfassung sein soll.

7. KLINISCHE RELEVANZ UND AUSBLICK

Die in dieser Studie untersuchten Bereiche Schlaf und Kognition stellen zwar nicht die Kernsymptomatik der Krankheitsgruppen dar. Sie sind aber wichtige Bereiche, die für die Alltagsfunktionalität und das Wohlbefinden der Patienten notwendig sind. Wie sich aus den Befunden zum Zusammenhang zwischen Schlaf-EEG-Parametern und kognitiver Leistung bei den untersuchten Patientengruppen ergibt, ist es wichtig sowohl Schlaf- wie auch kognitive Störungen bei diesen Patienten gut zu charakterisieren und

soweit möglich diese Patienten diesbezüglich einer adäquaten zusätzlichen Therapie zur Behandlung ihrer Grunderkrankung zu zuführen. Diese Absicht kann für den Bereich der Schlafstörungen vielversprechender sein, da hierfür verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen vorliegen. Für den Bereich der kognitiven Störungen, die bei diesen Patientengruppen im Rahmen der neurodegenerativen Grundlage der zu den Synucleinopathien gehörenden Krankheitsbildern ggf. in der Ausbildung einer Demenz mündet, ist eine kurative Therapie nicht möglich. Sie können aber – soweit es sich um funktionelle, z.B. mit der Schlafstörung zusammenhängende Störungen handelt – therapeutisch durchaus positiv beeinflussbar sein. Die Kenntnis, dass kognitive Defizite im Verlauf der Krankheitsentwicklung auftreten können, sowie deren möglichst frühe Feststellung und Charakterisierung, die determiniert, was der Patient kognitiv und damit im Alltag noch zu leisten vermag, ist somit von großer Bedeutung.

Der in Studien an Gesunden gewonnene Zusammenhang zwischen Schlaf und kognitiver Leistungsfähigkeit, der sich z.T. in unserer Studie explorativ auch bei den hier untersuchten Patientengruppen findet, bietet jedoch eine Möglichkeit über die Regulierung der Schlafstörungen eine (jeweils durch die Grunderkrankung gegebene eingeschränkte) kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern, insbesondere bezüglich Aufmerksamkeit und Vigilanz, aber auch der Gedächtnisfunktionen.

Neben diesen praktischen und im klinischen Alltag relevanten Aspekten, könnte das frühe Auftreten von Schlaf- und/oder kognitiven Störungen bei RBD möglicherweise einen Indikator für eine spätere Entwicklung eines IPS oder einer MSA oder auch bei bereits entwickelndem IPS für das spätere Auftreten einer Demenz darstellen. Offen bleibt nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie, ob die hier gefundenen Zusammenhänge zwischen Schlaf und kognitiven Funktionen bei allen drei Erkrankungen in gleicher Form vorliegen oder nur für einzelne Erkrankungen gelten. Aufgrund der zu geringen Fallzahl und des Charakters der Studie (Querschnittsvergleich), kann die vorliegende Arbeit hier nur anregende Hinweise und Impulse geben, insbesondere um die offenen Fragen im Längsschnittverlauf mittels der hier z.T. angewendeten spezifischen Methoden zur Erfassung von Schlaf- und kognitiven Störungen zu untersuchen. Die Früherkennung oder die Detektion eines (oder mehrerer) Parameter zur Prävention anhand der einfach zu erhebenden Parameter der beiden untersuchten Bereiche (Schlaf und Kognition) könnte für die Therapie und damit auch für die Patienten mit diesen Erkrankungen in Zukunft sehr hilfreich sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Krankheiten idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Multisystematrophie (MSA) und die REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) werden neben ihrer pathognomonischen Symptomatik von Schlaf- und Gedächtnisstörungen begleitet.

Die RBD ist dabei einerseits als isolierte Erkrankung mit vorwiegender Symptomatik im Bereich des Schlafverhaltens zu sehen. Darüber hinaus wird sie einerseits als Vorstufe eines sich später entwickelnden IPS oder einer MSA angesehen, andererseits kann sie auch einen Teil der Symptomatik der beiden Erkrankungen ausmachen (s. Kap. II.3.2.2 und II.3.3.2).

Polysomnographische Daten zeigen bei allen Patientengruppen eine Störung der Schlafkontinuität (IPS und MSA > RBD), wie auch das Auftreten von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS). Dazu wird für MSA-Patienten eine Reduktion des REM-Schlafs beschrieben. Aufgrund der wenigen vorliegenden Studien sind die Befunde zu Schlafarchitekturstörungen bei den Erkrankungen IPS und RBD nicht eindeutig.

Kognitive Störungen in Form von exekutiven Störungen werden v.a. für MSA und IPS berichtet, weniger aber für RBD. Bei Patienten mit IPS werden zudem Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und des deklarativen Gedächtnisses beschrieben, bei MSA-Patienten Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsfunktionen, nicht aber des deklarativen Gedächtnisses und der Visuokonstruktion. Für diese beiden Bereiche (Visuokonstruktion und deklaratives Gedächtnis) liegen jedoch Befunde vor, die eine Störung bei RBD-Patienten beschreiben, jedoch geringere Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsfunktionen.

Diese Befunde liefern Hinweise darauf, dass sich die drei Krankheitsgruppen anhand einiger Charakteristika des Schlafs und der Kognition unterscheiden.

