

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Pneumologie / Schlafmedizin / Schlafforschung  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Claus Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

# Validierung der automatischen Analyse periodischer Beinbewegungen in der Polysomnographie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Linda Schäfer  
aus Siegen

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am 14.10.2020  
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.  
Dekan i.V. der Prodekan: Herr Prof. Dr. R. Müller  
Referent: Herr Prof. Dr. U. Koehler  
Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Hegele

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

• IKIGAI •

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Literaturübersicht.....	1
2	Theoretischer Hintergrund.....	1
2.1	Schlafstörungen .....	1
2.2	PLMD – Definition und Bedeutung .....	3
2.3	PLM – Prävalenz, Symptome und Diagnostik in der PSG.....	4
2.4	PLM - Pathophysiologie.....	5
2.5	Differenzialdiagnostik PLMD .....	6
2.5.1	Restless Legs Syndrom (RLS) und PLMD.....	6
2.5.2	PLM-Relevanz in der Pädiatrie – Differenzialdiagnostik kindlicher .....	8
	Schlafstörungen .....	8
2.5.3	PLM und Parkinson-Erkrankungen.....	14
3	Arbeitshypothese .....	21
4	Material und Methode .....	22
4.1	Rekrutierung der Probanden / Patientenkollektiv.....	22
4.2	Methodik – Untersuchungstechnik.....	23
4.3	Methodik – Statistische Auswertung.....	26
5	Ergebnisse.....	28
5.1	Ergebnisse des direkten Vergleichs der Analysemethoden.....	28
5.2	Ergebnisse der Statistischen Auswertung.....	32
6	Diskussion .....	36
6.1	Methodenkritik .....	37
6.2	Ergebniskritik .....	39
6.3	Ausblick.....	44
7	Zusammenfassung .....	45
8	Summary.....	47
9	Literaturverzeichnis .....	49
10	Anhang.....	54
11	Lebenslauf .....	56
12	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....	58
13	Danksagungen .....	59
14	Ehrenwörtliche Erklärung.....	60

## Abbildungsverzeichnis

- ABBILDUNG 1:** FLUSSDIAGRAMM DER DIAGNOSTIK ZUR BEURTEILUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN BEI PARKINSON-PATIENTEN (ANLEHNEND AN GRAPHIK AUS ANGEGEBENER QUELLE: DIAGNOSTIC FLOWCHART FOR THE ASSESMENT OF SLEEP DISORDERS IN PD) [43] .....20
- ABBILDUNG 2:** AUSSCHNITT DER ANALYSE EINES PATIENTEN NACH MANUELLER ANALYSE (OBERE GRAPHIK), SOWIE ÄQUIVALENTEM AUSSCHNITT DESSELBEN PATIENTEN MIT MARKIERUNGEN DER AUTOMATISCHEN ANALYSE (UNTERE GRAPHIK); ROTE PFEILE HEBEN RELEVANTE BEREICHE HERVOR.....25
- ABBILDUNG 3:** DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE "PLM LI AUTO" VS "PLM LI MANUELL", SOWIE "PLM RE AUTO" VS "PLM RE MANUELL" IN DER ÜBERSICHT VIA EDFTRACE .....26
- ABBILDUNG 4:** BEISPIEL EINER 4-FELDER-TAFEL: FARBLICH HERVORGEHOBen SIND RICHTIG POSITIVE (RP), FALSCH NEGATIVE (FN), SOWIE FALSCH POSITIVE (FP) MESSWERTE DER EXTREMITÄT .....27
- ABBILDUNG 5:** BEISPIEL EINER MESSUNG, BEI DER ES SICH AM EHESTEN UM EINE ELEKTRODEN-ABLÖSUNG HANDELT; EINE SCHLECHTE SIGNALWEITERLEITUNG LÄSST DIE BASELINE ANSTEIGEN, WAS VON DER AUTOMATISCHEN ANALYSE NICHT ERKANNT WIRD; ( VERDEUTLICHUNG DURCH ROTE PFEILE).....29
- ABBILDUNG 6:** OBERE ABLEITUNG: FEHLER IN DER ERKENNUNG DES MINDESTABSTANDES, DER NICHT KORREKT EINGEHALTEN WIRD (LAUT AASM MIN. 5 SEKUNDEN); UNTERE ABLEITUNG: UNTERSCHWELLIGE PERIODIZITÄT WIRD NICHT ERKANNT, VISUELL JEDOCH DEUTLICH ERKENNBAR; RELEVANTES ROT MARKIERT UND BESCHRIFTET. ....31
- ABBILDUNG 7:** PRÄZISION, SENSITIVITÄT UND F1-SCORE, BERECHNET AUS DEN ERGEBNISSEN DER KREUZTABELLE AM BEISPIEL EINES PATIENTEN .....34
- ABBILDUNG 8:** PRÄZISION, SENSITIVITÄT UND F1-SCORE FÜR ALLE PATIENTEN IN DER GESAMT-ÜBERSICHT.....34
- ABBILDUNG 9:** BOX-PLOT-DIAGRAMM: IN DARSTELLUNG SIND STREUUNG UM DEN MEDIAN DER MESSUNGEN HINSICHTLICH PRÄZISION (BLAU) UND SENSITIVITÄT (GRÜN).....35
- ABBILDUNG 10:** BEISPIELHAFTER DARSTELLUNG VON PERIODISCHEN BEINBEWEGUNGEN WÄHREND EINER REM-SCHLAF-PHASE EINES PATIENTEN; DER REM-SCHLAF IST AN DEN TYPISCHEN, KONJUGIERTEN AUGENBEWEGUNGEN IN DEN ABLEITUNGEN EOG LI / EOG RE ERKENNBAR .....42

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: tabellarische Darstellung der Ergebnisse.....	33
--	----

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DLB	Lewy-Körper-Demenz / Lewy-Body-Demenz
DRT	Dopamin-bezogene Verhaltensstörung
DSM-V	5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyelographie
EOG	Elektrookulographie
FDA	Food and Drug Administration
Hz	Hertz
IRLS	International Restless Legs Severity Scale
LID	Levodopa-induzierte Dyskinesie
LM	Leg Movement
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NREM-Schlaf	Non-REM-Schlaf
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
OSG	oberes Sprunggelenk
PD	Parkinson`s Disease
PDSS	Parkinson`s Disease Sleep Scale
PLMD	Periodic limb movement disorder
PLMI	Periodic limb movement Index
PPV	Positive Predictive Value
PSG	Polysomnographie
RBD	REM-sleep behavior disorder

REM	Rapid-Eye-Movement
rEvt	Referenz-Events
RLS	Restless Legs Syndrom
SSNRI	selektive Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
tEvt	Test-Events
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
USG	unteres Sprunggelenk

## **1 Einleitung und Literaturübersicht**

Im Schlaf werden äußere Reize abgeschirmt, der Körper befindet sich mitsamt Seele und Geist in einer Art Ruhezustand. Objektiv und holistisch betrachtet, lässt dieser Zustand eine ungetrübte Sicht auf den Schlafenden zu.

*„Die Wachenden haben eine gemeinsame Welt, die Schlafenden aber wenden sich jeder seiner eigenen Welt zu“*, so postulierte Heraklit, der griechische Philosoph.

Aus diesem Grund sollte dem Schlaf, und den heute messbaren Biosignalen dieses Zustands, besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden. Die Resultate der Auswertungen von Schlafparametern in der Schlafmedizin umfassen unter anderem EMG, EEG, EKG und Hypnogramme. Sie sind wohl imstande, mehr über den Menschen zu verraten, als wir es zu glauben vermögen.

So ist im besten Falle die „eigene Welt“, um in Heraklit`s Worten zu sprechen, in Ordnung und ohne Beeinträchtigungen. Doch viel interessanter erscheint dem Schlafmediziner der Blick auf Pathologien, die sich im Schlaf äußern. Ein Augenmerk auf die Dinge, die abweichend sind vom Erholsamen und Regenerierenden, und hinweisend auf Störungen und Disharmonien des zu Untersuchenden.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Schlafstörungen**

Schlafstörungen werden laut der deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM) als „nicht erholsamer Schlaf“ bezeichnet. Diese Bezeichnung umfasst Störungen wie Insomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, sowie einzelne schlafbezogene

Bewegungsstörungen.[56] Den Störungen ist gemein, dass sie das subjektive Erleben der Betroffenen beeinflussen. Die Insomnie als häufigste Form der Schlafstörung, ist meist von Einschlaf- oder Durchschlafproblemen gekennzeichnet. Hingegen abzugrenzen, so beschreiben die Herausgeber der Leitlinie, sind sogenannte Parasomnien. Es handelt sich auch hier um nächtliche Störungen, die jedoch dem Betroffenen nicht regelhaft subjektiv bewusst sind. Sie vermögen es, meist durch motorische Ereignisse, den Schlaf mehr oder weniger zu fragmentieren.

Hierunter fallen das umgangssprachlich beschriebene „Schlafwandeln“ (Somnambulismus) oder auch der bei Kindern vermehrt auftretende pavor nocturnus, eine Art „Nachtschreck“ wie er in der Literatur beschrieben wird.[55] Die Symptome sind lediglich temporär, oder auch durch logische und beeinflussende Auslöser zu erklären. Sie haben oftmals keinen relevanten Krankheitswert.[58]

Fragebögen und spezifische Tools stehen zur Verfügung, Krankheitsbilder in der Schlafmedizin voneinander abzugrenzen. So ist es möglich, Hypersomnien von Insomnien oder anderen Störungen zu unterscheiden. Atemstörungen im Schlaf werden zuverlässig und mit wenig Aufwand diagnostiziert. Das Restless-legs-Syndrom, welches sich ebenfalls mit einem Bewegungsdrang der Beine äußert, kann in gleicher Weise erkannt werden. Fragebögen wie die Epworth Sleepiness Scale, Stanford Sleepiness Scale, International RLS Scale etc., um nur einige relevante zu nennen, die in Kombination mit Schlaftagebüchern und Befragungen der Angehörigen im Fokus der Erstdiagnose stehen, stellen die Basis der Diagnostik dar.[18]

Ist die subjektive Diagnostik nicht ausreichend zur sicheren Diagnosefindung, gilt eine schlafmedizinische Untersuchung in Form einer Polysomnographie, kurz PSG als Goldstandard.

## 2.2 PLMD – Definition und Bedeutung

Das Krankheitsbild, auf welches in der folgenden Forschungsarbeit genauer eingegangen werden soll, ist das der periodischen Beinbewegungen im Schlaf, hier mit PLMD (periodic limb movement disease) bezeichnet. Es beschreibt ein Syndrom mit periodischen Bewegungsstörungen einer oder mehrerer Extremitäten im Schlaf, welches an eine Schlafstörung gekoppelt ist. Die Bewegungen, die meist an der unteren Extremität auftreten, kommen in periodischer Abfolge vor. Zu den Diagnosekriterien zählen Dauer und Abfolge, Anzahl und Stärke der einzelnen Bewegung.

Die AASM definiert wie folgt: Eine periodische Beinbewegung umfasst zuwenigst 4 einzelne LM`s (leg movements), die zeitlich mindestens 5, jedoch maximal 90 Sekunden auseinander liegen. Die einzelne Bewegung, die erst in Serie als PLM gilt, hat eine Länge von 0,5 – 10 Sekunden. Anfang und Ende eines solchen Ereignisses werden ebenso definiert. So muss zu Beginn eines leg movements eine elektrische Spannung der betroffenen Muskulatur von + 8  $\mu$ V oberhalb der Grundspannung (baseline) überschritten werden. Erst, wenn diese erneut für > 0,5 Sekunden auf < 2  $\mu$ V oberhalb der Grundspannung absinkt, endet das Bewegungsereignis. Ab einem Wert von > 15 PLM`s pro Stunde (Kriterium bei Erwachsenen) gemessen, gelten periodische Beinbewegungen im Schlaf als pathologisch.<sup>[15]</sup> Diese Kenngröße, auch PLMI (periodic limb movement Index) ist demnach ein relevanter schlafmedizinischer Parameter zur Beurteilung des Krankheitsbildes PLMD.<sup>[70]</sup>

Mit Hilfe der Forschungsarbeit soll hervorgehoben werden, dass auch diese oftmals unbewussten Bewegungen weitreichende Auswirkungen auf den Schlafenden haben können. Ein holistischer Blick auf die pathologischen Zusammenhänge der periodischen Beinbewegungen sollte daher den Leser begleiten.

Mögliche Diagnosen in Verbindung mit PLMD werden im Folgenden diskutiert. Wichtig sind objektivierbare Messmethoden, sowie eine möglichst fehlerfreie und reproduzierbare Interpretation der Ergebnisse. Die automatische Software,

mittels derer die motorischen Ereignisse nach erfolgter PSG bewertet werden, soll auf Validität geprüft und infolgedessen verbessert werden.

### **2.3 PLM – Prävalenz, Symptome und Diagnostik in der PSG**

Die allgemeine Prävalenz von periodischen Beinbewegungen liegt bei 7,6%,<sup>[31]</sup> wobei die Angaben der Autoren sehr variieren. Sie wird vermutlich multifaktoriell verursacht, so Scofield et al. Untersuchungen hinsichtlich Einflussfaktoren auf vermehrtes Vorkommen des Krankheitsbildes zeigen eine Häufung mit dem Alter.<sup>[34]</sup> Andere Schlafstörungen, internistische, neurologische oder psychiatrische Begleiterkrankungen kommen als potenzieller Einflussfaktor im höheren Alter hinzu. Der Einfluss von Medikamenten, die eine PLMD negativ beeinflussen, ist bekannt. So sind vorrangig auf Einnahmen von Antidepressiva wie SSRI, SSNRI wie Venlafaxin oder auch TZA zu achten.<sup>[13]</sup> Es wurde geforscht, ob eine bestimmte Ethnie einen relevanten Risikofaktor markiert, da sich deutliche Unterschiede der Prävalenz zeigten. Diesbezüglich kann jedoch keine klare Aussage gemacht werden. Diskutiert wurden Zusammenhänge in Bezug auf höhere Ferritin-Werte bei afrikanischer Ethnie, die eine protektive Wirkung haben, und eine niedrigere Prävalenz begründen könnten.<sup>[31]</sup>

Ein Index von  $> 15$  PLM's pro Stunde, sowie eine begleitende klinische Schlafstörung oder Tagesschläfrigkeit gilt als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen von PLMD.<sup>[31]</sup> Lediglich bei 4,5 % der Patienten, deren PLMI  $> 15$  lag, so fanden Scofield et al heraus, traten derart subjektive, den Betroffenen belastende Beschwerden auf.

Die Dunkelziffer von Patienten mit Bewegungsstörung ohne Symptomatik, kann demzufolge als hoch eingeschätzt werden.

Eindeutige Scoring-Kriterien der AASM (American Academy of Sleep Medicine), die kontinuierlich überarbeitet und präzisiert werden, verbessern seit Jahren die Analysekriterien der Beinbewegungen im Schlaf. Sie gelten als Referenz der vorliegenden Forschungsarbeit.

Die Biosignale der periodischen Beinbewegungen werden mittels Elektromyographie (EMG) aufgedeckt. Goldstandard ist die transkutane Messung von Aktivitätsströmen des M.tibialis anterior.[25] Über Messung von Spannungsunterschieden wird eine Bewegung graphisch dargestellt. Die Analyse, über eine auf der Haut geklebte Elektrode am Bein, stellt den Goldstandard dar.

Die Biosignale werden mit Hilfe automatischer Algorithmen zur Befundung der Beinbewegungen verwendet.

Reliabilität und Messpräzision sind jedoch bis dato sehr störanfällig und fehlerhaft.[23] Im Anschluss an die maschinelle Analyse sind weiterhin visuelle Überprüfungen und Korrekturen durch ausgebildetes Fachpersonal notwendig. Eine sehr zeit- und kostenintensive Aufgabe, die höchste Konzentration erfordert.

## **2.4 PLM - Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie von periodischen Beinbewegungen erscheint komplex. Angenommen wird eine Störung im Bereich des Hirnstamms und Rückenmarks. Elektrophysiologische Tests zeigen kein Bereitschaftspotential im Bereich der Großhirnrinde, so dass eine kortikale Beteiligung unwahrscheinlich ist.[71] Untersuchungen mittels funktioneller MRT-Scans zeigten autonome und motorische Aktivierungen im Bereich des Nucleus ruber, der an der Signalverarbeitung des motorischen Nervensystems beteiligt ist.[62] Dieser Bereich des Mittelhirns, steuert den Muskeltonus und die Körperhaltung. Die funktionelle MRT zeigte den Forschern unter S. Nannapaneni weiterhin Aktivierungen im Bereich des Pons. Zuständig für die Bewegungskoordination und Feinabstimmung der Bewegungsabläufe leitet er Informationen zum Kleinhirn weiter.[54] Weitere Untersuchungen in Kombination mit EEG-Ableitungen belegten die Vermutung eines subkortikalen Ursprungs.[8] Angenommen wird ebenso eine heterogene, komplexe Störung des zentralen Eisenspeichers mit nachfolgender Dysregulation vor allem des dopaminergen

Systems.[16] Eine transmitterbedingte Suppression inhibitorischer Bahnen oder rhythmische Fluktuationen der retikulären Aktivität werden als Ursache diskutiert.[73] Nervenleitgeschwindigkeiten, sowie sensorisch evozierte Potentiale zeigten keine Auffälligkeiten bei betroffenen Patienten, so dass man eine Störung der afferenten sensiblen Bahnen ausschließen kann.