Eine Problematik der bisher vorliegenden Befunde ist, dass die Untersuchungen meist an relativ kleinen Patientengruppen mit bereits längerer (in den Studien unterschiedlicher) Erkrankungsdauer vorgenommen wurden und entweder eine Patientengruppe mit gesunden Kontrollpersonen oder mit einer anderen, nicht aber gleichzeitig alle drei Patientengruppen in einem Studiendesign verglichen wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, den Schlaf mittels Polysomnographie wie auch das kognitive Leistungsprofil mit einer umfassenden und strikt kontrollierten neuropsychologischen Abklärung bei diesen drei Patientengruppen im Rahmen einer Studie zu vergleichen. Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien wurde versucht, Patienten der drei Krankheitsgruppen, IPS, MSA und RBD in einem sehr frühen Krankheitsverlauf, d.h. bereits kurz nach der Diagnosestellung zu erfassen. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen, ob zwischen den Parametern des Schlaf-EEGs und der detailliert erhobenen kognitiven Leistungsfähigkeit bei diesen Patientengruppen – analog zu den Ergebnissen gesunder Probanden und depressiver Patienten – ein Zusammenhang besteht.

Im Rahmen des Gruppenvergleichs ergab die - entsprechend der ersten Fragestellung (Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit) der Studie - durchgeführte Analyse (ANOVA, Kruskal-Wallis Test), dass sich die Patientengruppen in einzelnen Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit unterscheiden, wobei sich v.a. ein Unterschied zwischen Patienten mit MSA sowie Patienten mit IPS und RBD zeigt. Die Unterschiede betreffen v.a. die deklarative Gedächtnisleistung und die exekutiven Funktionen. Diskrete Unterschiede finden sich auch zwischen Patienten mit IPS und RBD (v.a. „Zahlenfolge rückwärts“ sowie „tonische und phasische Aufmerksamkeit“). Diese Befunde deuten darauf hin, dass im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen sichtbar werden. Weitere Unterschiede zwischen IPS und RBD, die in anderen Studien mit z.T. deutlich längeren Erkrankungsauern berichtet wurden, konnten bei den hier erhobenen Daten nicht beobachtet werden. Dies deutet daraufhin, dass sich Unterschiede in kognitiven Variablen zwischen IPS und RBD vermutlich erst mit zunehmender Erkrankungsdauer ergeben und damit eine Verlaufssensitivität zeigen könnten.

Auch für die zweite Fragestellung bezüglich der Parameter der Polysomnographie konnten Unterschiede erhoben werden, die auch hier v.a. Unterschiede zwischen Patienten mit MSA auf der einen und Patienten mit IPS und RBD auf der anderen Seite zeigen. Dies betrifft insbesondere die Variablen der Schlafkontinuität, den REM-Schlaf sowie einzelne Parameter der schlafbezogenen Atemstörungen.

Letztlich konnten auch Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen der Polysomnographie und Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit gefunden werden, die v.a. einen relativ homogenen Zusammenhang zwischen Schlafkontinuität und sprachlichen wie auch exekutiven Funktionen aufweisen. Zudem zeigten sich auch Korrelationen zwischen Parametern des NREM-, aber auch des REM-Schlafs und einzelnen Parametern der kognitiven Leistungsmessung. So ergaben sich positive Korrelation zwischen der Leistung in den exekutiven Funktionen und dem NREM1-Schlaf sowie der REM-Latenz mit der tonischen Aufmerksamkeit. Der in der Literatur gesehene Zusammenhang zwischen der deklarativen Gedächtnisleistung und dem NREM-Schlaf konnte in unserer Studie – wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Fallzahlen – nicht dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung der Limitationen dieser Arbeit, wie z.B. die geringe Gruppengröße und der Tatsache, dass es sich um eine Querschnitts- und keine Längsschnittuntersuchung handelt, liefert die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse über das Auftreten von Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Schlafs bei diesen Patientengruppen. Dabei zeigen einzelne Parameter auch Zusammenhänge zwischen den beiden Bereichen, wodurch sich die Möglichkeit ergeben könnte, durch die Regulierung der Schlafstörung die kognitive Leistungsfähigkeit wie auch das damit zusammenhängende Gesamtbefinden zu stabilisieren, ggf. sogar zu verbessern.

Inwieweit die in dieser Arbeit bereits zu einem frühen Zeitpunkt der jeweiligen Erkrankung gefundenen Unterschiede zwischen den Patientengruppen prädiktiv für den Verlauf der drei Erkrankungen, insbesondere das Auftreten einer demenziellen Symptomatik, ggf. einer Lewy Körper-Demenz sind, muss im Rahmen von Langzeitstudien untersucht werden.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

A

Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004 Dec; 61(12): 1906-11.

Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Nov 15; 24(15): 2175-86.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456–462.

Albin, R.L., Koeppe R.A., Chervin, R.D. et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2000; 55; 1410.

Allen RP. Take afternoon naps to improve perceptual learning. *Sleep Med.* 2003 Nov; 4(6): 589-90.

American Academy of Sleep Medicine (2005). International classification of sleep disorders, 2nd ed.:Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.

American Academy of Sleep Medicine (2007). International classification of sleep disorders, 2nd ed.:Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.

American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force. *Sleep* 1992; 15: 173-84.

Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, Derenne JP, Agid Y. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep.* 2005 Mar; 28(3):349-54.

Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery EB Jr. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Dec; 18(12): 1115-20.

B

Bak TH, Caine D, Hearn VC, Hodges JR. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Apr; 77(4): 454-6.

Balas M, , Giladi N, Gurevich T. Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *J Neural Transm.* 2010 Mar; 117(3): 369-75.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Mecco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Aug 15; 24(11): 1641-9.

Basner M¹, Mollicone D, Dinges DF. Validity and Sensitivity of a Brief Psychomotor Vigilance Test (PVT-B) to Total and Partial Sleep Deprivation. *Acta Astronaut.* 2011 Dec 1;69(11-12):949-959.

Battaglia FP, Sutherland GR, McNaughton BL. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical "up-state" transitions. *Learn Mem.* 2004 Nov-Dec; 11(6): 697-704.

Bayley PJ, Squire LR. Failure to acquire new semantic knowledge in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus.* 2005; 15(2):273-80.

Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and neurodegenerative diseases. *Semin Neurol.* 2005 Mar; 25(1):39-51.

Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JI, Spokes EG. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Jul; 55(7): 566-71.

Boeve, B.F. et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov. Disorder* 2001 Jul; 16(4): 622-630.

Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, Schmeichel AM, Smith GE, Petersen RC, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Knopman DS, Schenck CH, Mahowald MW. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology.* 2003 Jul 8; 61(1):40-5.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004 Sep; 17(3): 146-57.

Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan; 1184:15-54.

Bondi MW, Kaszniak AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 339-58.

Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A. I., Jansen Steur E. N. H., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: S. 197 -210.

Bürk K, Daum I, Rüb U. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord.* 2006 Jun; 21(6): 772-6.

Buzsáki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res.* 1998;7 Suppl 1:17-23.

C

Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention and working memory are disproportional impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 157-64.

Chang CC, Chang YY, Chang WN, Lee YC, Wang YL, Lui CC, Huang CW, Liu WL. Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration. *Eur J Neurol.* 2009 Oct; 16(10):1144-50.

Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010 Aug 10; 75(6): 494-9.

Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, Simoni L, Marconi R. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol.* 2010 Jan; 257(1): 5-14.

Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol.* 1993 Nov; 34(5): 710-4.

Cools R, Miyakawa A, Sheridan M, D'Esposito M. Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain.* 2010 Jan;133(Pt 1):225-33.

Cooper JA, Sagar HJ, Sullivan EV. Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: effects of disease chronicity and medication. *Neuropsychologia.* 1993 Sep; 31(9): 933-49.

Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tové MJ. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004 Apr; 19(4): 371-7.

Cox S, Risse G, Hawkins J, Schenck CH, Mahowald M. Neuropsychological data in 34 patients with REM sleep behaviour disorder (RBD). *Sleep Res* 1990; 19: 206.

D

Davidson JR, Moldofsky H, Lue FA. Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness. *J Psychiatry Neurosci.* 1991 Jul; 16(2): 96-102.

De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz A, Roze E, Willer JC, Derenne JP, Agid Y, Arnulf I. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2): 450-6.

De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 May; 4(5):254-66.

De Cock VC, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, Similowski T, Arnulf I. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med*. 2010 Mar; 11(3):247-52.

Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*. 2008 Jun; 31(6): 777-94.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN 2012: Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie. Abrufbar unter: <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2346-11-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html?q=parkinson> [letzter Zugriff am 30.07.2014]

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN 2012: Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). Abrufbar unter: <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2386-11-06-2012-restless-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd.html?q=rls> [letzter Zugriff am 25.12.2013]

Dickson DW. Tau and synuclein and their role in neuropathology. *Brain Pathol*. 1999 Oct; 9(4):657-61.

Dresler M, Kluge M, Pawlowski M, Schüssler P, Steiger A, Genzel L. A double dissociation of memory impairments in major depression. *J Psychiatr Res*. 2011 Dec;45(12):1593-9.

E

Brenner M, Stober T, Schimrigk K. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol*. 1988 Jan; 235(3):177-9.

F

Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, Ferini-Strambi L. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2011 May 1; 34(5): 619-25.

Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*. 2004 Jan 13; 62(1):41-5.

Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Kokmen E, Petersen RC, Ivnik RJ. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology*. 1999 Mar 23; 52(5): 951-7.

Fetoni V, Soliveri P, Monza D, Testa D, Girotti F. Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: response to levodopa therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Apr; 66(4): 541-4.

Fischer P, Krenn Y. Diagnose und Therapie der sogenannten Lewy-Körperchen-Demenz. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2006; 7 (1), 32-42pp. 32-42.

Flabeau O, Meissner WG, Tison F. Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Jul; 3(4):249-63.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198

Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004 Mar; 127(Pt 3): 550-60.

Freilich S, Goff EA, Malaweera AS, Twigg GL, Simonds AK, Mathias CJ, Morrell MJ. Sleep architecture and attenuated heart rate response to arousal from sleep in patients with autonomic failure. *Sleep Med*. 2010 Jan; 11(1): 87-92.

·
Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun; 130(Pt 6):1577-85.

G

Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. and Born, J. 2000. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci*. 3: 1335-1339.

Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*. 2002 Aug 1;22(15):6830-4.

Gais S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 17; 101(7): 2140-4.

Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585-9.

Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009 Jul; 66(1): 39-47.

Ghorayeb I, Yekhle F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun; 72(6):798-800.

Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1567-72.

Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology*. 2011 Nov 9. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP.

Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol*. 2006 Jul; 63(7): 978-81.

Göder R (1), Fritzer G, Hinze-Selch D, Huchzermeier C, Koch JM, Seeck-Hirschner M, Aldenhoff JB. Sleep in major depression: relation to memory performance and outcome after interpersonal psychotherapy. *Neuropsychobiology*. 2007; 55(1):36-42.