Eine genetische Komponente der Bewegungsstörung als Ursache scheint in den vergangenen Jahren zudem relevant. In Anbetracht von Störungen wie denen des RLS und des PLMD sind mehrere Gen-Loci-Veränderungen bis dato bekannt. Abweichende Erbinformationen betrafen vorrangig die Gene BTBD9 auf Chromosom 6p, MEIS1, MAP2K5, LBXCOR, PTBRD, sowie A2BP1[49] und legen eine biologische Plausibilität nahe.[63]

## **2.5 Differenzialdiagnostik PLMD**

### **2.5.1 Restless Legs Syndrom (RLS) und PLMD**

Bei einer PLMD wird der Betroffene durch seine Bewegungsstörung in den Beinen am erholsamen Schlaf gehindert. Ebenso von „unruhigen oder ruhelosen Beinen“ geplagt, sind Patienten mit der Diagnose „Restless-Legs-Syndrom“ (RLS). Das Krankheitsbild RLS ist als häufige Komorbidität mit PLMD verknüpft.[70] Schätzungen zufolge sind 3-10 von 100 Menschen von diesem Symptomenkomplex betroffen,[51] was das RLS zu einer häufigen neurologischen Störung macht.

Beide Krankheitsbilder ähneln und überschneiden sich in ihren Symptomen. Dennoch ist eine Differenzierung der Krankheitsbilder relevant und unabdingbar hinsichtlich weiterer Maßnahmen. Typisch für das RLS ist ein unkontrollierter Bewegungsdrang der Beine. Dieser tritt als Missempfindung oder Parästhesie auf, kann jedoch zudem als Krampf oder stechende Schmerz in Erscheinung treten. Auch die obere Extremität kann von dieser Art Missempfindung betroffen sein.[70] Die Beschwerden beginnen oder verschlechtern sich in Ruhe, besonders wenn die Betroffenen sitzen oder liegen. Ein Auftreten am Abend und in der

Nacht ist demzufolge am Häufigsten. Die Symptome erscheinen im Wachzustand, ungleich der erschwerten Empfindung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf, sind sie subjektiv auffallend.

Eine Besserung des Leids kann durch Bewegung oder Dehnung der betroffenen Extremität erreicht werden.[64] [2] Die Diagnostik dieses Syndroms ist mittels der o.g. Leitkriterien meist durch eine ausführliche anamnestische Befragung möglich. Hierzu werden validierte Fragebögen, wie der International RLS Severity Scale (IRLS) [5] ergänzend verwendet. Sekundäre Formen des RLS entstehen oftmals in Folge von Grunderkrankungen, die in der Diagnostik berücksichtigt und als primäre Ursache ausgeschlossen, oder initial behandelt werden sollten. Vorrangig sind dies Nierenfunktionsstörungen, endokrine Störungen wie Hyperthyreose oder Polyneuropathien.[1] Ebenso in häufiger Assoziation stehen die manifeste Eisenmangelanämie, Schwangerschaft im dritten Trimenon, Radikulopathien, sowie die Rheumatoide Arthritis.[70]

Überdies erfolgt die Untersuchung auf sog. Mimics. Unter diesen „Nachahmern“ werden Zustände zusammengefasst, die die Symptome des RLS imitieren, und daher erschwert zu differenzieren sind. Hierzu zählen Angststörungen, Bewegungsstörungen durch Schmerzzustände, Krampfleiden, neuroleptisch induzierte Akathisie, Arthritis oder die bereits erwähnte Neuropathie.[5] Untersuchungen mittels funktioneller MRT-Bildgebung als auch Liquorbefunde zeigen einen deutlichen Zusammenhang von RLS und Eisenmangel.[12] Pathophysiologisch begründbar in der Notwendigkeit der Synthese des Transmitters Dopamin und des Myelins, die für die nervale Innervation und Weiterleitung unerlässlich sind, so Earley et al.

Im Gegensatz zu RLS-Betroffenen fehlt PLMD-Patienten normalerweise der Drang zur Bewegung, die eine Besserung verspricht. Auch Missempfindungen werden nicht beschrieben, handelt es sich meist um einen rein nächtlichen und unbewussten Zustand, der nicht zwingend subjektives Leid zur Folge hat. Eine rein klinische Diagnostik durch Fragebögen, wie sie bei RLS anwendbar ist, scheint demnach kein sicheres Tool zur Klärung der Pathologie.

Wissenschaftlichen Erhebungen zufolge ist bekannt, dass rund 80 % der RLS-Patienten ebenso periodische Beinbewegungen (PLM`s) in der Nacht zeigen.[49] Bei wiederholten PSG-Erhebungen in 5 aufeinander folgenden Nächten, stieg die Übereinstimmung auf 91%. Eine signifikante Assoziation der Krankheitsbilder RLS und PLMD besteht. Zu bedenken ist allerdings, dass nicht jeder Patient in der Lage ist, sein subjektives Empfinden zu verbalisieren oder mittels Fragebogen verifizierbar zu machen. Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen, ob angeboren oder erworben, seien nur ein Beispiel dafür. Es bleibt unbedacht, wie bspw. ein dementiell erkrankter Patient sein Leid darlegen könnte, wenn die Wahrnehmung dessen stark eingeschränkt ist.

Weiterhin gibt es kaum validierte Methoden, die die Diagnostik solcher Bewegungsstörungen in der Pädiatrie gewährleisten.[5]

### **2.5.2 PLM-Relevanz in der Pädiatrie – Differenzialdiagnostik kindlicher Schlafstörungen**

Der kindliche Schlaf wird unbestritten als notwendiger Zustand für Entwicklung und Verarbeitung von Erlerntem angesehen. Im Schlaf werden nicht nur neue Erkenntnisse verarbeitet, auch die Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses findet derweil statt.[50] Kinder benötigen zur Verarbeitung der zahlreichen neuen Eindrücke und Entwicklungsschritte deutlich mehr Schlafzeit als Jugendliche und Erwachsene.[41] Kinder können gleichartig von Schlafstörungen betroffen sein wie Erwachsene, so dass sich ein übereinstimmendes Spektrum an Störungen finden lässt. Pädiater berichten von Apnoen, Insomnien und Parasomnien, sowie von Narkolepsie oder PLMD.[41] Die Herausforderung bleibt jedoch in der Diagnostik, da sich die Störungen hinsichtlich des Erscheinungsbildes und deren Bewertung unterscheiden, so Moore et al.

Befragungen bezüglich der Tagesmüdigkeit oder des nächtlichen Erwachens, die Verifizierung via Fragebögen zur Diagnose, sind bei Kindern erst ab einem bestimmten Alter nutzbar. Subjektive Testungen stoßen an ihre Grenzen. Die Folge ist, dass Schlafstörungen im Kindesalter deutlich unterschätzt und

unterdiagnostiziert werden. Dabei sind sie oftmals vermeidbar und/oder behandelbar, wenn man sie erkennt. Atmungsstörungen erlangen die meiste Aufmerksamkeit im Umfeld des kindlichen Schlafes. Abklärungen hinsichtlich Apnoen und OSAS machen laut Moore M. et al. rund  $\frac{1}{4}$  der PSG-Indikationen im Kindesalter aus. Schlafbezogene Atmungsstörungen sind durch Aufklärungen zur Vermeidung des „plötzlichen Kindstodes“ weitläufig bekannt, sowie gut objektiv beobachtbar. Die Eltern, können die Symptome schildern, die ihr Nachwuchs noch nicht verbalisieren kann.

Binnen der letzten Jahre wurden auch die nicht-respiratorischen Pathologien des Schlafes in der Pädiatrie vermehrt erforscht. Mit ebenso relevanten Folgen sollte eine Chronifizierung dringlichst vermieden werden. Negative Auswirkungen hinsichtlich körperlicher, emotionaler, kognitiver und sozialer Funktionen sind beschrieben.[19] Die Liste an Komorbiditäten ist sehr lang. Viele Störungen des kindlichen Schlafes sind temporär und dahingehend von geringerem Krankheitswert. Verhaltensschlafstörungen, die mit einer Prävalenz von 10-30% sehr häufig vorkommen,[4] sind mittels schlafhygienischer Maßnahmen meist regredient. Auch rhythmische Bewegungsstörungen in Form von stereotypischen Bewegungsmustern sind oftmals selbstlimitierend im Verlauf. Sind sie dies jedoch nicht, kommt eine Vielzahl von Störungen in Betracht, deren genaue Differenzierung wichtig ist. Das Problem liegt in der Abgrenzung des Schweregrades in Hinsicht auf die Indikation einer Therapie.

Da das Kind sein Leid nicht subjektiv schildern kann, werden in der Betreuung pädiatrischer Schlafstörungen objektive Messmethoden als elementares Instrument herangezogen. Die Fremdanamnese durch Eltern und Geschwister kann erhebliche Lücken aufweisen, oder durch ungewollte Fehlinterpretation eine vermeidbare Erkrankung verschleiern.

Infolge pädiatrischer Schlafstörungen können zunächst primäre Versuche zur Optimierung von Schlafhygiene, -ritualen, sowie Verhaltensinterventionen wirksam sein. Bei Persistenz der Störung sollte jedoch eine polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor erfolgen.[66]

Bewegungsstörungen im Schlaf, wie PLMD kommen auch bei Kindern gehäuft vor, und haben weitreichende Differenzialdiagnosen. Es sollte an geistige Entwicklungsstörungen, autistische Spektrumstörungen, Zwangsstörungen, Depressionen und Angststörungen, oder Folgen eines Kopftraumas sowie Enzephalitiden gedacht werden.[41]

Eine zusätzliche und relevante Differenzialdiagnose mit geschätzter Prävalenz von 3-12% im schulpflichtigen Kindesalter[28] ist das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, kurz ADHS. Die betroffenen Kinder zeigen vermehrt Probleme sich dauerhaft konzentrieren zu können. Sie neigen zu impulsivem, sprunghaftem Verhalten, und fallen durch psychomotorische Unruhe und starken Bewegungsdrang auf. Stillsitzen und konzentriertes Fokussieren für eine gewisse Zeit fällt den Kindern enorm schwer.[61] Die Diagnose ADHS erfolgt zum einen durch eine gezielte psychiatrische Anamnese und Untersuchung des Betroffenen, Erfassen der Diagnosekriterien nach DSM-V, sowie einer retrospektiven, ergänzend fremdanamnestischen Erhebung spezifischer Symptome.[28] Die Ursachen werden als multifaktoriell umschrieben. Studien der letzten Jahre legen nahe, dass neben sozialen Faktoren, die lang als Hauptursache galten, genetische Dispositionen neuronaler Funktionen einen großen Einfluss haben.[60] Unterdessen werden angeborene Faktoren vorrangig als Störungsquelle bewertet, so veröffentlicht die Schweizerische Fachgesellschaft ADHS. Das bereits beschriebene Gen BTBD9 ist sowohl als Risikogen für RLS und PLMD, als auch für ADHS entschlüsselt worden.[49] Funktionelle Untersuchungen des Gehirns zeigen Dysregulationen der Neurotransmittersysteme im Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Haushalt. Dies stützt zum einen die positive Wirkung der Stimulanzien in der gängigen Therapie, erklärt jedoch weiterhin, warum sich die Störung oftmals persistierend in der Adoleszenz nachweisen lässt.[33] Genauso wenig, wie das erwähnte Restless-Legs-Syndrom eine Erkrankung ausschließlich im höheren Alter zu sein scheint, tritt ADHS nur in der Kindheit auf. Der etwas distanziertere Blick auf die Diagnose ADHS lässt zudem viele Gemeinsamkeiten zum Krankheitsbild RLS, und dem assoziierten PLMD erkennbar werden. Aus schlafmedizinischer Sicht besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Schlafstörungen bei

Kindern und der Diagnose ADHS. Jede Schlafstörung, die die Schlafdauer beeinflusst, den Schlaf fragmentiert oder stört, kann zu Problemen und Auswirkungen in Hinsicht Stimmung, Aufmerksamkeit und Verhalten führen, so postulieren E. Konofal et al.[33] 44% der untersuchten Kinder mit der Diagnose ADHS, erfüllten die Kriterien eines RLS oder zeigten dessen Symptome. Weitere schlafphysiologische Erhebungen sind notwendig, um mehr Erkenntnisse des Zusammenhangs zu klären. Reziprok stellt sich den Forschern die Frage, ob die tagesrelevanten Symptome wie Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität verbessert oder gar beseitigt werden könnten, wenn der Schlaf der betroffenen Kinder adäquat therapiert würde.

Die Symptome des Restless-Legs-Syndroms ähneln denen der Hyperaktivität und umgekehrt. Die Ablehnung eines Kindes vor dem „zu Bett gehen“ könnte somit auch als Ausdruck der assoziierten Angst, erneute RLS-Symptome zu erleiden, sein. Eine Anpassung der Diagnosekriterien gemäß DSM-V in Hinsicht auf die Befragung von Kindern wurde bisweilen vorgenommen. Der PLMI  $> 5/h$  gilt bei Kindern als Grenzwert für periodische Beinbewegungen, die den Schlaf signifikant stören.[28] Bei Kindern bedeutsam, denn die vielfach assoziierten periodischen Bewegungen der Beine zeigen sich bereits bevor sie in der Lage sind, die Symptome des RLS hinweisend zu beschreiben.

Äquivalent zum RLS muss auch in der Diagnostik des ADHS ein laboranalytischer Eisenmangel ausgeschlossen werden. Bei Kindern, die unter Therapie des Stimulanz Methylphenidat (Ritalin®) keine Wirkung zeigten, verhalfen oftmals Eisensupplementationen zu Erfolgen in der Symptomlinderung.[33] Eine weitere Parallele zu RLS und PLMD. Bei Versagen der Therapien mittels Methylphenidat sowie Eisenpräparaten, wiesen sogar geringe Dosen dopaminerger Präparate auf eine positive Wirkung hin, so Konofal et al. [33]

Es bleibt noch herauszufinden, wie viel Restless-Legs-Syndrom in der Diagnose ADHS bei Kindern steckt. Werden Kinder vielleicht nur unaufmerksam und hyperaktiv, um wach zu bleiben? So wäre es denkbar, dass die Schläfrigkeit der Kinder durch deren Hyperaktivität am Tage maskiert wird. Der Multi-Sleep-

Latency-Test (MSLT) überprüft die Einschlafneigung am Tage. Erhebungen Erwachsener, die auch in der Adoleszenz die Diagnosekriterien ADHS erfüllten, wurden diesbezüglich untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass 1/3 der Personen, die durch Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität am Tage geplagt sind, eine deutlichere Einschlafneigung zeigten.[33] Es bleibt zu diskutieren, ob die Tagesschläfrigkeit den gestörten Schlaf zur Folge hat, oder ob sie nur Folge des gestörten Schlafes ist.

Picchietti et al. untersuchten Kinder mit PLMD, deren Index bei  $> 25/h$  lag. Bei 129 Betroffenen hatten 94 % die Diagnose ADHS.[48]

Die Forscher bekunden, jedes Kind mit dem Verdacht auf ADHS sollte hinsichtlich Schlafstörungen untersucht werden. Genauer noch, sollte anhand der bereits genannten Konvergenzen eine differenzialdiagnostische Abklärung in Hinsicht RLS / PLMD erfolgen. Denn Kinder mit unruhigen Beinen werden öfter als hyperaktiv eingeschätzt als Kinder ohne diese Diagnose.

Nebst OSAS, RLS, PLMD und ADHS soll abgrenzend die Epilepsie als weitere Differenzialdiagnose kindlicher Bewegungsstörungen im Schlaf Erwähnung finden. Auch hier handelt es sich um ein weit verbreitetes Krankheitsbild im Kindesalter. Viele fokale Epilepsien treten in der Nacht auf, gehäuft in den Phasen des NREM 2, in denen sich auch verdichtet PLM`s vom Typ 2 und andere Parasomnien zeigen.[47] Eine Koexistenz zwischen Epilepsien und einem PLMI  $> 5/h$  wurde erforscht und durch Picchietti et al bestätigt. Auch hier besteht das Problem der Parasomnie, dass diese dem Kind nicht bewusst, und den Eltern ggf. verborgen bleibt. Lediglich das (Fehl-)Verhalten am Tage kann durch die Eltern beschrieben werden. Die falsche Diagnose „ADHS“ könnte hier vorschnell erfolgen, ohne eine polysomnographische Abklärung zu erwägen. Dies hätte nicht nur die inadäquate Behandlung hinsichtlich ADHS zu Folge, sondern viel relevanter, bliebe die Schlafstörung und ggf. assoziierte nächtliche Epilepsie unerkannt. Pädiater betonen, dass Schlafstörungen Epilepsien begünstigen und umgekehrt.[32] Eine ordnungsgemäße Identifizierung und Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern mit Epilepsie sollten zum wesentlichen Bestandteil des Managements gehören, so A.J. Rodriguez et al.[32] In seiner Veröffentlichung

beschreibt er anschaulich, wie mithilfe der Biosignale einer PSG zwischen Parasomnie und nächtlichen Anfällen differenziert werden kann. Parasomnien zeichnen sich eher durch eine längere Symptombdauer von mehreren Minuten, im Gegensatz zu Sekunden eines Anfalls aus. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens wird eine Häufung im ersten Drittel der Nacht deklariert, wohingegen nächtliche Anfälle zu jedem Zeitpunkt vorkommen. Das EEG-Signal weist im Gegensatz zu einem Anfallsleiden keinerlei Pathologien auf. Das eigentliche motorische Verhalten ist nicht stereotyp, wie jenes bei einem nächtlichen Anfall.

In Bezug auf derart messbare Biosignale können somit objektiv die entscheidenden Merkmale detektiert werden.

Die Erkrankungen und Komorbiditäten, welche mit kindlichen Schlafstörungen assoziiert sind, bedürfen jedoch unterschiedlicher Therapien. Wie bereits beschrieben, können bei ausgewählten Diagnosen bereits verhaltenstherapeutische Maßnahmen oder die Supplementation von Eisenpräparaten kurativ wirken.

Die pharmakologische Therapie bei kindlichen Schlafstörungen umfasst meist antikonvulsiv wirkende Medikamente. Dazu zählen Clonazepam, sowie Gabapentin und Dopamin-Rezeptor-Agonisten.[41] Spätfolgen sind bis dato noch nicht ausreichend erforscht. Clonidin ist das meist verschriebene Medikament bei kindlichen Schlafstörungen, welches regelhaft zur Behandlung von arterieller Hypertonie im Erwachsenenalter eingesetzt wird.[49] Indiziert ist die medikamentöse Therapie nur, sollten sich die Störungen negativ auf die Tagesfunktionen des Kindes auswirken. Besorgte Eltern, auf deren Beurteilung sich der Mediziner berufen muss, neigen jedoch zur sensiblen Wahrnehmung kindlicher Symptome. Die FDA hat bislang für die Diagnose RLS/PLMD kein Medikament für den Bereich der Pädiatrie zugelassen.[49] Laut Picchiatti et al sollte nach strenger Abwägung lediglich bei mittelschweren und schweren Fällen eine Einstellung auf Medikamente erfolgen.

Das ADHS-Medikament Ritalin®, mit dem Stimulanz Methylphenidat als Wirkstoff, ist weit verbreitet bei betroffenen Kindern im Einsatz.[7] Schlafprobleme sind eine bekannte unerwünschte Nebenwirkung. Ein Absetzen der

Medikamente kann eine Symptomverschlimmerung zur Folge haben, die durch Up-Regulation der Rezeptoren unter Therapie erklärbar ist.[33]

Die Gefahr besteht, dass aufgrund vorschneller und fehlerhafter Behandlung eine Störung iatrogen verschlimmert wird. Im Gegensatz dazu stehen notwendige Therapien z.B. in Hinsicht auf nächtlich epileptogene Erkrankungen, deren adäquate Behandlung unerlässlich ist. Kognitive und affektive Dysbalancen aufgrund kindlicher Schlafprobleme, können durch validierte schlafmedizinische Diagnostik aufgedeckt und deren Stabilisierung in die Wege geleitet werden.

### **2.5.3 PLM und Parkinson-Erkrankungen**

Parkinson-Erkrankungen zählen zur heterogenen Gruppe der Synucleinopathien, bei denen es zu Proteinablagerungen in Nervenzellen kommt.[36] Zu den Krankheitsbildern gehören nebst dem Morbus Parkinson die Lewy-Körperchen Demenz (DLB) und die Multisystematrophie (MSA). Alle Synucleinopathien stellen als neurodegenerative Erkrankungen ein Gesundheitsproblem dar, welches meist Menschen in höherem Alter betrifft.[10] Der Begriff Degeneration beschreibt den Umbau eines Gewebes oder Organs, welches die Beeinträchtigung der jeweiligen Funktion zur Folge hat. Das idiopathische Parkinson-Syndrom, auch Morbus Parkinson genannt, stellt mit 100-200 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Deutschland das häufigste Erscheinungsbild dar, dessen Ätiologie als multifaktoriell beschrieben wird.[37] Eine Ursache der langsam fortschreitenden Degeneration der Neuronen ist eine Abnahme dopaminerger Zellen, vorrangig in der Substantia nigra (pars compacta), einem Bereich des Mittelhirns. Die Kardinalsymptome der Erkrankung werden als Symptomenkomplex in Form von Bradykinese / Akinese (Bewegungsarmut bis -Starre), Rigor (Steifigkeit), Tremor (Ruhetremor mit 4-8 Hz) und einer posturalen Instabilität (Beeinträchtigung der stabilen Haltung im aufrechten Stand) beschrieben.[6]

Die genannten Beschwerden sind vorrangig motorisch. Sie sind für Außenstehende sichtbar, und beeinträchtigen den Patienten in seinen Aktivitäten

des täglichen Lebens. Hinlänglich bekannt und für die Betroffenen gravierend, sind die nicht-motorischen Symptome der Krankheit. Sie sind zwar dem Umfeld des Betroffenen weniger offensichtlich, dennoch beeinflussen sie die Lebensqualität bedeutsam.[38] Vorwiegend neuropsychiatrische Symptome wie depressive Verstimmungen, Angststörungen, Affektlabilität sind bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung feststellbar. Vegetative Symptome wie REM-Schlafverhaltensstörungen, Insomnie oder Obstipation, sowie ein herabgesetztes Riechvermögen (Hyposmie / Anosmie) als sensorisches Defizit, sind ebenso charakteristisch.[26]

Mehr als 70 % der Parkinson-Patienten leiden an Schlafproblemen. Die Prävalenz bei bekannter PD (Parkinson Disease) liegt bei 60-98%.[40] Die pathologischen Veränderungen sind in allen Schlafphasen vorkommend. Man findet Störungen im NREM und REM-Schlaf, die Phasen von Leichtschlaf, Tiefschlaf und Traumschlaf umfassen.[29]

Das Erregungssystem, kontrolliert durch Botenstoffe wie Serotonin, Orexin, Noradrenalin, Acetylcholin und Dopamin, ist beeinträchtigt. Dies hat Auswirkungen auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und führt zu zirkadianen Störungen, die laut Hochschorner et al von den Patienten beschrieben werden. [29] Die motorischen Symptome treten im Verlauf der Erkrankung auch nachts auf. Hinzu kommen die bereits beschriebenen nicht-motorischen Symptome sensorischer und neuropsychiatrischer Art. Primäre Schlafstörungen wie das Schlafapnoe-Syndrom, REM-Schlaf-Bewegungsstörungen, sowie Restless-Legs-Syndrom und periodische Beinbewegungen sind laut Suzuki et al Komorbiditäten der PD.[68] Die Vielseitigkeit der Schlafstörungen weist auf eine multifaktorielle Genese der unterschiedlichen Störungen hin. Mittels funktioneller MRT sowie simultaner EEG-Untersuchungen wurden auch bei Parkinson-Patienten zahlreiche Areale identifiziert, die während pathologischer Verhaltensweisen im Schlaf aktiv sind. Es zeigten sich Auffälligkeiten in Bereichen zur Aufrechterhaltung der Wachsamkeit im Bereich des Thalamus, sowie dopaminergener Neurone im Locus caeruleus und den Raphe-Kernen im Bereich des Pons.[40] Diese aktiven Kerne leiten Informationen zum Kleinhirn

weiter und sind mit für die Bewegungskoordination und deren Feinabstimmung zuständig.[54] Neben den motorisch-akinetischen Symptomen des Morbus Parkinson, haben sie zudem Einfluss auf die Kontrolle des REM-Schlafes. Auch hier, ähnlich wie bei der bereits beschriebenen Bewegungsstörung des RLS, steht vorrangig ein subkortikaler Ursprung in der Diskussion.

### **2.5.3.1 REM sleep behavior disorder (RBD) bei M. Parkinson**

Schlafstadium REM (Rapid Eye Movements) ist die Traumphase, hier verarbeitet der Mensch Emotionen. Das Schlafstadium REM kennzeichnet sich im EOG mit schnellen konjugierten Augenbewegungen und einem flachen EMG. Überwiegend in der 2. Nachthälfte findet man dieses Schlafstadium, in dem eine physiologische Muskelatonie des Körpers herrscht.[42]

Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung umschreibt eine Parasomnie, die durch das Ausagieren von Träumen gekennzeichnet ist, so dass eine Störung der physiologischen Muskelatonie des REM-Schlafes auffällig wird. 1986 wurde sie von Schenck und Kollegen erstmalig beschrieben.[59]

Die Prävalenz einer solchen Störung in der Normalbevölkerung liegt bei ca. 0,38 bis 2,1%. Bei Morbus Parkinson oder anderen Synucleinopathien schwankt sie zwischen 51 – 88% und ist deutlich erhöht.[30] Erfahrungsgemäß handelt es sich um kleinere motorische Ereignisse, selten sind es impulsive Handlungen oder Bewegungen in dieser Schlafphase. Solche kleineren Bewegungen gelten als Frühindikator genannter neurodegenerativer Erkrankungen. Laut einer veröffentlichten Studie von 2009 liegt das 12-Jahres-Erkrankungsrisiko bei > 52%.[52] Suzuki et al [68] beschreiben eine Konversionsrate zu einer neurodegenerativen Erkrankung nach 5 Jahren mit 33,1%, nach 10 Jahren mit 75,7% und nach 14 Jahren mit 90,9%.

Einen Hinweis auf die Störung erhält man ähnlich dem RLS durch die Befragung des Patienten. Eine definitive Diagnostik ist jedoch nur durch eine PSG mit begleitender Videoanalyse möglich. Die in der polysomnographischen Untersuchung durchgeführten Messungen mittels Elektrookulographie (EOG)

und Elektromyographie (EMG) samt Hirnstromaktivität (EEG) ermöglichen die Zuordnung der Bewegungen zu einer Schlafphase. So kann zwischen einer Bewegung im REM- und NREM-Schlaf unterschieden werden. Validierte Messmethoden stehen am Anfang einer Diagnostik der RBD. Sie sind elementar zur Vermeidung von falsch-positiven Ergebnissen.

### **2.5.3.2 RLS/PLMD bei M. Parkinson**

Zwischen dem bereits beschriebenen Restless-Legs-Syndrom, der PLMD und der Parkinson-Erkrankung wurden bis dato viele Übereinstimmungen erforscht. Die Diagnose-Kriterien eines RLS werden bei bis zu 19,5% bei den Betroffenen PD-Erkrankten erfüllt.[46] Bislang existieren jedoch zu wenige Studien, die den Zusammenhang ausreichend erklären. Für das RLS sind primäre und sekundäre Ursachen bekannt, wobei das Parkinson Syndrom zu den sekundären Ursachen zählt. Da die Symptome eines RLS in 77% der Fälle binnen 5 Jahren nach Diagnose der PD auftreten,[43] scheint das RLS ungleich der RBD kein Prädiktor der Erkrankung zu sein. Annehmbar ist eher eine zugrunde liegende Komorbidität, denn die Prävalenz der RLS-Symptomatik steigt mit der Schwere der Erkrankung an. Dopaminerge Medikamente gelten bei beiden Erkrankungen als first-line-Therapie. Bei simultanem Auftreten von RLS und PD wird eine starke Beeinträchtigung des diencephalospinalen Signalweges vermutet, der zur Degeneration dopaminergener Neurone führt.[43]

In Bezug auf den verspäteten Beginn der Bewegungsstörungen der Beine, stehen die Medikamente der Parkinson-Therapie im Verdacht, den Schlaf negativ zu beeinflussen. Bezeichnet als Dopamin-bezogene Verhaltensstörungen (DRT) oder Levodopa-induzierte Dyskinesien (LID) [76] sind die Aus- und Nebenwirkungen der Medikamente einer PD vielseitig. Mehrere Parkinson-Medikamente, wie z.B. Seleginin, werden im Körper zu stimulierend wirkenden Substanzen metabolisiert. Nächtliche motorische Störungen sowie Schlaflosigkeit sind die mögliche Folge.[38] Weitere Medikamente stehen auf der Liste mit derartigen Nebenwirkungen auf einen erholsamen Schlaf. Eine Augmentation im Sinne einer Verschlimmerung der Beschwerden durch die

Therapie, kann durch eine falsche Dosierung verursacht werden, wie auch durch eine chronische Therapie dopaminergischer Substanzen.[44] [14]

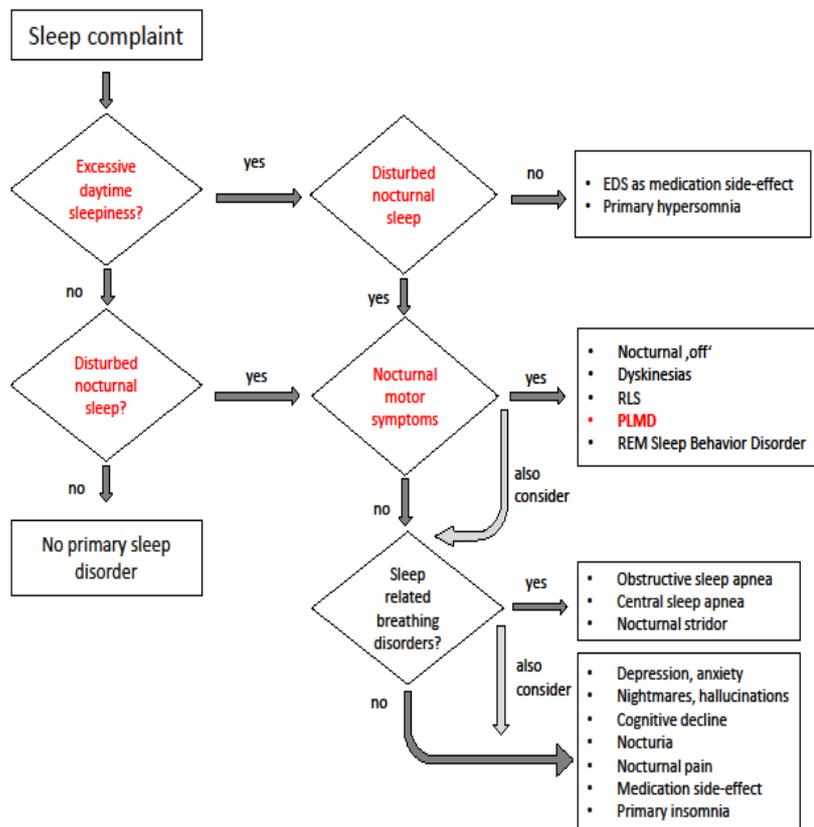
Mit dem Fokus auf die RLS-assoziierten periodischen Beinbewegungen untersuchte eine Forschungsgruppe, ob die Symptome der PLMD eher behandlungsspezifische Resultate oder krankheitsspezifische Komorbiditäten sind. Hierzu wurden unbehandelte Parkinson-Patienten untersucht, so dass man eine PLMD als Folge einer dopaminergen Therapie ausschließen konnte. Die Patienten mit PD zeigten signifikant höhere Werte an PLM`s in Wachheit und Schlaf im Vergleich zu gesunden Kontrollen.[75] Die PLM`s traten in den NREM-Schlafphasen am häufigsten auf und ließen sich demnach von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen abgrenzen. Das Ergebnis weist darauf hin, dass der erhöhte PLMI auf die degenerative neuronale Entwicklung der Erkrankungen zurückzuführen ist. Eine beurteilende Diagnostik der PLMD ist nur ohne vorherige dopaminerge Therapie aussagekräftig. In einer folgenden Studie im Jahr 2014 starteten die Forscher eine adäquate Therapie bei bislang unbehandelten PD-Patienten. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der PLM`s mit teilweise vollständiger Aufhebung der pathologischen Bewegungsmuster.[53] Die gemeinsame Pathologie im Sinne einer Komorbidität scheint am wahrscheinlichsten. Dopaminerge Medikamente können demnach die assoziierte PLMD verschleiern.

PLMD fragmentiert den Schlaf und hat eine bedeutende Tagesschläfrigkeit zur Folge. Die Symptome der Betroffenen spiegeln sich am ehesten in einer herabgesetzten Lebensqualität wider.[20] [45]

Depressive Verstimmungen sind ebenso assoziiert mit der Parkinson-Erkrankung. Als ein häufiges nicht-motorisches Frühsymptom mit einer Prävalenz von 4-70%,[35] wird sie oftmals als Ursache der Schlafstörung angesehen. Auch hier sind circadiane Störungen vorhanden, die zusammen mit Tagesschläfrigkeit und häufigem nächtlichem Erwachen [77] von anderen Störungen differenziert werden müssen. Die Vielfalt und komplexen möglichen Ursachen der Schlafstörungen bei PD, kann die Diagnostik stark erschweren.

Hinter der Diagnose Morbus Parkinson stehen viele Ausprägungen und Begleiterscheinungen, unter denen die Betroffenen leiden. Die Erkrankung selbst ist lediglich symptomatisch behandelbar. Supportiv kommen Therapien zum Einsatz, die das Leid des Patienten lindern und dessen Einbindung in sein psychosoziales Umfeld ermöglichen. Eine verbesserte Lebensqualität durch frühzeitiges Erkennen von Schlafstörungen und deren rechtzeitige Behandlung, sollten Ziele in der Therapie der Parkinson-Patienten sein. Die erhöhte Einschlafneigung am Tage (Excessive daytime sleepiness, EDS) sei bei Parkinson-Patienten ein Risiko für den Patienten selbst, jedoch ebenso für seine Mitmenschen, so bekunden Salawu und Olokoba 2015.[57] Sie beschreiben eine Narkolepsie-ähnliche Einschlafneigung am Tage, bei der die Betroffenen den sich aufdrängenden Schlaf nicht regulieren können. Beim Führen von Kraftfahrzeugen stellen Betroffene eine relevante Gefahr für sich selbst und deren Mitmenschen dar.