Göder R (2), Scharffetter F, Aldenhoff JB, Fritzer G. Visual declarative memory is associated with non-rapid eye movement sleep and sleep cycles in patients with chronic non-restorative sleep. *Sleep Med*. 2007 Aug;8(5):503-8.

Graceffa AM, Carlesimo GA, Peppe A, Caltagirone C. Verbal working memory deficit in Parkinson's disease subjects. *Eur Neurol*. 1999; 42(2): 90-4.

Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969 Feb; 32(1): 28-34.

Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):61-71.

Guerreiro TM, Nishikawa DR, Ferreira LC, Melo HA, Prado RC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: clinical characteristics and biochemical correlations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Dec;68(6):869-72.

H

Happe, S. et al. Sleep microstructure and neurodegeneration as measured by [¹²³I]β-CIT SPECT in treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2004 251:1465-1471.

Hartikainen P, Helkala EL, Soininen H, Riekkinen P Sr. Cognitive and memory deficits in untreated Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis patients: a comparative study. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993; 6(2): 127-37.

Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiatti DL, Silber MH; Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep

Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):560-83.

Hilger E, Kaspar S. Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2002; 3 (4); S.19.

Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug; 84(16): 5976-80.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42.

Holland PC. Disconnection of the amygdala central nucleus and the substantia innominata/nucleus basalis magnocellularis disrupts performance in a sustained attention task. *Behav Neurosci*. 2007 Feb; 121(1):80-9.

Hornung OP, Regen F, Warnstedt C, Anghelescu I, Danker-Hopfe H, Heuser I, Lammers CH. Declarative and procedural memory consolidation during sleep in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2008 Jul;42(8):653-8. V

I

Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005 Jul 26; 65(2): 247-52.

J

Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK. Grading of neuropathology in multiple system atrophy: proposal for a novel scale. *Mov Disord*. 2005 Aug; 20 Suppl 12: S29-36.

Jenkins, J.C. & Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology*, 35, 605-612

Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*. 2007 Jan; 10(1): 100-7.

K

Kao AW, Racine CA, Quitania LC, Kramer JH, Christine CW, Miller BL. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Oct-Dec; 23(4): 365-70.

Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*. 1994 Jul 29;265(5172):679-82.

Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008 Apr 15; 70(16 Pt 2): 1390-6.

Kertesz A, Jesso S, Harciarek M, Blair M, McMonagle P. What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Arch Neurol*. 2010 Apr; 67(4):483-9.

Körner Y, Meindorfner C, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Haja D, Cassel W, Oertel WH, Krüger HP. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Nov;19(11):1298-305.

Kopelman MD. Disorders of memory. *Brain*. 2002 Oct; 125(Pt 10):2152-90. Review.

Krishnan S, Mathuranath PS, Sarma S, Kishore A. Neuropsychological functions in progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neurol India*. 2006 Sep;54(3):268-72.

Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord*. 2011 Sep; 26(11): 2110-3.

Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002 Jul;17(4):775-81.

Kundermann B, Thum A, Rocamora R, Haag A, Krieg JC, Hemmeter U. Comparison of polysomnographic variables and their relationship to cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res*. 2011 Dec; 45(12):1585-92.

L

Lange KW, Tucha O, Alders GL, Preier M, Csoti I, Merz B, Mark G, Herting B, Fornadi F, Reichmann H, Vieregge P, Reiners K, Becker G, Naumann M. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm*. 2003 Sep; 110(9): 983-95.

Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1983 Jun; 106 (Pt 2): 257-70.

Lehrl, S. (1995). Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-A. Erlangen: perimed-Fachbuch-Verl.-Ges.

Lo JC¹, Groeger JA, Santhi N, Arbon EL, Lazar AS, Hasan S, von Schantz M, Archer SN, Dijk DJ. Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS One*. 2012;7(9).

Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2003, Vol. 25, No. 1, pp. 94–109

Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006 Jun 1; 441(7093): 589-94.

Luppi PH, Peyron C, Fort P. Role of MCH neurons in paradoxical (REM) sleep control. *Sleep*. 2013 Dec 1; 36(12):1775-6.

M

De Maertelaer V, Hoffman G, Lemaire M, Mendlewicz J. Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep*. 1987 Oct; 10(5):443-51.

Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Feb; 64(2): 178-83.

Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*. 2000 Sep;9(3):207-31.

Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, Nikolaos SM. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med*. 2003 Oct; 97(10):1151-7.

Marinelli L, Crupi D, Di Rocco A, Bove M, Eidelberg D, Abbruzzese G, Ghilardi MF. Learning and consolidation of visuo-motor adaptation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jan; 15(1): 6-11.

Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB, Carrier J, Montplaisir J. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2008 Apr 8; 70(15): 1250-7.

Moe KE, Vitiello MV, Larsen LH, Prinz PN. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *J Sleep Res*. 1995 Mar;4(1):15-20.

Monsch, A.U., Thalmann, B., Bernasconi, F., Berres, M., Schneitter, M., Ermini-Fünfschilling, D., Spiegel, R. & Stähelin, H.B. (1997). CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Battery - deutsche Fassung. Basel: Geriatriische Universitätsklinik.

Mottaghy FM, Willmes K, Horwitz B, Müller HW, Krause BJ, Sturm W. Systems level modeling of a neuronal network subserving intrinsic alertness. *Neuroimage*. 2006 Jan 1; 29(1):225-33.