Das Erkennen von Schlafproblemen bei Risikopatienten hat hohe Priorität. Auch hier sind Fragebögen ein wichtiges und einfaches Instrument zur primären Diagnostik. Ein Fragebogen, der sich explizit zur Differenzierung und Quantifizierung von Schlafstörungen bei PD eignet, ist die Parkinson`s disease sleep scale (PDSS). In die visuelle Analogskala mit 15 häufigen Symptomen fließen Parameter mit ein, die RBD, sowie motorische und neuropsychiatrische Symptome berücksichtigt.[11] Das Ziel ist eine einfache und schnelle, dennoch zuverlässige Bewertung, die jedem Mediziner eine Einschätzung ermöglicht, ab wann eine schlafmedizinische Konsultation stattfinden sollte. Die komplexe Einschätzung des Schlafes, so bekunden Louter, Aarden et al. [38] erneut, bleibt die Polysomnographie, siehe Graphik.



**Abbildung 1:** Flussdiagramm der Diagnostik zur Beurteilung von Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten (Anlehnend an Graphik aus angegebener Quelle: Diagnostic flowchart for the assesment of sleep disorders in PD) [38]

Die Forscher legen nahe, ein Screening auf Schlafstörungen bei jedem Parkinson-Patienten durchzuführen. Auch bei persistierenden Insomnien oder neuropsychiatrischen Symptomen, sollte an neurodegenerative Erkrankungen gedacht werden. Die unspezifischen Krankheitszeichen werden nicht selten ignoriert und erst retrospektiv als Frühzeichen degenerativer Störungen entlarvt.[72]

Bei einer Erkrankung wie dem Morbus Parkinson, steht die Verbesserung des subjektiven Leidens im Vordergrund der Therapie. Eine adäquate Behandlung kann dann dazu beitragen, dass die Lebensqualität verbessert und dem Patienten ein großes Stück Leid abgenommen werden kann.[67]

### **3 Arbeitshypothese**

Im Zuge der Forschungsarbeit soll die Relevanz der PLMD Beachtung finden. Das Krankheitsbild soll anhand der fächerübergreifenden klinischen Ausprägungen hervorgehoben werden. Die Diagnose PLMD kann Patienten jeden Alters betreffen, und erscheint oft als Komorbidität, deren Auswirkungen durch die gravierende Fragmentation des Schlafes die Lebensqualität der Betroffenen einschränken kann.

Objektive Diagnose-Methoden sind erforderlich eine klare Diagnose zu stellen, auf die eine je nach individuellen Bedürfnissen angepasste Therapie erfolgen sollte. Im Rahmen der Forschungsarbeit sollen die gängigen Methoden der visuellen und automatischen Analyse vorliegender Biosignale einer Polysomnographie vergleichend untersucht werden. Referenz sind die aktuellen Diagnosekriterien der AASM, nach denen die manuelle Bewertung vorgenommen wird.

Die Notwendigkeit der visuell-manuellen Korrektur der automatischen Software-Analysen durch qualifiziertes Fachpersonal gab Anlass dazu, die Validität der automatischen Analyse vergleichend zu betrachten. Schwächen der automatischen Software-Analyse sollten erkannt und nachfolgend bestmöglich behoben werden, um die objektive Diagnostik zu optimieren.

Die zukunftsorientierte Diagnostik erscheint zunehmend zeit- und personalsparend orientiert. Es soll möglich werden, objektiv und klaren Richtlinien folgend, die Bedeutung nächtlicher Bewegungsmuster zu beurteilen, sowie deren Pathophysiologie abwägen zu können.

Mit Hilfe der Forschungsarbeit soll ein Beitrag zur Optimierung der automatischen Software-Analyse geleistet werden. Infolgedessen könnten schwerwiegende Erkrankungen frühzeitig erkannt, und zum anderen falsche Diagnosen mit möglicherweise lebenslanger Medikation nebenwirkungsreicher Substanzen verhindert werden.

Die Klärung der fächerübergreifenden pathophysiologischen Vorgänge, soll die Bedeutung des Krankheitsbildes „periodic limb movement disorder“ (PLMD), sowie die Relevanz schlafmedizinischer Diagnostik in den Fokus stellen.

## **4 Material und Methode**

### **4.1 Rekrutierung der Probanden / Patientenkollektiv**

20 Patienten, bei denen bereits in vorherigen polysomnographischen Untersuchungen ein erhöhter PLM-Index (PLMI) nachweisbar war, wurden im Rahmen der Forschungsarbeit erneut untersucht. Die Datenerhebung wurde unter den standardisierten Bedingungen des Schlaflabors durchgeführt.

Die erforderlichen Biosignalmessungen wurden während einer Polysomnographie-Nacht im **ambulanten Schlaflabor – Schlafdiagnostik Rabenau und Marburg** von Juni 2017- Januar 2018 vorgenommen.

Das Kollektiv der Patienten bestand aus 20 Patienten (davon 6 weiblich und 14 männlich) im Alter von 29 bis 80 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 56,7 Jahren.

Die Rekrutierung unterlag keiner Selektion bzgl. Alter oder Geschlecht.

Der Fokus der Untersuchung wurde gänzlich den periodischen Beinbewegungen gewidmet, so dass eine bestehende oder derzeitig behandelte schlafbezogene Atemstörung nicht als Ausschlusskriterium gewertet wurde.

Die Datenanalyse wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg gemeldet. Die analytische Verwendung der Daten wird als unbedenklich gewertet. (Az.: ek\_mr\_120218\_koehler)

## 4.2 Methodik – Untersuchungstechnik

Die Aufnahme der Parameter der Biosignale erfolgte gemäß Kriterien des AASM-Manuals von 2016,<sup>[22]</sup> unter Berücksichtigung der Updates bis zum derzeitigen aktuellen Scoring-Manual 2.5. vom Jahr 2018.

Leitliniengerecht erfolgten die Registrierungen von Atembewegungen (thorakal und abdominal), Oxymetrie, EKG-Ableitung, Registrierungen von Körperlage, sowie Messungen des Atemflusses ggf. Maskendruckes. Es wurden Ableitungen via EEG und EOG durchgeführt, die Aussage über die Schlafphasen ermöglichten. Zur Bestimmung der Bewegungen dienten EMG-Ableitungen im Bereich des M. masseter, sowie die Ableitungen der unteren Extremität zur Bestimmung der nächtlichen Beinbewegungen, die die relevanten Ergebnisse zur Forschungsarbeit liefern konnten.

4 Elektroden, von denen jeweils 2 im Bereich des Muskelbauches des M. tibialis anterior befestigt wurden, detektierten die Bewegungen beider unterer Extremitäten während des Schlafes. Hierzu wurde die Haut der Patienten mit einer Reinigungspaste (Abrasive Reinigungspaste SkinPrep für EEG-Ableitung PSG von Löwenstein medical) vorbereitet. Verwendet wurden selbstklebende Elektroden mit Gel-Beschichtung (Ambu® Neuroline 720 Neurology Surface Electrodes), die eine hohe Leitfähigkeit gewährleisteten. Zur Veranschaulichung dient die im Anhang befindliche Erläuterung der Klebetechnik. Eine Messung der Impedanz zur Überprüfung der Signalstärke wurde vor jeder PSG-Nacht routinemäßig durchgeführt.

Die Muskelaktivität wurde über die Dauer der PSG mit einer Ablesefrequenz von 200 Hz registriert. Dies geschieht bei Dorsalextension des Fußes im oberen Sprunggelenk (OSG) oder einer Supinations-Bewegung im unteren Sprunggelenk (USG) und gilt als typisch muskuläre Aktivität des periodic limb movements.

Im Anschluss an die nächtliche Messung der Biosignale erfolgte die Analyse in 2-facher Weise: Die erste Analyse wurde durch einen geschulten Auswerter in

visueller Form ausgeführt. Dies bedeutet, dass zunächst die Biosignale in einem 30-Sekunden-Fenster mit der Software MiniScreen Viewer (Version 5.17b R4 Prewiev2) dargestellt wurden. Der visuelle Auswerter markierte nun jedes Ereignis in Form einer Beinbewegung nach den Kriterien der AASM 2018. Das rechte, sowie das linke Bein wurden unabhängig voneinander bewertet, sowie nacheinander beurteilt. Die periodischen Beinbewegungen entsprechen einer Untergruppe der einzelnen LM's, und wurden gemäß der in Punkt 3.2 beschriebenen AASM-Kriterien bewertet. Der visuelle Auswerter machte sich spezifische Darstellungsoptionen der Software zu Nutze. Visuelle Hilfslinien zur exakten Bestimmung der Amplituden-Höhe ermöglichten es zudem, präzise Markierungen zu setzen. Es folgte die manuelle Analyse der Ereignisse der zweiten unteren Extremität, sowie die Sicherung der Daten.

Eine 2. Analyse der vorliegenden Biosignale erfolgte unter Nutzung der bestehenden automatischen Analyse der Software.

Es folgte eine detaillierte Prüfung und Begutachtung der nun vorliegenden Ergebnisse im Vergleich. Im Fokus standen Unterschiede und damit verbundene Fehl-Markierungen der Software, deren Ursachenforschung und kritische Betrachtung.

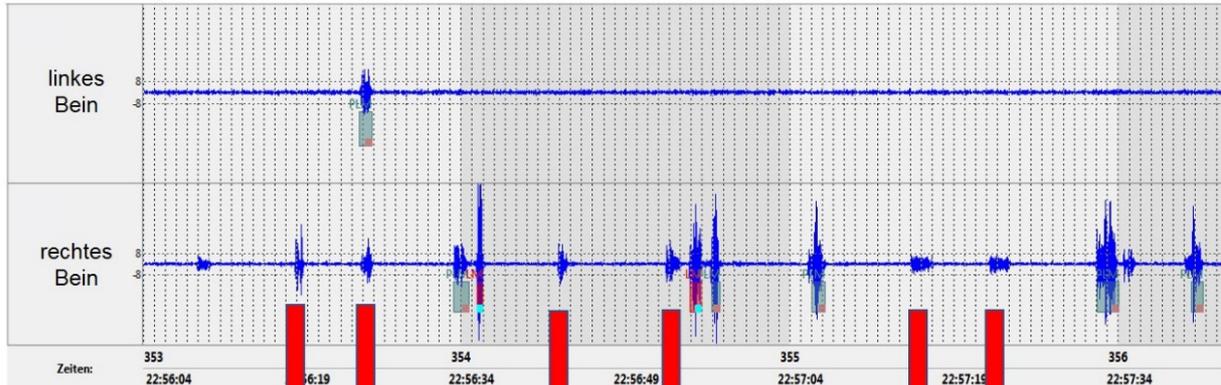
Zur Verdeutlichung soll folgende Abbildung (**Abbildung 2**) dienen, die einen Ausschnitt der Messung von Patientendaten zeigt, welcher zunächst manuell, und im Anschluss automatisch analysiert wurde.

Die obere Graphik hebt Beinbewegungen hervor, die durch die manuelle Analyse bewertet wurden. Die Separation der Extremitäten-Analyse in linkes und rechtes Bein wird am linken Rand der Graphiken erkennbar. In diesem Abschnitt sind vorrangig Bewegungen der rechten Extremität registriert worden. Movements, die den Kriterien der AASM entsprechen, werden mittels Markierung (hier hellblaue Kästchen) unterhalb des Messausschlages verdeutlicht.

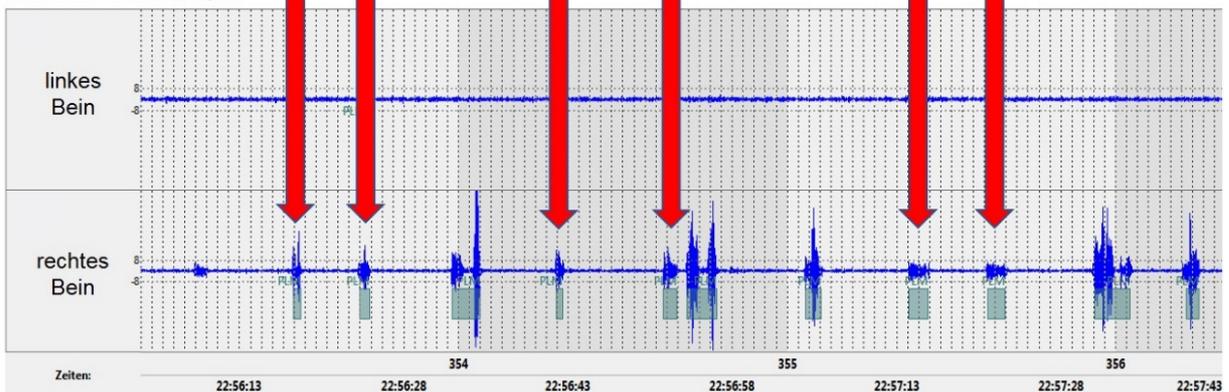
Die untere Graphik soll vergleichend die Bewertung der automatischen Analyse demonstrieren. Es soll hervorgehoben werden, wie unterschiedlich die Bewertung der Bewegungen des rechten Beines ausfallen. Die automatische

Analyse vermerkt in diesem kurzen Abschnitt der Messung eine höhere Anzahl an Bewegungen als die Referenz gemäß AASM-Kriterien. Dies wird verdeutlicht, indem eingefügte rote Pfeile Ereignisse markieren, die nicht den Kriterien entsprechen, in der automatischen Analyse jedoch als solche bewertet werden.

**Manuelle Analyse**



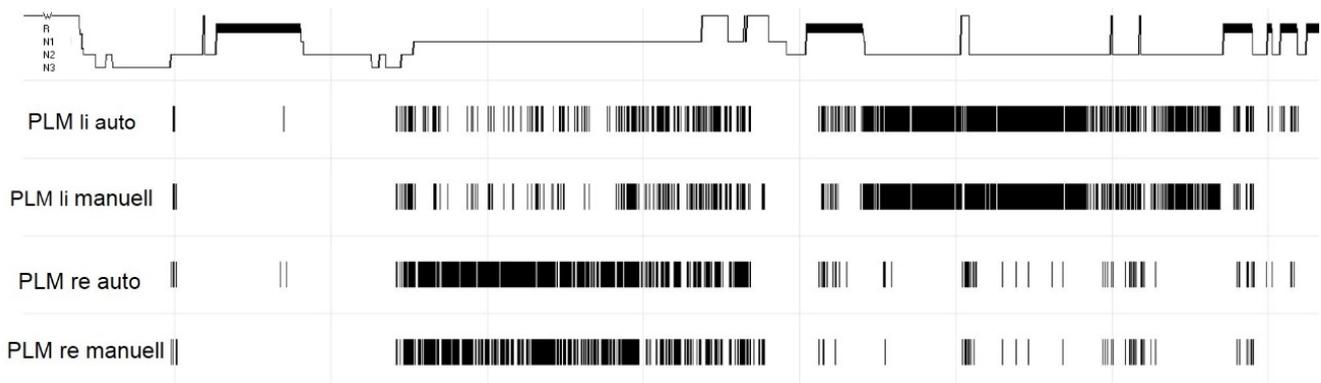
**Automatische Analyse**



**Abbildung 2:** Ausschnitt der Analyse eines Patienten nach manueller Analyse (obere Graphik), sowie äquivalentem Ausschnitt desselben Patienten mit Markierungen der automatischen Analyse (untere Graphik); rote Pfeile heben falsch positive Ereignisse hervor

### 4.3 Methodik – Statistische Auswertung

Die vorliegenden Biosignale wurden zunächst mittels Zusatz-Funktion der Software im EDF-Format kompatibel exportiert. Mit Hilfe der von Dr. rer. nat. Karl Kesper (Technische Leitung des **schlafmedizinischen Zentrums der Klinik für Pneumologie der Philipps-Universität Marburg**) programmierten Software EDFTrace (Version v0.67) war es möglich, die Biosignale der Bewegungen zu analysieren. Dies geschah durch Umrechnung und Darstellung der EMG-Amplituden in zählbare Ereignisspuren, wie im folgenden Beispiel gezeigt (**Abbildung 3**):



**Abbildung 3:** Darstellung der Ergebnisse "PLM li auto" vs "PLM li manuell", sowie "PLM re auto" vs "PLM re manuell" in der Übersicht via EDFTrace

Die Bezeichnung am linken Bildrand lässt erkennen, dass nun die Bewegungen herausgefiltert wurden, die sowohl mithilfe der automatischen Software, als auch durch den manuellen Bewerter als periodische Bewegungen registriert wurden. Leg movements, die den Kriterien nicht entsprachen wurden bereits ausgeschlossen. Die PLM`s wurden ebenfalls seitengetrent berechnet.

In **Abbildung 3** wird bereits durch die Darstellung eine Differenz merklich, da die durchgeführten Analysen (PLM auto = automatische Analyse; PLM manuell = manuelle Analyse) direkt untereinander aufgeführt sind.

Der direkte Vergleich der Biosignale von manueller und automatischer Analyse wurde mit Hilfe einer ereignisbezogenen Kreuztabelle übersichtlich darstellbar. Die Berechnung der Signale erfolgte elektronisch mit oben aufgeführter Software. Ein Vergleich fand zwischen manueller und automatischer Analyse sowie in Separation der beiden unteren Extremitäten statt.

Mittels 4-Felder-Tafel wurde die automatische Softwareanalyse als „Test“ (PLM auto) der manuellen Analyse als „Referenz“ (PLM manuell) gegenübergestellt.