N

Nandi D, Jenkinson N, Stein J, Aziz T. The pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease: primate studies. *Br J Neurosurg.* 2008; 22 Suppl 1: S4-8.

Nilsson Jens P., Marie Söderström, Andreas U. Karlsson, Mats Lekander, Torbjörn Akerstedt, Nina Erixon Lindroth and John Axelsson. Less effective executive functioning after one night's sleep Deprivation. *J. Sleep Res.* (2005) 14, 1–6.

Nissen C, Power AE, Nofzinger EA, Feige B, Voderholzer U, Kloepfer C, Waldheim B, Radosa MP, Berger M, Riemann D. M1 muscarinic acetylcholine receptor agonism alters sleep without affecting memory consolidation. *J Cogn Neurosci.* 2006 Nov; 18(11):1799-807.

Noradina AT, Karim NA, Hamidon BB, Norlinah I, Raymond AA. Sleep-disordered breathing in patients with Parkinson's disease. *Singapore Med J.* 2010 Jan;51(1):60-4.

O

Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004 Nov 1;27(7):1255-73.

Oertel WH, Depboylu C, Krenzer M, Vadasz D, Ries V, Sixel-Döring F, Mayer G. [REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of α -synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy]. *Nervenarzt.* 2014 Jan;85(1):19-25. doi: 10.1007/s00115-013-3891-8.

Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000 Feb;123 (Pt 2):331-9.

P

Palazzini E, Soliveri P, Filippini G, Fetoni V, Zappacosta B, Scigliano G, Monza D, Caraceni T, Girotti F. Progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1995 Aug; 242(8): 535-40.

Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep.* 2006 Sep; 29(9): 1183-7.

Pillon B, Gouider-Khouja N, Deweer B, Vidailhet M, Malapani C, Dubois B, Agid Y. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Feb; 58(2): 174-9.

Pirtosek Z, Jahanshahi M, Barrett G, Lees AJ. Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes: an event-related potential study. *Ann Neurol.* 2001 Nov; 50(5): 567-73.

Placidi F, Izzi F, Romigi A, Stanzione P, Marciani MG, Brusa L, Sperli F, Galati S, Pasqualetti P, Pierantozzi M. Sleep-wake cycle and effects of cabergoline monotherapy in de novo Parkinson's disease patients. An ambulatory polysomnographic study. *J Neurol.* 2008 Jul; 255(7): 1032-7.

Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology.* 1997 Apr; 48(4):1094-7.

Plazzi G, Cortelli P, Montagna P, De Monte A, Corsini R, Contin M, Provini F, Pierangeli G, Lugaresi E. REM sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 May; 64(5): 683-5.

Plihal, W. and Born, J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.* 9: 534-547.

Plihal W (1), Born, J. 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36: 571-582

Plihal W (2), Pietrowsky R, Born J. Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology.* 1999 Apr; 24(3):313-31.

Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res.* 2008 Mar;17(1):73-81.

Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1997 Oct; 35(10): 1413-22.

Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Jan 19; 74(3): 239-44.

Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 2011 May; 69(5):811-8.

Prinz, P. et al. Sleep, EEG and mental function in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982; 3:361-370.

Psytest.net/index.php?page=Alertness&hl=de DE [letzter Zugriff am 01.02.2010]

Psytest.net/index.php?page=Go-Nogo&hl=de DE [letzter Zugriff am 01.02.2010]

Q

Qu WM, Xu XH, Yan MM, Wang YQ, Urade Y, Huang ZL. Essential role of dopamine D2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice. *J Neurosci*. 2010 Mar 24; 30(12): 4382-9.

R

Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*. 2007 Mar 9;315(5817):1426-9.

Rasch B (1), Pommer J, Diekelmann S, Born J. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*. 2009 Apr;12(4):396-7.

Rasch B (2), Gais S, Born J. Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jun; 34(7): 1843-53.

Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, Denise P, Desgranges B, Eustache F, Gruber G, Anderer P. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport*. 2008 Jul 16; 19 (11):1159-62.

Rechtschaffen A, Kales A (eds.). A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages in human subjects. Washington D.C.: US Department of Health, 1968.

Reitan RM, Wolfson D. The use of serial testing in evaluating the need for comprehensive neuropsychological testing of adults. *Appl Neuropsychol*. 2008; 15(1): 21-32.

Riemann D, Schnitzler M, Hohagen F, Berger M. Depression und Schlaf – der gegenwärtige Forschungsstand. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1994 Dec; 62 (12):458-78.

Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, Marsden CD, Quinn NP, Summers BA. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jan; 57(1): 79-88.

Rocamora, R., Thum, A., Giesler, M., Haag, A., Becker, A., Dodel, R., Penzel, T., Krieg, J-C., Hemmeter, U. Schlafstörungen bei degenerativen Demenzen. *Somnologie* 2005; 9: 139-147.

Romigi A, Stanzione P, Marciani MG, Izzi F, Placidi F, Cervellino A, Giacomini P, Brusa L, Grossi K, Pierantozzi M. Effect of cabergoline added to levodopa treatment on sleep-wake cycle in idiopathic Parkinson's disease: an open label 24-hour polysomnographic study. *J Neural Transm*. 2006 Dec; 113(12): 1909-13

S

Schaie, K.W. The course of adult intellectual development. *American Psychologist* 1994; 49: 304-313.

Schenck, Carlos H. MD; Bundlie, Scott R. MD; Mahowald, Mark W. MD. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-393.