**Abbildung 4** soll anhand der Daten des linken Beins von Patient 1 verdeutlichen, welche Informationen die 4-Felder-Tafel bietet.

PLM auto (Patient 1 li)	positiv	275	225
	negativ	32	-
		positiv	negativ
	PLM manuell (Patient 1 li)		

**Abbildung 4:** Beispiel einer 4-Felder-Tafel: farblich hervorgehoben sind richtig positive (rp), falsch negative (fn), sowie falsch positive (fp) Messwerte der Extremität

Mittels ereignisbezogener Analyse der periodischen Beinbewegungen vermag die 4-Felder-Tafel die Summe der gezählten Ereignisse übersichtlich zu präsentieren.

Die Ereignisse (PLM) die während einer PSG-Nacht von beiden Methoden übereinstimmend erkannt wurden sind grün dargestellt (275), und stellen richtig positive (rp) Ereignisse dar. Falsch negative Ereignisse (32) sind in der Abbildung blau hervorgehoben. Zusammen mit solchen Ereignissen, die lediglich in der

manuellen Analyse als Ereignisse bewertet werden, lässt sich die Sensitivität der automatischen Analyse berechnen (Sensitivität =  $rp / [rp + fn]$ ).

Diese umschreibt prozentual, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis (PLM) als solches erkannt wird und gehört zu den Testgütekriterien.

Der Parameter der falsch positiven (fp) Ereignisse stellt diejenigen Ereignisse dar, die von der automatischen Analyse fälschlich erkannt wurden, und von der manuellen Analyse nicht gewertet werden. In der Abbildung ersichtlich durch rote Hervorhebung (225).

In Kombination mit der Anzahl der richtig positiven Ereignisse werden Rückschlüsse auf die Präzision (PPV = positive Predictive Value =  $rp / [rp + fp]$ ) der automatischen Analyse ermöglicht. Eine hohe Präzision umfasst eine gute Wiederholungsgenauigkeit. Je präziser das Testverfahren arbeitet, umso weniger streuen die Ergebnisse.

Bezogen auf ein einzelnes Ereignis in Form einer periodischen Beinbewegung war es nun interessant zu erfahren, wie sich Sensitivität und Präzision im direkten Vergleich der beiden Messmethoden verhalten.

## **5 Ergebnisse**

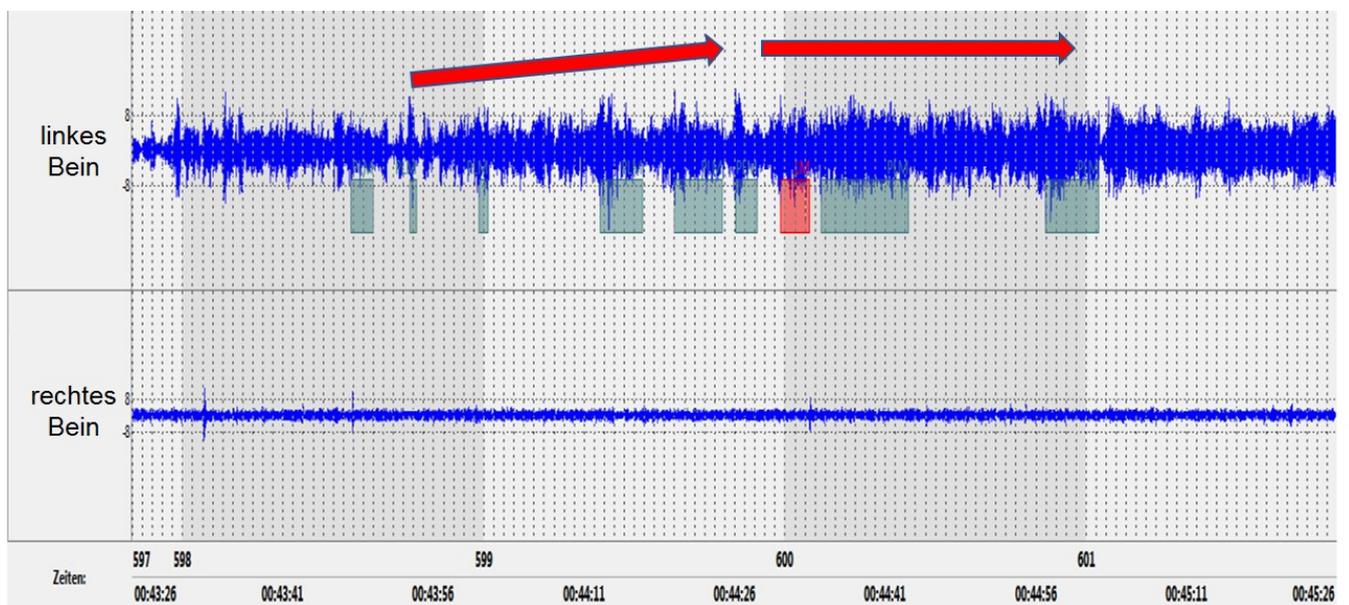
### **5.1 Ergebnisse des direkten Vergleichs der Analysemethoden**

Nach abgeschlossener Analyse der Biosignale wurden die vorliegenden Daten der manuellen mit denen der automatischen Analyse verglichen. Die markierten Ereignisse wurden initial visuell, sowie ergänzend durch die Report-Funktion der Software vergleichend betrachtet.

Es konnten deutliche Unterschiede in der Anzahl der erkannten Gesamt-Ereignisse festgestellt werden. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass die automatische Analyse der bestehenden Software deutlich häufiger

Bewegungseignisse markierte und als solche wertete, die nicht den derzeitigen Kriterien der AASM entsprechen. Im Folgenden sollen einige Beispiele erläutert werden, die dies begründen können.

Die Software zeigte Probleme bei der Festlegung einer Baseline, die für eine exakte Erkennung des Beginns einer Beinbewegung („leg movement“ = LM) erforderlich ist. Laut Kriterien der AASM ist für den Beginn der Bewegung das Überschreiten um  $> 8\mu\text{V}$  für eine Dauer von  $> 0,5$  Sekunden maßgebend.[22] Die Software markierte unerschwellige Spannungsschwankungen als leg movements, wodurch im Verlauf eine deutlich erhöhte Anzahl an periodischen Beinbewegungen gezählt wurden.



**Abbildung 5:** Beispiel einer Messung, bei der es sich am ehesten um eine Elektroden-Ablösung handelt; eine schlechte Signalweiterleitung lässt die Baseline ansteigen, was von der automatischen Analyse nicht erkannt wird; ( Verdeutlichung durch rote Pfeile)

Änderungen der Baseline können durch mechanisches Lösen der EMG-Elektroden während des Schlafes hervorgerufen werden.

Abbildung 5 soll ein solches Problem verdeutlichen. In der oberen Ableitung, die Bewegungen des linken Beins darstellt, werden mehrere Signalveränderungen der Elektroden als movements bewertet. Der Unterschied der Grundspannung

(baseline) ist durch direkten Vergleich der unteren Ableitung (rechtes Bein) mit dem bloßen Auge sichtbar. Eine niedrige Amplitude ermöglicht der Software das Onset einer Bewegung  $> 8 \mu\text{V}$  zu erfassen. Bei Abweichungen durch eine schlechte Signalweiterleitung entstehen Probleme der exakten Markierung von Bewegungen.

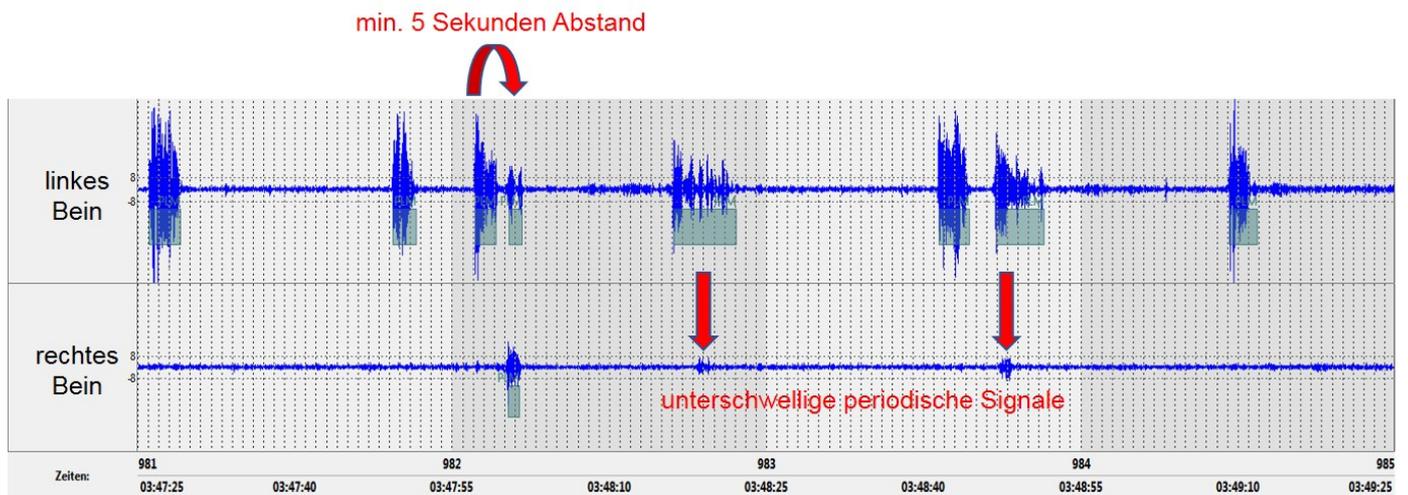
Die Bewegungssignale des linken Beins sind in **Abbildung 5** durchgehend vorhanden. Minimale Veränderungen der Amplitude und Signalstärke erlauben der Software keine klare Abgrenzung in Hinsicht einer eindeutigen Bewegung gemäß AASM-Kriterien. Die automatische Analyse setzt infolge dessen einige Markierungen, die nicht den Kriterien entsprechen. Diese geringen Schwankungen werden als Bewegungen gedeutet, die in diesem Fall jedoch am ehesten auf ein Ablösen der Elektrode zurück zu führen sind. Die roten Pfeile sollen dem Betrachter den Anstieg und die folgende konstante Erhöhung der Grundspannung veranschaulichen.

Die „falsch positiven“ Markierungen werden in der Abbildung mithilfe rechteckiger Kästchen unterhalb der Signallinie erkennbar.

Ferner fanden sich Messungen, bei denen die Software geringfügig unterschwellige Bewegungsmuster in periodischer Abfolge nicht erkannte. Solche Bewegungen fallen aus dem Fokus der Bewertung und werden als „falsch negativ“ erfasst. Auch hier beispielhaft eine Darstellung dieser Problematik in **Abbildung 6**. In der unteren Ableitung des rechten Beins wurde lediglich eine Bewegung als solche gewertet. Die 2 folgenden Bewegungen, mit roten Pfeilen gekennzeichnet, werden aufgrund der etwas zu geringen Signalstärke nicht gewertet, wenn auch sie eine ggf. relevante Periodizität besitzen.

Die Kennzeichnung von Bewegungen, die zeitlich kurz hintereinander auftraten, war nicht zuverlässig in der korrekten Wertung von Beginn und Ende. Die laut AASM erforderlichen Mindestabstände konnten durch die Software nicht konsequent erkannt werden. Die Abstände zwischen 2 aufeinanderfolgenden PLM's von  $> 5$  Sekunden sind erforderlich, um den Kriterien der AASM zu

entsprechen. Ebenso in **Abbildung 6** soll dieses Problem Verdeutlichung finden. Die obere Ableitung des linken Beins zeigt ein solches Beispiel in welchem, durch die rote Markierung hervorgehoben, der Mindestabstand nicht regelrecht berücksichtigt wird. Bei korrekter Markierung würde in diesem Fall lediglich 1 Bewegungsereignis, anstatt den hier erkannten 2 Ereignissen, gezählt.



**Abbildung 6:** Obere Ableitung: Fehler in der Erkennung des Mindestabstandes, der nicht korrekt eingehalten wird (laut AASM min. 5 Sekunden); Untere Ableitung: unterschwellige Periodizität wird nicht erkannt, visuell jedoch deutlich erkennbar; Relevantes rot markiert und beschriftet.

Zusammengefasst zeigte sich eine deutliche Tendenz in Richtung falsch positiver Ergebnisse durch die automatische Analyse der Messdaten.

## 5.2 Ergebnisse der Statistischen Auswertung

Zur tabellarischen Veranschaulichung des Vergleichs der Analysemethoden wurde das Programm Microsoft® Excel® für Office 365 MSO benutzt.

**Table 1** zeigt die Ergebnisse der vergleichenden Messungen der 20 Patienten, die nach Datenerhebung im Rahmen einer PSG-Nacht durch beide Messverfahren analysiert wurden.

Die Extremitäten wurden getrennt erfasst, so dass auch hier eine differenzierte Darstellung der rechten und linken Extremität gewählt wurde.

In der Spalte, die mit „Test (auto)“ bezeichnet abgebildet ist, finden sich alle Ereignisse an periodischen Beinbewegungen des jeweiligen Patienten, die durch die automatische Analyse erfasst wurden. Direkt daneben aufgeführt erscheint die vergleichende „Referenz (manuell)“. Hier steht die nach AASM-Kriterien korrigierte Zahl der Ereignisse in Summe.

Die bereits mit Hilfe der 4-Felder-Tafel visualisierten Parameter „richtig positiver (rp)“, „falsch negativer (fn)“ sowie „falsch positiver (fp)“ Berechnungen, sind in Folge aufgeführt.

Zur Beurteilung der Test-Güte der Verfahren im Vergleich dienen die Spalten „Präzision“ sowie „Sensitivität“, die sich wie oben beschrieben aus den vorherigen Ergebnissen berechnen lassen.

Der in der rechten randbildenden Spalte dargestellte „F1-Score“ gilt als kombiniertes Maß für die Genauigkeit des Messverfahrens. In diesem Wert sind die Präzision (Precision) und die Trefferquote (Recall) kombiniert, so dass er als Einzelwert eine gute Aussage über die Güte der Messung zulässt. Seine Angabe erfolgt in Prozent (0-100) oder äquivalent in Form einer Dezimalzahl (0,1-1,0).

In Zusammenschau sind letztlich die summierten Ereignisse aller Patienten aufgeführt, sowie die gemittelten Werte von Präzision, Sensitivität und F1-Score. Die Relevanz und detaillierte Betrachtung der Ergebnisse sollen im Folgenden durchdacht werden.

Patient	Seite	Test (auto)	Referenz (manuell)	richtig positiv (rp)	falsch negativ (fn)	falsch positiv (fp)	Präzision (%)	Sensitivität (%)	F1-Score (%)
1	links	500	307	275	32	225	55,0	89,6	68,2
	rechts	633	510	461	49	172	72,8	90,4	80,7
2	links	219	161	154	7	65	70,3	95,7	81,1
	rechts	410	373	364	9	46	88,8	97,6	93,0
3	links	250	171	140	31	110	56,0	81,9	66,5
	rechts	167	123	101	22	66	60,5	82,1	69,7
4	links	713	595	555	40	158	77,8	93,3	84,9
	rechts	569	408	372	36	197	65,4	91,2	76,2
5	links	99	56	46	10	53	46,5	82,1	59,4
	rechts	293	282	270	12	23	92,2	95,7	93,9
6	links	843	231	204	27	639	24,2	88,3	38,0
	rechts	849	476	393	83	456	46,3	82,6	59,3
7	links	527	344	327	17	200	62,0	95,1	75,1
	rechts	351	296	279	17	72	79,5	94,3	86,2
8	links	217	156	141	15	76	65,0	90,4	75,6
	rechts	366	261	246	15	120	67,2	94,3	78,5
9	links	175	131	108	23	67	61,7	82,4	70,6
	rechts	323	289	237	52	86	73,4	82,0	77,5
10	links	410	391	362	29	48	88,3	92,6	90,4
	rechts	210	167	148	19	62	70,5	88,6	78,5
11	links	560	379	350	29	210	62,5	92,3	74,5
	rechts	355	158	144	14	211	40,6	91,1	56,1
12	links	537	434	384	50	153	71,5	88,5	79,1
	rechts	567	461	394	67	173	69,5	85,5	76,7
13	links	298	180	165	15	133	55,4	91,7	69,0
	rechts	281	175	155	20	126	55,2	88,6	68,0
14	links	595	429	387	42	208	65,0	90,2	75,6
	rechts	620	480	440	40	180	71,0	91,7	80,0
15	links	444	234	129	105	315	29,1	55,1	38,1
	rechts	293	281	179	102	114	61,1	63,7	62,4
16	links	610	538	520	18	90	85,2	96,7	90,6
	rechts	611	521	498	23	113	81,5	95,6	88,0
17	links	521	99	70	29	451	13,4	70,7	22,6
	rechts	412	71	38	33	374	9,2	53,5	15,7
18	links	79	33	19	14	60	24,1	57,6	33,9
	rechts	219	127	111	16	108	50,7	87,4	64,2
19	links	323	265	228	37	95	70,6	86,0	77,6
	rechts	315	298	241	57	74	76,5	80,9	78,6
20	links	291	117	105	12	186	36,1	89,7	51,5
	rechts	216	83	70	13	146	32,4	84,3	46,8
Summe	links	8211	5251	4669	582	3542	56,9	88,9	69,4
	rechts	8060	5840	5141	699	2919	63,8	88,0	74,0
	gesamt	16271	11091	9810	1281	6461	60,3	88,5	71,7

**Tabelle 1:** tabellarische Darstellung der Ergebnisse; „Test (auto)“ = automatische Softwareanalyse; „Referenz (manuell)“ = manuelle Analyse nach AASM-Kriterien; rp = richtig positiv; fn = falsch negativ; fp = falsch positiv; Precision = Präzision / PPV (positiv predictive value); Sensitivität =  $rp / (rp + fn)$ ; F1-Score =  $F1 = 2 \times \text{PREC} \times \text{RECALL} / (\text{PREC} + \text{RECALL})$

<b>Beispiel: Patient 1 (linkes Bein)</b>	
<b>Präzision</b>	55,00%
<b>Sensitivität</b>	89,58%
<b>F1-Score</b>	0,68

**Abbildung 7:** Präzision, Sensitivität und F1-Score, berechnet aus den Ergebnissen der Kreuztabelle am Beispiel eines Patienten

**Abbildung 7** stellt beispielhaft die Berechnung der Parameter Präzision, Sensitivität und F1-Score dar. Wie im Beispiel gezeigt, wird hier die Messung eines Patienten (Patient 1) für eine Seite (links) betrachtet. Die periodischen Beinbewegungen linksseitig für den Zeitraum der PSG-Nacht wurden von der automatischen Analyse zu 89,58 % (= Sensitivität) als solche erkannt und bewertet. Die Präzision, unter Einbezug der falsch positiven Ergebnisse wird hier mit 55,00 % berechnet.

Auf gleiche Weise erfolgten die übrigen Messungen der Patienten 1-20 für jede Seite, so dass sich die errechneten Parameter wie folgt darstellen lassen.

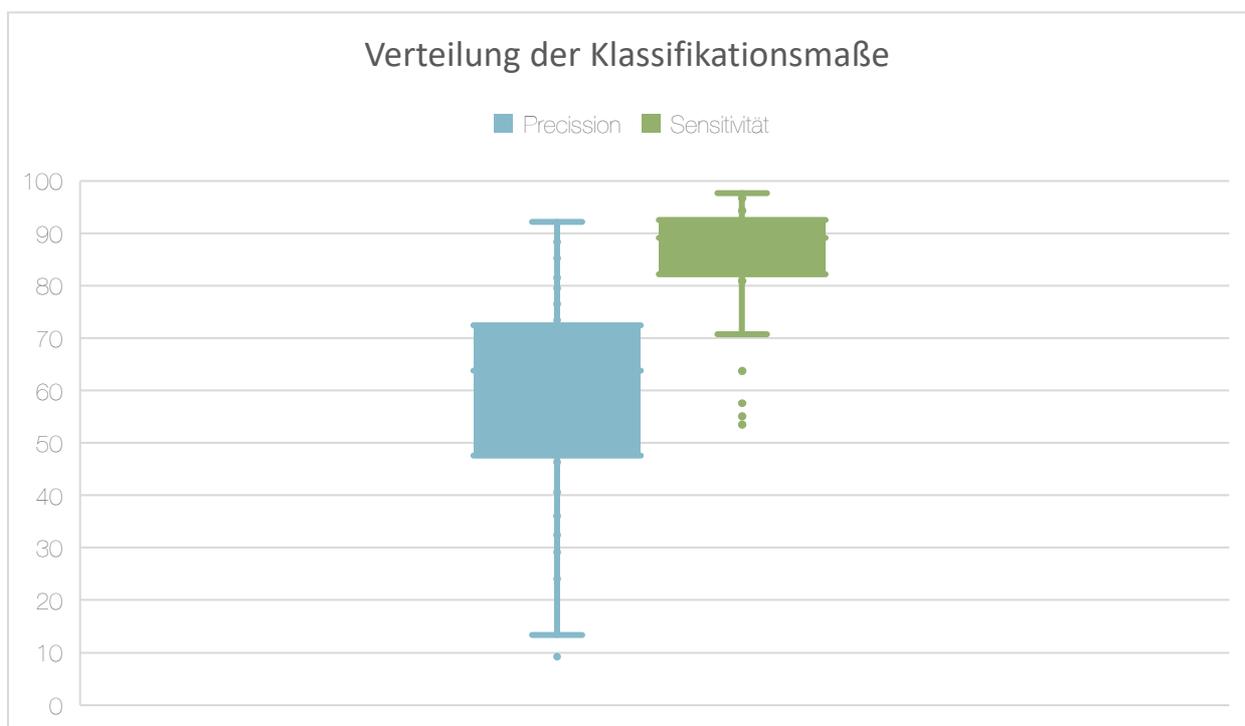
	<b>Alle Patienten li Seite</b>	<b>Alle Patienten re Seite</b>	<b>Alle Patienten beide Seiten</b>
<b>Präzision</b>	56,86%	63,78%	59,14%
<b>Sensitivität</b>	88,92%	88,03%	88,60%
<b>F1-Score</b>	0,69	0,74	0,71

**Abbildung 8:** Präzision, Sensitivität und F1-Score für alle Patienten in der Gesamt-Übersicht

In Betracht der Messungen, bezogen auf alle der Forschungsarbeit einbezogenen Patienten mit periodischen Beinbewegungen beider Extremitäten, zeigen sich folgende Ergebnisse: Die Gesamt-Präzision liegt bei 59,14 %, und zeigt nur eine geringe Abweichung zur vorherigen Darstellung in Bezug auf einen Patienten. Ebenso der F1-Score, der die Präzision beinhaltet. In Bezug auf die

Sensitivität spiegelt **Abbildung 8** gemäß den Einzelwerten eine sehr geringe Streuung wider. Sie stellt sich relativ konstant mit 88 % dar.

Das folgende Diagramm in Form eines Box-Plots soll ebenso zur Veranschaulichung des Vergleiches dienen. Mittels dieses Diagrammes werden die Streuungen um den jeweiligen Median in Darstellung gebracht. Im Interesse stand die Streuung der Werte der gemessenen Beinbewegungen mit dem Fokus auf deren Präzision und Sensitivität.



**Abbildung 9:** Box-Plot-Diagramm: in Darstellung sind Streuung um den Median der Messungen hinsichtlich Präzision (blau) und Sensitivität (grün)

Das Box-Plot-Diagramm gibt einen schnellen Überblick über die Verteilung der Daten. Zentral in der Box, in dessen Mitte sich der Median der Messdaten befindet, liegen 50 % der Messungen. Die restlichen Messungen liegen verteilt zwischen unterer bzw. oberer Quartile des Box-Plot's, und werden als Whisker bezeichnet. Der Bereich kennzeichnet den Interquartilsabstand (IQR =

interquartile range), der wenig anfällig für Ausreißer ist. Außerhalb des Diagramms stellen sich die Ausreißer in Form eines Punkts dar.

Gemäß **Abbildung 9** zeigt sich in Bezug auf die Sensitivität (grünes Box-Plot) eine niedrige Streuung im Bereich von 82-92 %, lässt man die Ausreißer außer Betracht. Die Präzision (blaues Box-Plot) zeigt sich deutlich abweichend mit hoher Streuung, sowie höherem Interquartilsabstand und Messwerten im Bereich von 47-72%.

## 6 Diskussion

Mithilfe der vorliegenden Forschungsarbeit wurden retrospektiv die Biosignale einer polysomnographischen Untersuchung von 20 Patienten mit periodischen Beinbewegungen untersucht. Die Analyse der Daten erfolgte zum einen durch automatische Analyse sowie vergleichend manuell durch geschultes Personal. Die automatische Analyse der vorhandenen Software wurde basierend auf den aktuellen Kriterien der AASM kritisch betrachtet. Dies fand in Form der manuellen Analyse als Referenz statt.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Software überwiegend zuverlässig PLM's erkennt, welches sich in einer hohen Sensitivität im Vergleich mit der manuellen Analyse spiegelte. Im direkten Vergleich durch Analyse gemäß AASM-Kriterien durch den manuellen Auswerter, ließ sich jedoch feststellen, dass nicht alle erkannten Ereignisse tatsächlich die erforderlichen Kriterien erfüllen, demnach falsch positiv waren.

Die Präzision zeigte deutliche Streuungen und lässt auf Ungenauigkeiten der Software-Markierungen schließen. Der zusätzlich berechnete F1-Wert als kombiniertes Maß der statistischen Analyse unterstützt dieses Ergebnis.

Methodik und Ergebnisse der Forschungsarbeit sollen im Folgenden kritisch hinterfragt, sowie vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes, im Vergleich der Prioritäten anderer Arbeiten, verglichen werden.

## 6.1 Methodenkritik

Die retrospektive Analyse der Patientendaten erfolgte ohne Einschränkung in Hinsicht auf Geschlecht oder Alter, sowie bereits bestehender Therapie einer schlafbezogenen Atemstörung. Als Einschlusskriterium galt ein hoher PLMI, der mit Hilfe bereits erfolgter Polysomnographie-Befunde ermittelt wurde. Dieses methodische Vorgehen erlaubte eine effiziente Rekrutierung des Kollektivs, durch welche zahlreiche PLM-Ereignisse der Analyse zur Verfügung standen.

Einen kritischen Blick verdient die niedrige Fallzahl der Forschungsarbeit. Es wurden lediglich 20 Personen untersucht, so dass unter Berücksichtigung der seitengetreunt erfassten Extremitäten, 40 Analysen von Beinbewegungen stattfanden. Da jedoch durch bereits vorherige Untersuchungen explizit Patienten mit hohem PLMI rekrutiert wurden, beinhalteten die Messungen genügend Bewegungen der Extremitäten, deren Analyse erfolgen konnte. Hinsichtlich des Vergleichs zweier Methoden zur Beurteilung der Beinbewegungen lag die Priorität bei möglichst vielen Ereignissen, die erfasst werden können. Zur besseren Beurteilbarkeit erscheint eine größere Fallzahl für folgende Untersuchungen dennoch sinnvoll. So wäre es, bezogen auf die klinische Relevanz interessant, ein Patientenkollektiv hinzu zu nehmen, deren PLMI grenzwertig pathologisch ist. Inwiefern die falsch positiven Ergebnisse der automatischen Software diese Patientenergebnisse demnach als falsch pathologisch einstufen, sind zu untersuchen.

Da die Erhebung der periodischen Beinbewegungen leitliniengerecht gemäß den Kriterien der AASM erfolgte, könnten sich weitere Untersuchungen der Daten in Bezug auf ergänzende Biosignale anschließen. Auswirkungen der PLM auf Herzfrequenz und Hirnstromaktivität, sowie der Einfluss der Überdrucktherapie bei bestehender OSAS, könnten ebenso vergleichend untersucht werden. Da diese Kausalitäten jedoch nicht vorrangiges Ziel der Untersuchung waren, und das Kollektiv vergleichsweise klein war, fanden diese Aspekte keine Beachtung. Mit dem Fokus auf die Prüfung der Validität der bestehenden Software, erscheint die Rekrutierung zweckdienlich.

Sinnvoll erschien die Betrachtung der analysierten Daten in Form einer ereignisbezogenen Kreuztabelle. So konnten die periodischen Beinbewegungen als Ereignisse erfasst, und mit denen der manuellen Analyse verglichen werden. Die Berechnung von Sensitivität und Präzision wurden als relevante, zu bestimmende Parameter gewertet. Mit dem Hintergrund, gemäß eines Suchtests, periodische Beinbewegungen primär zu erkennen, sind die gewählten Darstellungsoptionen und Zielparameter geeignet.

Als problematisch stellte sich die Ableitungsqualität der verwendeten EMG-Elektroden im Verlauf der PSG-Nächte dar. Durch die Bewegungen der Extremitäten während der Nacht, kann davon ausgegangen werden, dass die empfohlene Impedanz gemäß AASM-Kriterien  $< 10 \text{ K}\Omega$  nicht über die Dauer der PSG-Nacht beständig blieb. Baseline-Erhöhungen im Verlauf der Nacht, die vermehrt feststellbar waren, deuteten auf ein Ablösen der Elektroden hin, worauf bereits eingegangen wurde.

Die Bewertungen der PLM's wurden infolgedessen deutlich erschwert. Als vermeidbarer Fehler der ungenauen Beurteilung von periodischen Beinbewegungen bedarf es hier einer Optimierung. Denkbar wäre es, weitere, automatisch ausgelöste Impedanzmessungen in die Software zu implementieren, die während einer PSG-Nacht eine aktuelle Angabe der Impedanz ermöglichen. Durch eine Mitteilung auf den Bildschirm der nächtlichen Überwachung nach Überschreitung des Grenzwertes, bestünde die Möglichkeit der Behebung des Ableitungs-Defizits durch die anwesende Sitzwache.

Auch für die Beurteilung pathologischer Ergebnisse einer PSG-Nacht könnten wiederholte, sowie im System gespeicherte Überprüfungen der Impedanz von Nutzen sein.

Kontaktlose Messsysteme, die beispielsweise durch Reflexion von Radiowellen die Bewegungen des Schlafenden messen, scheinen eine Alternative zu den Elektroden der PSG zu sein, so bekunden Terjung, Wang et al. [69] Die Untersuchung sei angenehmer für den Patienten, ein Ablösen der Elektroden würde ebenso vermieden werden, so die beteiligten Forscher. Leider, so zeigten Validierungen dieser neuen Methode, komme es zu Limitationen hinsichtlich der

diagnostischen Genauigkeit. [69] Als Screening-Methode für OSAS [74] und PLM richtungsweisend, kann diese neuartige Messmethode bis dato keine PSG ersetzen.

Kritisch betrachtet werden, sollte im Weiteren die durchgeführte manuelle Analyse. Als Referenz gemäß Kriterien der AASM geltend, ist sie zweckdienlich und geeignet. Der manuelle Beurteiler setzte den Fokus gezielt auf die Markierung der Beinbewegungen in Hinsicht auf eine exakte und fokussierte Analyse. Parameter wie Schlafphasen, Hypopnoen oder Apnoen wurden nicht berücksichtigt. Die Gegenüberstellung von manueller und automatischer Methode könnte jedoch den Anschein erwecken, dass eine automatische Analyse nie im Stande sein kann, einen manuellen Betrachter zu ersetzen. Die Realität im alltäglichen Prozedere eines Schlaflabors vermag es jedoch nicht zu gewährleisten, Schlafparameter derart ausführlich und zeitintensiv zu analysieren. Effiziente Analysen stehen im Fokus der zukünftigen Diagnostik, die zugleich zeit- und personalsparend orientiert ist. Ob sie vom verfügbaren Personal im Schlaflabor geleistet werden kann und sollte, bleibt zu diskutieren.

## **6.2 Ergebniskritik**

Eine Auswertung der zahlreichen Biosignale durch die Software erforderte nur einen Bruchteil der Zeit, die der visuelle Bewerter investieren musste. Keine manuelle Analyse vermag derart zeit-effizient Bewegungen zu erfassen. Bereits 2012 bewerteten Frauscher et al bei 60 Patienten den Aufwand einer validen manuellen Auswertung als immens.[21] Zuzüglich der erforderlichen Dauer, die eine manuelle Analyse in Anspruch nimmt, sollte die individuelle und sehr subjektive Bewertung thematisiert werden. Eine untersucherabhängige Variation kann nicht ausgeschlossen werden, so dass unterschiedliche Bewerter zu divergierenden Ergebnissen kommen. Eine neutrale und objektive Analyse vermag die manuelle Methode nicht zu erzielen. Betrachtet man die allgemeinen Gütekriterien für Messinstrumente, die aus Objektivität, Reliabilität und Validität bestehen,[27] stellt die Objektivität die erforderliche Basis dar. Auf sie aufbauend

können die Kriterien Reliabilität sowie Validität erfüllt werden. Schulungen des Personals hinsichtlich Neuerungen der Bewertungskriterien müssen stetig erfolgen, um validierte Arbeit zu gewährleisten. Die Kriterien der AASM erfahren binnen der letzten Jahre regelmäßig Ergänzungen, deren Umsetzung in den Schlaflaboren nur zeitversetzt erfolgen kann. Automatische Methoden, die als universell und effizient gelten, kann die Diagnostik schlafmedizinischer Parameter vorantreiben und verbessern, betrachtet man die Notwendigkeit der Analyse großer Patienten-Kollektive in der Summe.

In Hinsicht auf bereits beschriebene Hintergründe, die unter anderem diagnostische Maßnahmen im Bereich der Neurologie umfasste, sollte die Tendenz der gesellschaftlichen Entwicklung Berücksichtigung finden.[65] Im Zuge des demographischen Wandels und der Auswirkungen neurologischer Störungen auf den Schlaf, wird die Bedeutsamkeit valider Messmethoden in der Schlafmedizin in den kommenden Jahren vermutlich steigen.

Durch die Software werden Bewegungen der Extremitäten überwiegend zuverlässig erkannt, was sich in der hohen Sensitivität von > 88% widerspiegelt. In Hinsicht auf das Ziel einer ersten diagnostischen Untersuchung in Form eines Suchtests auf die Erkrankung PLMD, erweist sich die hohe Sensitivität als erfolgversprechend.