Schenck, Carlos H. MD; Mahowald, Mark W. MD. REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental and Neuroscience. *Perspective 17 Years After its Formal Identification in Sleep*. *Sleep* 2002, Vol. 25, No. 2.

Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Pollak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*. 2006 Sep; 21(9):1432-8.

Siapas AG, Wilson MA. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*. 1998 Nov; 21(5):1123-8.

Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, Stern MB, Marek K; the PARS Investigators. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study. *Mov Disord*. 2012 Mar; 27(3): 406-412.

Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011 Sep 13; 77(11): 1048-54.

Smith CT, Nixon MR, Nader RS. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn Mem*. 2004 Nov-Dec; 11(6):714-9.

Sommer M, Grafman J, Clark K, Hallett M. Learning in Parkinson's disease: eyeblink conditioning, declarative learning, and procedural learning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jul; 67(1): 27-34.

Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. *J Neurosci*. 2000 Sep 15;20(18):7024-36.

Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Feb;2 (2):a009399.

Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005 Jan; 128 (Pt 1):126-37.

Stickgold R, James L, Hobson JA. Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*. 2000 Dec; 3(12):1237-8.

Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Berardelli A, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1998 May; 245 Suppl 1: S15-8.

T

Tan EK, Lum SY, Fook-Chong SM, Teoh ML, Yih Y, Tan L, Tan A, Wong MC. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology.* 2002 Feb 12;58(3):465-8.

Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med.* 2008 May; 9(4): 343-51.

Thase ME, Fasiczka AL, Berman SR, Simons AD, Reynolds CF 3rd. Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Feb; 55(2):138-44.

Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Oct 15;25(13):2246-9.

V

Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997 Aug; 19(4):587-603.

Veiga BA, Borges V, Silva SM, Goulart Fde O, Cendoroglo MS, Ferraz HB. Depression in Parkinson's disease: clinical-epidemiological correlates and comparison with a controlled group of non-parkinsonian geriatric patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 Mar;31(1):39-42.

Vendette M, Gagnon JF, Décaré A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1843-9.

Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Oct 15;25(13): 2142-7.

Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, Canali C, Montagna P. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med.* 2004 Jan; 5(1): 21-30.

Vetrugno R, D'Angelo R, Cortelli P, Plazzi G, Vignatelli L, Montagna P. Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clin Neurophysiol.* 2007 Nov; 118(11): 2512-8.

Vitiello, M.V. et al. Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 1992; 42(Suppl 6):83-94.

W

Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem.* 2001 Mar-Apr; 8(2):112-9.

Weisstein, Eric W. "Tower of Hanoi." From MathWorld--A Wolfram Web Resource. <http://mathworld.wolfram.com/TowerofHanoi.html> (letzter Zugriff am 12.11.2011)

Wenning GK¹, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):264-74.

Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Apr;68(4):434-40.

Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep.* 2000 May 1; 23(3): 361-7.

Wetter TC, Brunner H, Högl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 Sep; 16(5): 928-33.

Y

Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, Lim LL, Tan EK. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011; 6(7):e22511.

Z

Zakharov VV, Akhutina TV, Yakhno NN. Memory impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol.* 2001 Mar-Apr; 31(2): 157-63.

Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1998 Jul;11(3):111-9.

Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest.

VIII. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafik A: Schlaf EEG eines gesunden Probanden (aus: Bradley F. Boeve et al. 2004. REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies).....	33
Abbildung 2: Grafik B: Schlaf-EEG eines Patienten mit RBD. Man achte auf die EMG Ableitungen LOC-FPz/ROC-FPz (okulär), CHN-CH2 (Kinn) und LLg/RLg/Larm/Rarm (Extremitäten), die sich von Grafik A zu Grafik B entsprechend dem Krankheitsbild verändern. (Bradley F. Boeve et al. 2004. REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies).....	34
Abbildung 3: Studiendesign.....	59
Abbildung 4: Screenshot aus: www.mathematische-basteleien.de/hanoi.htm	65
Abbildung 5: Screenshot aus: Hilger E, Kaspar S. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2002; 3 (4): S. 19.....	66
Abbildung 6: Screenshot 1 aus : http://www.psytest.net/index.php?page=Alertness&hl=de_DE	67
Abbildung 7: Screenshot 2 aus: http://www.psytest.net/index.php?page=Go-Nogo&hl=de_DE	68
Abbildung 8: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD in den Tests „Wortliste abrufen“ und „Boston Naming Test“	74
Abbildung 9: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD in den Tests „Zahlenfolge rückwärts“ und „Trail Making Test B“	76
Abbildung 10: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD im Test „Alertness mit Warnton“	77
Abbildung 11: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD - Einschlaflatenz (in Minuten)....	80
Abbildung 12: Vergleich der 3 Patientengruppen IPS, MSA und RBD – REM Anteil (% TST).....	81
Abbildung 13: Korrelativer Zusammenhang zwischen den Schlafstadien NREM2 und REM (in %).	84
Abbildung 14: Korrelativer Zusammenhang zwischen der Einschlaflatenz (in Min.) und dem Wortschatztest (maximal erreicht Punktzahl).....	86
Abbildung 15: Korrelativer Zusammenhang zwischen der Einschlaflatenz (in Min.) und der Anzahl an Zügen im Test Turm-von-Hanoi	87
Abbildung 16: Korrelativer Zusammenhang zwischen dem NREM1 Schlaf (in %) und dem Trail-Making-Test A (in Sek.).....	88