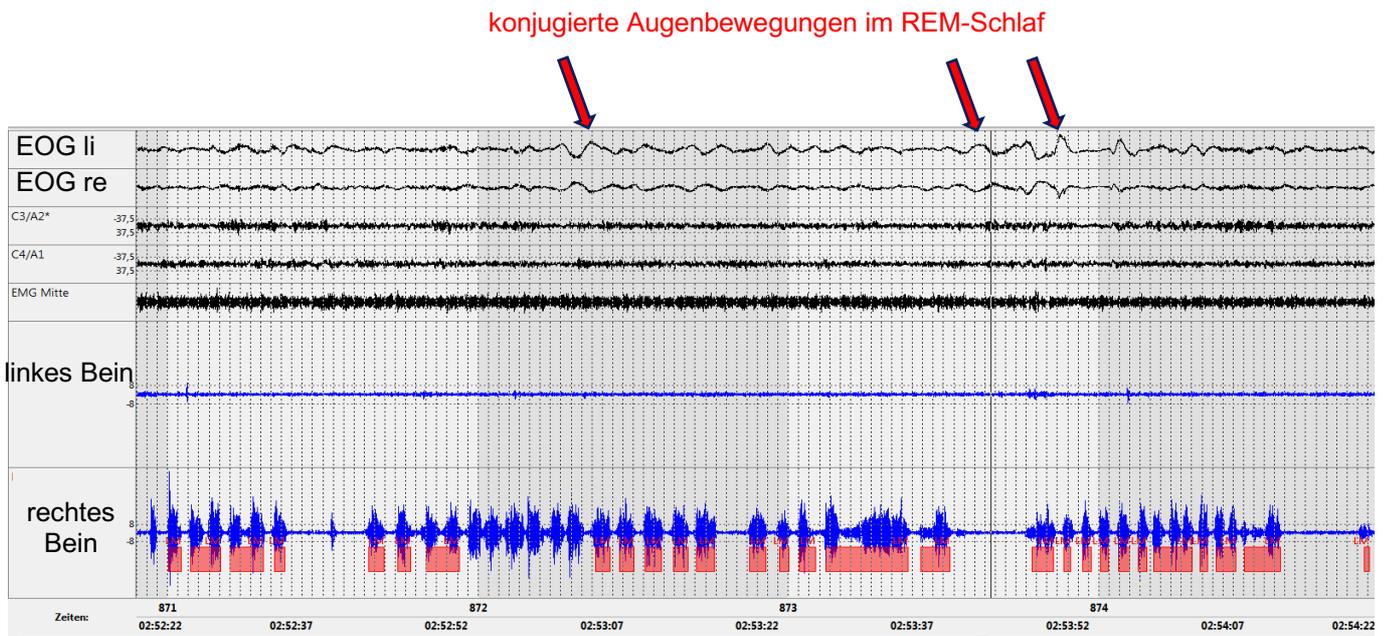
Videoaufnahmen der Patienten während der PSG-Nacht stehen meist ergänzend zur Verfügung, um den Verdacht einer Bewegungsstörung zu untermauern.[17] Garn et al untersuchten eine alternative Methode der Bewegungsdetektion durch 3D-Video während PSG-Nächten. Auch diese Art der berührungslosen Messmethode zeigte im Vergleich zur gängigen EMG-Elektrode eine zuverlässige Erkennung von Bewegungen im Schlaf.[23] Zudem zeichnete sich die Methode durch eine geringere Störanfälligkeit des Schlafenden aus. Dennoch, so bekundeten die Forscher, sei diese Art der Messung in der Routine nicht immer möglich. Nachteil der Video-Sequenzen sei die zeitaufwendige Beurteilung nach jeder Messnacht, die nicht automatisiert erfolgen kann. So setzt sich weiterhin die Messung via EMG-Elektroden als Suchtest durch, bevor ggf.

nach pathologischem Befund, auf derartig neue Methoden der Messung zurückgegriffen werden könnte.

Die Ergebnisse der Forschungsarbeit zeigen eine deutliche Tendenz in Richtung falsch positiver Ergebnisse der automatischen Analyse. Ursachen der fehlerhaften Erkennung wurden bereits im Ergebnisteil thematisiert. Überwiegend handelte es sich um systematische Fehler, welche durch die geplante Software-Optimierung behoben werden könnten.

Bei der Wertung einer großen Anzahl falsch positiver Ereignisse periodischer Beinbewegungen, führt dies zur Überdiagnostik von PLMD, welche vermieden werden sollte. In Bezug auf die zahlreichen Komorbiditäten der Bewegungsstörung im Schlaf könnte es sinnvoll sein, eine gewisse Zahl an falsch positiven Ergebnissen zu tolerieren, um die Zahl der falsch negativen Ereignisse auf ein Minimum zu beschränken. So wäre es im Sinne des Patienten, würde sich bei auffälligem Befund eine Folgeuntersuchung anschließen, die weiterführend diagnostisch abklärt. Bestätigt sich der Verdacht nicht, wäre es immer noch möglich bei Beschwerdefreiheit und fehlenden Risikofaktoren, wie bspw. Eisenmangel, RLS und anderen, auf eine Therapie zu verzichten.

Zeigt jedoch beispielsweise ein Patient gehäuft periodische Beinbewegungen im REM-Schlaf, sollten sich laut Trenkwalder et al, wie bereits beschrieben, weitere Untersuchungen in Form von Fragebögen,[11] als auch ergänzende Muskel-Ableitungen anschließen. Die Verdachtsdiagnose einer RBD sollte abgegrenzt werden.[38] **Abbildung 10** zeigt ein Beispiel einer erfolgten Messung, bei der unter Einbezug des Hypnogramms eine RBD nicht auszuschließen ist. Die Elektrookulografie-Ableitungen in den ersten beiden Zeilen zeigen die typisch schnellen Augenbewegungen, die eine REM-Schlaf-Phase deklarieren. Auffällig bei diesem Patienten ist die erhöhte Bewegungsaktivität des rechten Beins, welche in der untersten Ableitung dargestellt ist.



**Abbildung 10:** beispielhafte Darstellung von periodischen Beinbewegungen während einer REM-Schlaf-Phase eines Patienten; Der REM-Schlaf ist an den typischen, konjugierten Augenbewegungen in den Ableitungen EOG li / EOG re erkennbar

Bewegungen im REM-Schlaf zur Differenzialdiagnose einer RBD sollten wiederum von phasischen Entladungen, sog. „Twitches“, abgegrenzt werden. Diese diskontinuierlichen Phasenphänomene, kommen hauptsächlich während des REM-Schlafes vor,[24] lassen sich jedoch aufgrund ihrer Morphologie und Dauer gemäß der AASM-Kriterien nicht als Bewegungsereignis bezeichnen. Das Vorkommen ist nicht zwingend pathologisch,[3] dennoch häufen sich diese Twitches laut Menza et al bei Patienten mit PD.[39] Die Erkennung und vor allem Differenzierung der individuell zu bewertenden Bewegungen im Schlaf, stellt sicherlich für die Software-Programmierung der automatischen Analyse-Verfahren eine Herausforderung dar.

Ein weiterer Aspekt, den es kritisch zu hinterfragen gilt, ist die unklare Definition, nach wie vielen PSG-Nächten mit pathologischem PLMI, die Diagnose PLMD gestellt werden kann/sollte. Untersuchungen auf nächtliche Variabilität in der Diagnostik von OSAS zeigten, dass bei nur einmalig durchgeführter PSG-Messnacht viele Apnoe-Syndrome unerkannt und demzufolge unbehandelt

blieben.[9] 40 % der Erkrankungen würden den Forschern zufolge fehlbehandelt, würde lediglich der Befund einer PSG-Nacht bewertet. Die weiter oben beschriebenen Forschungen der Pädiatrie deuten auf eine noch höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität hin, die eine Empfehlung von 5 PSG-Nächten in der pädiatrischen Diagnostik zur Folge hat. [41] Wetter et al kamen zu vergleichbaren Ergebnisse bei PLMD-Messungen.[75] Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass einmalige Messungen bzgl. der Diagnostik einer PLMD nicht hinreichend sind. Die erarbeiteten Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sollten aus dieser einmaligen Messung hinsichtlich einer Diagnose nicht überbewertet, und bestenfalls zusammen mit Ergebnissen von Folge-PSG-Nächten beurteilt werden. Der Aspekt Nacht-zu-Nacht-Variabilität bestärkt überdies erneut den zeit- und personalsparenden Gedanken validierter automatischer Analysen. Die Beurteilung von Folge-Nächten ist ein notwendiger Schritt der schlafmedizinischen Diagnostik, deren Kosten jedoch einen relevanten Faktor im Gesundheitssystem darstellen.

Die automatische Analyse erkannte im Durchschnitt 8211 Ereignisse des linken, sowie 8060 Ereignisse des rechten Beines, wie die Summierung der Ergebnisanalyse zeigt. Die vorgenommene Rekrutierung erlaubte somit eine Analyse von zahlreichen Bewegungen trotz eingeschränkter Fallzahl, die die Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zur manuellen Methode bestimmten.

Für weitere Forschungen hinsichtlich PLMD und deren Differenzialdiagnosen wären Untersuchungen mit höherer Fallzahl interessant. Patienten mit bekannter Synukleinopathie, Kinder mit ADHS oder Epilepsie etc. sollten in deren Kollektiv eingeschlossen sein. Die jeweiligen Besonderheiten der Erkrankung, in Hinsicht auf die nächtlichen Biosignale, könnten detaillierter untersucht werden. Es wäre möglich eine genauere Differenzierung dieser Pathologien in die Programmierung validierter Software einfließen zu lassen.

### 6.3 Ausblick

In der vorgelegten Studie konnte aufgezeigt werden, dass die automatische Analyse der vorliegenden Software, periodische Beinbewegungen mit einer Sensitivität von  $> 88\%$  zuverlässig erkennen kann. Der Vergleich mit der Referenz der manuellen Analyse zeigte allerdings Schwächen in der Präzision der Messungen, was darauf hindeutet, dass ein großer Anteil der markierten Ereignisse nicht den Definitions-Kriterien der AASM entspricht.

Die herausgearbeiteten Ergebnisse und Erkenntnisse des direkten Vergleichs der beiden Methoden, als auch die statistischen Auswertungen, stellen die Grundlage zur Optimierung der Software der automatischen Analyse dar.

Nach vollzogener Software-Optimierung, welche die Beseitigung systematischer Fehler beinhaltet, sollte dies eine verbesserte Qualität hinsichtlich Sensitivität und Präzision zur Folge haben. Das Problem der Test-Güte liegt vorrangig an der hohen Zahl falsch positiv markierter Ereignisse. Interessant wäre ein abermaliger Vergleich zwischen optimierter automatischer Software und manueller Analyse. Das Ziel sollte eine Verbesserung der Rate an falsch positiven Ereignissen bei mindestens gleichbleibender Sensibilität sein.

Bei Re-Analyse bzw. weiteren Untersuchungen sollte ein besonderes Augenmerk auf genaue Platzierung und Anbringung der Elektroden gerichtet werden. Die Impedanz der Mess-Elektroden sollte nach vorbereiteter Haut und optimierter Klebtechnik streng  $< 10 \text{ K}\Omega$  liegen, um bestmögliche Signalqualität zu erreichen.

Validierte, automatische Messmethoden könnten in Zukunft eine Anpassung an forschungsaktuelle Änderungen der AASM-Kriterien erlauben, die zentral, schnell und im Gegensatz zu manuellen Methoden objektiv umgesetzt werden kann. In Bezug auf die klinische Relevanz, sowie der zeit- und personalsparenden Orientierung validierter Diagnostik, kann diese Arbeit einen wichtigen Beitrag leisten.

## **7 Zusammenfassung**

### Einleitung

Periodische Beinbewegungen im Schlaf, sowie deren Pathologie in Form von PLMD, kennzeichnen eine bis dato unterdiagnostizierte Störung des Schlafenden, die durch simultanes Auftreten mit einer Schlafstörung, die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken kann.

Es handelt sich zwar meist um unbewusste Bewegungen im Schlaf, assoziierte Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen werden jedoch oftmals zur subjektiven Belastung. Das Vorkommen in den Fachbereichen der Pädiatrie als auch Neurologie, hebt die weitreichenden Auswirkungen hervor, die Personen jeden Alters betreffen. Die gesellschaftliche Entwicklung unter Berücksichtigung des demographischen Wandels, unterstreicht die Relevanz der Thematik in Hinsicht auf die Zukunft.

### Fragestellung

Automatische Verfahren, die derzeit in der Analyse periodischer Beinbewegungen Anwendung finden, weisen zum Teil Ungenauigkeiten auf, deren Ergebnisse zu fehlerhafter Ergebnisinterpretation führen kann. Mit der Frage, ob dieses Problem tatsächlich auf die Software zurückzuführen ist, wurde diese Arbeit erstellt. Es sollte geforscht und geprüft werden, worin etwaige Fehler begründet liegen. Die Forschungsarbeit soll der Optimierung der Validität der automatischen Software dienlich sein.

### Methode

Zu diesem Zweck wurden 20 Patienten mit periodischen Beinbewegungen retrospektiv untersucht. Die Biosignale wurden auf 2-fache Weise bewertet und im Anschluss vergleichend gegenübergestellt. Die Analyse der Daten erfolgte zunächst mithilfe automatischer Algorithmen des Software-Programmes. Im Anschluss daran wurden die periodischen Beinbewegungen erneut durch geschultes Personal gemäß Kriterien der AASM erfasst. Nach detailliertem Vergleich der beiden Analysemethoden mit kritischem Blick auf das regelrechte

Erkennen der Bewegungen, konnten Stärken und Schwächen der automatischen Analyse hervorgehoben werden.

### Ergebnisse

Die exakte Gegenüberstellung zeigte eine deutliche Tendenz in Richtung falsch positiver Ergebnisse der automatischen Analyse. In Summe erkannte die automatische Software 16.271 Ereignisse, wohingegen nur 11.091 Ereignisse nach kritischer Re-Analyse den AASM-Kriterien entsprachen. Demzufolge lassen sich 6.461 Bewegungs-Ereignisse der 20 Patienten als falsch positiv bewertet bezeichnen. In der statistischen Auswertung spiegeln sich die falsch positiven Ergebnisse in Form einer niedrigen Präzision mit erheblicher Streuung (47-72%) wider. So deutet ebenso der F1-Score als Repräsentant der Genauigkeit des Messverfahrens mit 71% auf genannte Defizite hin. Bei guter Erfassung der Ereignisse generell, ließ sich eine hohe Sensitivität mit geringer Streuung (82-92%) vermerken. Die Analyse der Methoden im Detail ließ systematische Fehler erkennen, deren Behebung eine Optimierung und gleichzeitig verbesserte Validität der automatischen Analyse in Aussicht stellen kann.

### Diskussion und Ausblick

Mit dem Hintergrund und der Absicht, eine PSG als Suchtest auf PLMD zu nutzen, kann deren validierte Analyse mit Verdacht auf PLMD die Zuordnung der Bewegungsstörung nach individuellem Beschwerdebild erleichtern. Unter Einbezug eventueller Begleiterkrankungen wird ein angemessener Therapiebeginn ermöglicht. Fehlgeleitete und demnach nicht zweckdienliche Therapien können durch validierte Diagnostik vermieden werden.

In der Bewertung von periodischen Beinbewegungen im Schlaf, sowie Schlafstörungen im Allgemeinen, findet eine vielseitige Diagnostik statt, die subjektive Fragebögen, eine genaue Beschwerde-Anamnese, sowie validierte Messmethoden umfasst.

Erst ein Zusammenfinden der diagnostischen Aspekte vermag es, Pathologien des Schlafenden in diesem sonderbaren Zustand zielgerichtet zu erforschen.

## 8 Summary

### Introduction

Periodic leg movements during sleep, as well as their pathology in the form of PLMD, characterize a previously underdiagnosed disorder of the sleeper, which, by occurring simultaneously with a sleep disorder, can severely reduce the quality of life of those affected.

Most of them are unconscious movements during sleep, the controlled comorbidities and the differential diagnoses often become subjective attitudes. The occurrence in the specialists in pediatrics as well as neurology, highlights the far-reaching, demanding people of all ages. The social development under the demographic change, the justification of the subjects of the view in the future.

### Question

Automatic methods that are currently used in the analysis of periodic leg movements sometimes have inaccuracies, the results of which can lead to incorrect interpretation of the results. This work was created with the question whether this problem is actually due to the software. Research and testing should be carried out to determine the reasons for any errors. The research work is intended to optimize the validity of the automatic software.

### Method

For this purpose, 20 patients with periodic leg movements were examined retrospectively. The biosignals were evaluated in two ways and then compared. The data were first analyzed using automatic algorithms from the software program. The periodic leg movements were then recorded again by trained personnel in accordance with the AASM criteria. After a detailed comparison of the two analysis methods with a critical look at the real recognition of the movements, the strengths and weaknesses of the automatic analysis could be highlighted.

## Results

The exact comparison showed a clear tendency towards false positive results of the automatic analysis. In total, the automatic software recognized 16271 events, whereas only 11091 events after critical re-analysis met the AASM criteria. As a result, 6461 movement events of the 20 patients can be described as false positive. The statistical evaluation reflects the false positive results in the form of low precision with considerable dispersion (47-72%). The F1 score, as a representative of the accuracy of the measuring method, also indicates the deficits mentioned at 71%. If the events were recorded well in general, a high sensitivity with low scatter (82-92%) was noted. The analysis of the methods in detail revealed systematic errors, the rectification of which can promise optimization and at the same time improved validity of the automatic analysis.

## Discussion and Outlook

With this background and the intention to use a PSG as a search test for PLMD, its validated assessment with suspicion of PLMD can make it easier to assign the movement disorder to individual symptoms. Taking into account any concomitant diseases, an appropriate start of therapy is possible. Misguided and therefore inappropriate therapies can be avoided by validated diagnostics.

In the evaluation of periodic leg movements during sleep, as well as sleep disorders in general, a wide range of diagnostics takes place, which takes subjective questionnaires, validated measurement methods and a precise anamnestic history into account.

Only when the diagnostic aspects are brought together pathologies of the sleeping person can be explored in this strange state.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Aldrich MS, Shipley JE. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17:192–6. doi:10.1111/j.1530-0277.1993.tb00747.x.
2. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med*. 2003;4:101–19. doi:10.1016/S1389-9457(03)00010-8.
3. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*. 2012;27:677–89. doi:10.1002/mds.24957.
4. Aronen ET, Paavonen EJ, Fjällberg M, Soininen M, Törrönen J. Sleep and psychiatric symptoms in school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:502–8. doi:10.1097/00004583-200004000-00020.
5. Arthur S, Walters et al. Review of Diagnostic Instruments for the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): Critique and Recommendations.
6. Birkmayer W, Riederer P. *Die Parkinson-Krankheit: Biochemie, Klinik, Therapie*. Vienna, s.l.: Springer Vienna; 1985.
7. Brummer D, Ludolph A, Connemann B. *Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter*. *Nervenheilkunde*. 2010;29:38–42. doi:10.1055/s-0038-1628716.
8. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 1997;41:639–45. doi:10.1002/ana.410410513.
9. Büttner A. Erste-Nacht-Effekt bei schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Nervenheilkunde*. 2008;27:659–63. doi:10.1055/s-0038-1627126.
10. Ceballos-Baumann A, Abele M, editors. *Bewegungsstörungen*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
11. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:629–35. doi:10.1136/jnnp.73.6.629.
12. Christopher J, Earley, James Connor, Diego Garcia-Borreguero, Peter Jenner, John Winkelman, Phyllis C. Zee, Richard Allen. Altered Brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease).
13. Cohrs S, Rodenbeck A, Hornyak M, Kunz D. Restless-legs-Syndrom, periodische Gliedmassenbewegungen im Schlaf und Psychopharmakologie. *Nervenarzt*. 2008;79:1263-4, 1266-72. doi:10.1007/s00115-008-2575-2.
14. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 17:S367-73. doi:10.1002/mds.21682.
15. *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen*. 1st ed. Heidelberg, Neckar: Steinkopff; 2007.

16. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:594–600. doi:10.1097/MCP.0b013e328365ab07.
17. Diagnosis of REM Sleep Behavior Disorder by Video-Polysomnographic Study: Is One Night Enough? *Sleep* 2008. doi:10.5665/sleep/31.8.1179.
18. Douglas B, Kirsch MD. A Neurologist's Guide to Common Subjective and Objective Sleep Assessments.
19. Elsässer M, Nyberg E, Stieglitz R-D. Kognitiv-behaviorale Strategien in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2010;58:35–44. doi:10.1024/1661-4747.a000004.
20. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: A community-based study.
21. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35:835–47. doi:10.5665/sleep.1886.
22. Freudenberg G. *AASM Manual engl*. 2016\_2.3.
23. Garn H, Castrucci M, Kohn B, Wiesmeyr C, Dittrich K, Kloesch G, et al. Detektion periodischer Beinbewegungen im Schlaf. *Somnologie*. 2017;21:101–9. doi:10.1007/s11818-017-0117-5.
24. Geisler P, Meier-Ewert K, Matsubayashi K. Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1987;67:499–507. doi:10.1016/0013-4694(87)90051-4.
25. Happe S. Differenzialdiagnose nächtlicher Beinbewegungen. *Nervenheilkunde*. 2013;32:671–4. doi:10.1055/s-0038-1628548.
26. Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hähner A, Hummel T, Reichmann H. Riechstörungen bei Morbus Parkinson : Ein neues Kardinalsymptom mit Relevanz für die Früh- und Differenzialdiagnose? *Nervenarzt*. 2008;79:175–84. doi:10.1007/s00115-007-2326-9.
27. Himme A. Gütekriterien der Messung: Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit. In: Albers S, editor. *Methodik der empirischen Forschung*. 2nd ed. Wiesbaden: Gabler; 2007. p. 375–390. doi:10.1007/978-3-8349-9121-8\_25.
28. Hoban TF. Sleep Disturbances and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sleep Med Clin*. 2008;3:469–78. doi:10.1016/j.jsmc.2008.04.005.
29. Hochschorner G, Schmidbauer M. Schlaf und Schläfrigkeit bei Morbus Parkinson. *Psychopraxis*. 2008;11:20–4. doi:10.1007/s00739-008-0078-3.
30. Högl B, Stefani A. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie (Berl)*. 2017;21:1–8. doi:10.1007/s11818-016-0048-6.
31. Holly Scofield BA, Thomas Roth P, Christopher Drake P. Periodic Limb Movements During Sleep: Population Prevalence, Clinical Correlates, and Racial Differences. *SLEEP* 2008;31(9):1221-1227.
32. J. Rodriguez MD. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007.

33. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* 2010;11:652–8. doi:10.1016/j.sleep.2010.02.012.
34. Krauß K. Restless-legs-Syndrom – ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Komplementäre und Integrative Medizin.* 2008;49:31–3. doi:10.1016/j.kim.2008.06.006.
35. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord.* 2003;18:181–5. doi:10.1002/mds.10307.
36. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:61–9. doi:10.3238/arztebl.2016.0061.
37. Lill CM, Klein C. Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Nervenarzt.* 2017;88:345–55. doi:10.1007/s00115-017-0288-0.
38. Louter M, Aarden WCCA, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012;259:2031–40. doi:10.1007/s00415-012-6505-7.
39. Menza MA, Rosen RC. Sleep in Parkinson's Disease. *Psychosomatics.* 1995;36:262–6. doi:10.1016/S0033-3182(95)71665-6.
40. monderer2009.pdf Sleep Disorders and Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease.
41. Moore M, Allison D, Rosen CL. A review of pediatric nonrespiratory sleep disorders. *Chest.* 2006;130:1252–62. doi:10.1378/chest.130.4.1252.
42. Noachtar S, Eisensehr I. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung. *Nervenarzt.* 2000;71:802–6. doi:10.1007/s001150050667.
43. Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;250:39–44. doi:10.1016/j.jns.2006.06.023.
44. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72:S1-136. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c.
45. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:1392–6. doi:10.1212/wnl.57.8.1392.
46. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol.* 2002;59:421–4. doi:10.1001/archneur.59.3.421.
47. Periodic Leg Movements (PLM): Their Relationship to Sleep Stages. *Sleep* 1993. doi:10.1093/sleep/16.6.572.
48. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep.* 1999;22:297–300. doi:10.1093/sleep/22.3.297.
49. Picchietti MA, Picchietti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2010;11:643–51. doi:10.1016/j.sleep.2009.11.014.
50. Piosczyk H, Kloepfer C, Riemann D, Nissen C. Schlaf, Plastizität und Gedächtnis. *Somnologie.* 2009;13:43–51. doi:10.1007/s11818-009-0404-x.

51. Popp R, Frick U, Barta W, Tracik F, Geisler P, Hajak G. Restless-Legs-Syndrom (RLS) - weit unterdiagnostiziert. *Psychiat Prax.* 2007;34:17–9. doi:10.1055/s-2006-940152.
52. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72:1296–300. doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e.
53. Puligheddu M, Figorilli M, Aricò D, Raggi A, Marrosu F, Ferri R. Time structure of leg movement activity during sleep in untreated Parkinson disease and effects of dopaminergic treatment. *Sleep Med.* 2014;15:816–24. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.011.
54. Rein H. Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 1955.
55. Riemann D. Die Parasomnien. In: Berger M, editor. *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992. p. 200–218. doi:10.1007/978-3-642-75733-4\_7.
56. S3-Leitlinie. *Somnologie.* 2009;13:1–160. doi:10.1007/s11818-009-0430-8.
57. Salawu F, Olokoba A. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep episodes associated with Parkinson's disease. *Oman Med J.* 2015;30:3–10. doi:10.5001/omj.2015.02.
58. Sauseng W, Rauter L, Kerbl R. Nachtschreck, Schlafwandeln und Alpträume. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016;164:1096–102. doi:10.1007/s00112-016-0170-3.
59. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9:293–308. doi:10.1093/sleep/9.2.293.
60. Schimmelmann BG, Friedel S, Christiansen H, Dempfle A, Hinney A, Hebebrand J. Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2006;34:425–33. doi:10.1024/1422-4917.34.6.425.
61. Schlack R, Hölling H, Kurth B-M, Huss M. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50:827–35. doi:10.1007/s00103-007-0246-2.
62. Srikant Nannapaneni, Kannan Ramar. Periodic limb movements during sleep and their effect on the cardiovascular system: is there a final answer?
63. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med.* 2007;357:639–47. doi:10.1056/NEJMoa072743.
64. Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev.* 2002;6:253–65. doi:10.1053/smrv.2001.0193.
65. Südmeyer M, Wojtecki L, Schnitzler A. Teleneurologie beim M. Parkinson. *Diabetologe.* 2012;8:275–9. doi:10.1007/s11428-011-0837-2.

66. Suresh Kotagal M, Cynthia D. Nichols P, Madeleine M. Grigg-Damberger M, Carole L. Marcus M, Manisha B. Witmans M. Non-Respiratory Indications for Polysomnography and Related Procedures in Children: An Evidence-Based Review.
67. Sushanth Bhat MD, Divya Gupta MD, Sudhansu Chokroverty MD. Sleep Disorders in Neuromuscular Diseases.
68. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:8. doi:10.1007/s11910-015-0525-5.
69. Terjung S, Wang Y, Werther S, Zaffaroni A, Teschler H, Weinreich G. Validierung von SleepMinder® zur Erfassung der Schlafqualität bei Patienten mit OSAS. *Somnologie.* 2016;20:54–60. doi:10.1007/s11818-016-0043-y.
70. Trenkwalder C. Restless Legs Syndrom: Klinik, Differentialdiagnose, Neurophysiologie, Therapie. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 1998.
71. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section.* 1993;89:95–103. doi:10.1016/0168-5597(93)90090-C.
72. Videnovic A. Disturbances of Sleep and Alertness in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:29. doi:10.1007/s11910-018-0838-2.
73. Weeß H-G. Bewegungsstörungen im Schlaf. In: Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß H-G, editors. *Praxis der Schlafmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 241–260. doi:10.1007/978-3-662-54383-2\_8.
74. Weinreich G, Terjung S, Wang Y, Werther S, Zaffaroni A, Teschler H. Validierung von SleepMinder® als Screeninggerät für die obstruktive Schlafapnoe. *Somnologie.* 2014;18:238–42. doi:10.1007/s11818-014-0690-9.
75. 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;23:1–7. doi:10.1093/sleep/23.3.1c.
76. Witjas T, Eusebio A, Fluchère F, Azulay J-P. Addictive behaviors and Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:624–33. doi:10.1016/j.neurol.2012.06.014.
77. Zimmermann C, Pfeiffer H. Schlafstörungen bei Depression. Behandlungsmöglichkeiten. *Nervenarzt.* 2007;78:21–30. doi:10.1007/s00115-006-2111-1.

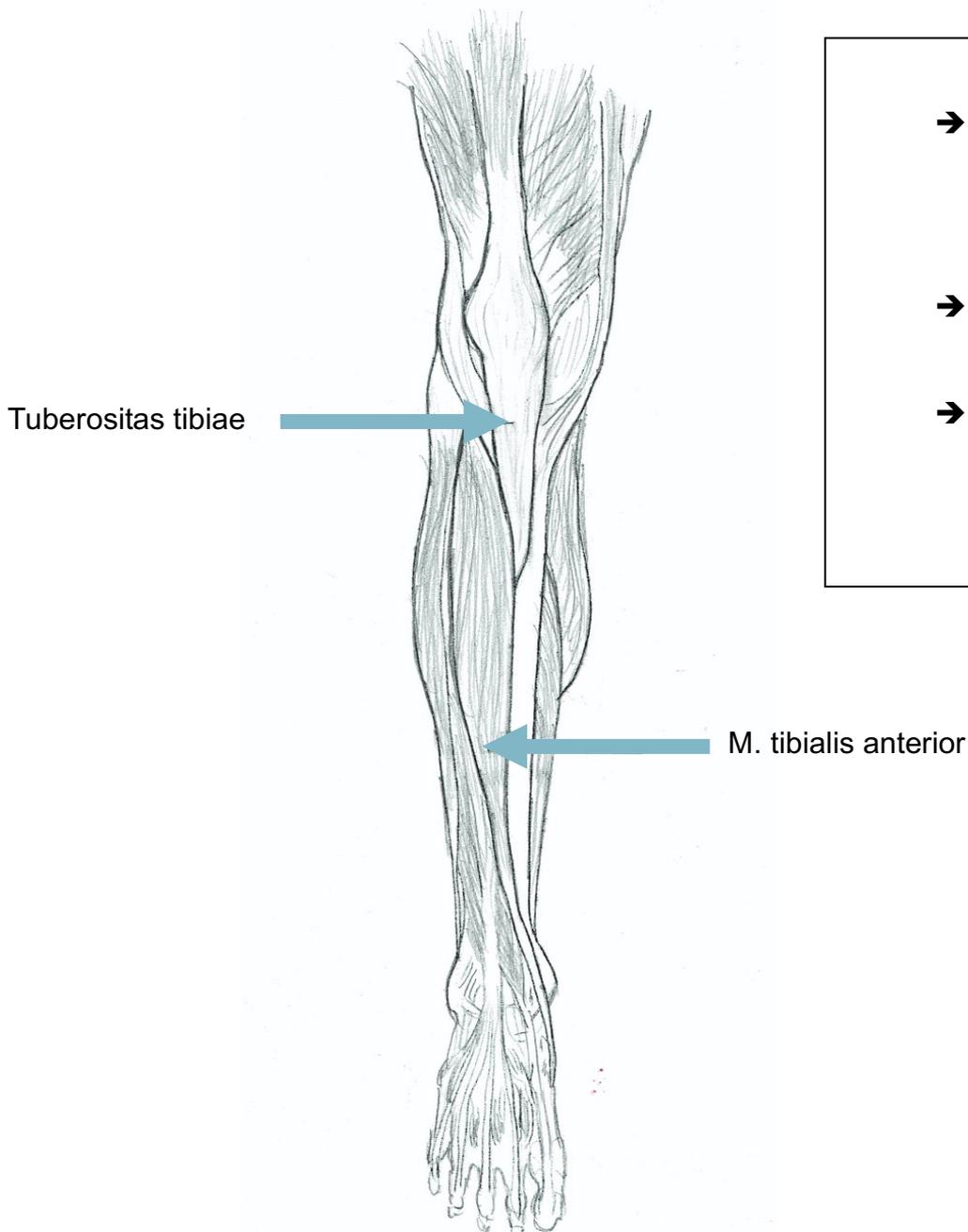
## 10 Anhang

### Klebertechnik für EMG-Elektroden zur Optimierung der Impedanz während einer PSG-Nacht

Ziel - Impedanz = < 10 K $\Omega$

#### Vorgehen:

- Vorherige Rasur der Haut bei massiver Behaarung der Patienten von Nöten
- Ausmessen der Elektroden-Klebe-Punkte mit Hilfe der Abbildung:



- 3 Finger breit von der Schienbeinkante (Tuberositas tibiae) nach distal
- 2 Finger nach lateral
- 3 Finger nach distal auf Muskelbauch des M.tibialis anterior

- Markierung von 2 Punkten, die auf dem Muskelbauch liegen und einen Abstand von ca. 2-3 cm haben; zur Überprüfung der richtigen Lage den Patienten um eine Dorsalextension der Großzehe bitten, der den Muskel merklich anspannen lässt ( „bitte ziehen Sie Ihre Großzehe Richtung Nase“)
- Vorbereiten der Stellen mit einem Durchmesser von ca. 1,5 cm mit einem Watteträger inkl. Reinigungspaste durch Reiben unter gemäßigttem Druck auf die Haut (die Haut kann eine leichte Rötung aufweisen)
- Kleben der Elektroden auf die beiden vorbereiteten Stellen auf dem Muskelbauch
- Fixierung der Elektroden mittels eines Klebestreifens, ohne Überlappung mit einem Abstand von ca. 0,5 cm zueinander (zur Vermeidung von Schweißbrücken in der Nacht)
- Überprüfung der Impedanz gemäß der Software-Anweisungen

## 11 Lebenslauf



## 12 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren die Damen und Herren:

### Vorklinischer Studienabschnitt:

Adamkiewicz, Baranovski, Daut, Decher, del Rey, Grundmann, Lill, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Schütz, Schwarz, Steiniger, Thieme, Weihe, Wilhelm, Wrocklage.

### Klinischer Studienabschnitt:

Becker, Bartsch, Best, Bien, El-Zayat, Engenhardt-Cabillic, Fuchs-Winkelmann, Görg, Gress, Grikscheit, Hertl, Hofmann, Hoyer, Kann, Kircher, Koehler, Kruse, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Moll, Neubauer, Nimsky, Pagenstecher, Plant, Rastan, Renz, Richter, Ruchholtz, Schieffer, Schmidt, Seitz, Sekundo, Stuck, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weber, Worzfeld, Wulf.

## 13 Danksagungen

## 14 Ehrenwörtliche Erklärung