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Neuropathologische Stadieneinteilung des IPS</i>	12
<i>Tabelle 2 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale IPS“</i>	17
<i>Tabelle 3 : Studienzusammenfassung „Schlaf und IPS“</i>	24
<i>Tabelle 4 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale MSA“</i>	29
<i>Tabelle 5 : Studienzusammenfassung „Schlaf und MSA“</i>	32
<i>Tabelle 6 : Studienzusammenfassung „Kognitive Merkmale RBD“</i>	39
<i>Tabelle 8 : Studienzusammenfassung „Schlaf und RBD“</i>	42
<i>Tabelle 9: Demographische Daten der Patienten mit IPS</i>	56
<i>Tabelle 10: Medikamenteneinnahme der MSA Patienten</i>	57
<i>Tabelle 11: Demographische Daten der Patienten mit MSA</i>	57
<i>Tabelle 12: Demographische Daten der Patienten mit RBD</i>	58
<i>Tabelle 13: Untertests der CERAD Testbatterie (Monsch et al. 1997)</i>	60
<i>Tabelle 14 : Erweiterte kognitive Testung</i>	63
<i>Tabelle 15: TAP Untertests</i>	68
<i>Tabelle 16: Demographische und klinische Daten der drei Patientengruppen IPS, MSA und RBD</i>	73
<i>Tabelle 17: Neuropsychologische Testung mittels CERAD Testbatterie</i>	75
<i>Tabelle 18: Erweiterte kognitive Testungen</i>	76
<i>Tabelle 19: TAP</i>	77
<i>Tabelle 20: Ergebnisübersicht kategorisiert nach den kognitiven Fertigkeiten</i>	79
<i>Tabelle 21: Polysomnographie</i>	82
<i>Tabelle 22: Schlafbezogene Atemstörungen</i>	83
<i>Tabelle 23: Vergleich Schlafparameter untereinander und mit Kontrollvariablen (Alter, BDI, Krankheitsstadium)</i>	85
<i>Tabelle 24: Vergleich Schlafparameter und CERAD Testbatterie inklusive präorbider Intelligenz</i>	86
<i>Tabelle 25: Vergleich Schlafparameter und zusätzliche kognitive Testergebnisse</i>	88
<i>Tabelle 26: Vergleich Schlafparameter und TAP</i>	89
<i>Tabelle 27: Teststärke der signifikanten, korrelativen Untersuchungen</i>	144
<i>Tabelle 28: Teststärken der signifikanten Testergebnisse</i>	144

IX. ANHANG

1. TABELLENANHANG

Tabelle 27: Teststärke der signifikanten, korrelativen Untersuchungen

Test 1	Test 2	Anzahl d. Variablen/ Test	r-Wert	Signifikanzniveau	Teststärke
NREM2 (%TST)	REM (%TST)	21	-0,645	0,01	0,74
Wortschatztest	Einschlaflatenz (in Min.)	21	-0,635	0,01	0,72
Boston Naming Test	TST (in Min.)	21	0,529	0,01	0,45
TvH Züge	Einschlaflatenz (in Min.)	21	0,648	0,01	0,75
TMT-A (in Sek.)	NREM1 (%TST)	21	0,688	0,01	0,84

Mittel BIAS Teststärke der signifikanten Untersuchungen mittels ANOVA und Mann-Whitney-U Test

Tabelle 28: Teststärken der signifikanten Testergebnisse

Test	Gruppen	„Relevante“ Differenz zwischen den Gruppen bzw. P	SD in der Gesamtgruppe (n=21)	Signifikanz- niveau	Teststärke (Power: 1-β)
H&Y ²	IPS, MSA	0,15	--	0,05	0,63
Wortliste Abrufen ¹	MSA, RBD	2	1,3	0,05	0,65
Zahlenfolge Rückwärts ¹	IPS, RBD	1,7	2,0	0,05	0,24
Trail Making Test B ¹	IPS, MSA	53	43	0,05	0,46
Alertness mit Warnton ¹	MSA, RBD	81	53	0,05	0,65
Einschlaf- latenz ¹	IPS, MSA	45	74	0,05	0,14
REM-Schlaf (% TST) ¹	IPS, MSA	6	8	0,05	0,19
REM-Schlaf (% TST) ¹	RBD, MSA	10	8	0,05	0,47

¹Scheffe – Test, ² Mann-Whitney-U Test - Die Poweranalysen wurden mit der Software BIAS® 9.16 (Hanns Ackermann, Frankfurt 2012, <http://www.bias-online.de>) durchgeführt.

2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACh	Acetylcholin
AI	Arousalindex
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANOVA	Analysis of Variance
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
AHI	Apnoe – Hypopnoeindex
BDI	Beck-Depressions-Inventar II
BNT	Boston Naming Test
CBD	Corticobasale Degeneration
CERAD NB	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease - Neuropsychological Assessment Battery
DAT	Demenz vom Alzheimerstyp
DLB	Lewy Körper Demenz
D2	Dopamin-2-Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Exzessive Tagesmüdigkeit
H&Y	Hoehn & Yahr
iRBD	idiopathische (REM Sleep Behaviour Disorder =) REM- Schlafverhaltensstörung
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IPS-RBD	Idiopathisches Parkinsonsyndrom mit RBD-Symptomatik
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LC	Nucleus coeruleus
LDT	Laterodorsales Tegment
LSC	Locus subcoeruleus
LZG	Langzeitgedächtnis
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie

MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Typ
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinsontyp
MSA-RBD	Multisystematrophie mit RBD-Symptomatik
NARI	Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
NRD	Dorsale Raphekerne
NREM	Non Rapid Eye Movement
NRM	Mediane Raphekerne
NSD	Nucleus sublaterodorsalis
OPCA	Olivopontocerebelläre Atrophie
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAF	Pure Autonomic Failure
PET	Positronen Emissions Topographie
PDD	Parkinsondemenz
PLM	Periodic Leg Movements
PLMS	Periodic Leg Movement in sleep
PPT	Pedunculo pontine tegmentale Kerne
PSG	Polysomnographie
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
RBD	(REM Sleep Behaviour Disorder =) REM-Schlaf Verhaltensstörung
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
R&K	Rechtschaffen & Kales
RLS	Restless Legs Syndrom
SDS	Shy-Drager-Syndrom
SND	Striatonigrale Degeneration
SOS	Sudden Onset Sleepattack
SRO	Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
SWS	Slow Wave Sleep = Tiefschlaf
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail-Making-Test
TvH	Turm-von-Hanoi Test
VLPO	Ventrolaterales präoptisches Areal

3. BEGRIFFSERLÄUTERUNGEN

Alphawellen	EEG Muster während der Wachphase; Frequenz 8-13 Hz
Arbeitsgedächtnis	Bindeglied verschiedener kognitiver Funktionen, v.a. sprachlicher und visuell-räumlicher Ebene
Aufmerksamkeit	Fähigkeit, sich auf ein Objekt zu fokussieren oder Reize zu selektieren
Aufmerksamkeit, geteilt	Wechseln der Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Stimuli
Aufmerksamkeits-aktivierung	Basisaufmerksamkeit, abhängig vom Wachzustand = Alertness
Aufmerksamkeits-selektivität	Fähigkeit, sich auf einzelne Aufgaben zu fokussieren
Deltawellen	EEG Muster im Schlafstadium NREM3/4 (=SWS); Frequenz 0,5-2 Hz
Gedächtnis	Ort, an dem /aufgenommene bzw. gelernte Informationen gespeichert sind
Gedächtnis, deklarativ	Enthält willentlich bzw. bewußt aufgenommene Informationen. Anatomische Zuordnung: medialer Temporallappen inkl. Hippocampus
Gedächtnis, episodisch	Teil des deklarativen G.; persönliche Eindrücke, autobiographisches Wissen
Gedächtnis, prozedural	Enthält unbewußt aufgenommene Informationen
Gedächtnis, semantisch	Teil des deklarativen G.; kontextunabhängige Wissensinhalte, z.B. Wortschatz/Faktenwissen
Kurzzeitgedächtnis (KZG)	Speicherung von Informationen über eine begrenzte Dauer (max. wenige Min.) und Menge (max. 7 Items)
Langzeitgedächtnis (LZG)	Speicherung der Informationen aus dem KZG über Minuten bis Jahre
NREM-Schlaf	Beinhaltet Stadien I-IV, wobei die Stadien III und IV Tiefschlafphasen sind. Über die Schlafdauer an Länge abnehmend

REM-Schlaf	Gekennzeichnet durch Alpha- und Thetawellen (4-8 Hz) schnellen Augenbewegungen und herabgesetztem Muskeltonus. Mit der Schlafdauer an Länge zunehmend.
Schlafspindel	Spezifisches EEG Muster im Schlafstadium NREM2; Frequenz 12-14 Hz, Dauer mind. 0,5 Sek.
Schlafzyklus	Abfolge von NREM- und REM Schlaf mit einer Dauer zwischen 80-120 Minuten; ca. 5 Zyklen pro Nacht
Thetawellen	EEG Muster im Schlafstadium NREM1; Frequenz 2-7 Hz
Visuell-räumliche Fertigkeit	Orientierung, Wahrnehmung von Objektgrößen

4. AKADEMISCHE LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Marburg:

Arnold	Klose	Schneider
Barth	Koolmann	Schradel
Baum	Klenk	Sommer
Baumann	Kretschmer	Steinmüller
Bertalanffy	Krieg	Seitz
Cetin	Kuhlmann	Stiletto
Christiansen	Lange	Vogelmeier
Czubayko	Leonhardt	Weihe
Dauth	Lill	Westermann
Donner-Banzhoff	Lohoff	Werner
Eilers	Maisch	Wichert, von
Feussner	Moll	Wulf
Fuchs	Moosdorf	
Garrel	Mutters	

Geks	Müller
Gerdes	Neubauer
Geus	Oertel
Gotzen	Renschmidt
Griss	Renz
Gudermann	Rothmund
Hertl	Richter
Josef	Schäfer
Jungclass	Schmidt
Kim-Berger	Schnabel

5. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst an Herrn Prof. Dr. Krieg für die Möglichkeit, in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie wissenschaftlich zu arbeiten und Herrn Prof. Dr. Dr. Ulrich Hemmeter für die Vergabe der Dissertation und die umfangreiche Unterstützung. Zusätzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. Bernd Kundermann und Frau Dr. Anja Haag für die Hilfe und Beratung.

6. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Timo Schneider, dass ich die dem Fachbereich Medizin in Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Vergleich von Schlaf EEG und kognitiver Leistungsfähigkeit
bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom,
Multisystematrophie und REM-Schlaf Verhaltensstörung

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Krieg und der Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Dr. Ulrich Hemmeter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Durchführung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Des Weiteren habe ich an keinem in- und ausländischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.