

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Assoziation von subjektiv empfundener Schlafqualität und
motorischen Bewegungsprofilen mit der Levodopa-
Nachtmedikation von Parkinsonpatienten - Eine
Querschnittsstudie unter Verwendung von tragbaren
Bewegungssensoren und standardisierten Fragebögen**

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

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

**vorgelegt von
Zaubrecher, Anna-Laura Tiana**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Mätzler

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

Tag der Disputation: 08.11.2021

Widmung

Meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zur Entstehung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Walter Maetzler, der mir diese Dissertation ermöglicht hat. Ich danke ihm für die großartige Unterstützung, die wertvollen Ratschläge und die vielen konstruktiven Anregungen.

Großer Dank geht auch an Frau Dr. med. Eva Schäffer und Kirsten Emmert für ihre engagierte Betreuung und Hilfestellung meiner Arbeit.

Für die Hilfe bei der Berechnung der Ergebnisse und bei den statistischen Fragen, vielen Dank an Clint Hansen.

Bei den Mitarbeitern der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen, vor allem Susanne Nussbaum, möchte ich mich für die Bereitstellung der notwendigen medizinischen Dokumente und Unterstützung bedanken.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie für die immerwährende Unterstützung, Geduld, Zuversicht und die lieben, aufbauenden Worte auch in schwierigen Phasen danken. Ebenso danke ich meinem Freund Sebastian Blum, der meine überstrapazierten Nerven erduldet und mich immer wieder ermutigt hat.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Inform. (FH) Christoph Kessinger für die Hilfe bei technischen oder graphischen Problemen und die Motivierung bei der Fertigstellung dieser Arbeit herzlich bedanken.

Ausdrücklich möchte ich meinem Vater, Herrn Dr. Dr. med. Detlev Zaunbrecher, über alles danken. Er war immer für mich da und stand mir mit genialem Rat bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Klinische Symptomatik	6
1.1.3 Pathophysiologie	7
1.1.4 Therapie.....	8
1.2 Definition Schlaf.....	9
1.2.1 Der normale Schlaf.....	9
1.2.2 Der gestörte Schlaf.....	10
1.2.3 Die Beurteilung der Schlafqualität - nach subjektiven und objektiven Kriterien	10
1.2.4 Erfassung der Schlafqualität.....	11
1.3 IPS und Schlaf	12
1.3.1 Schlafstörungen bei IPS durch Hypo-/Akinesie.....	13
1.3.2 Einfluss der dopaminergen Medikation auf den Schlaf bei IPS	15
1.4 Fragestellung.....	17
2 Patienten und Methoden	19
2.1 Beschreibung des Studiendesigns	19
2.1.1 Beschreibung des Studiendesigns und Patientenselektion der ABC-PD-Studie	19
2.1.2 Beschreibung des Studiendesigns und Patientenselektion der Training-PD- Studie.....	21
2.2 Methodik.....	22
2.2.1 Untersuchungsinstrumente	22
2.2.2 Der Schlaffragebogen - Die Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS-2).....	23

2.2.3	Quantitative Bewegungsmessung	24
2.3	Statistische Analyse	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Ausschluss von Probanden	26
3.1.1	Beschreibung der Patientenkohorte für die erste Fragestellung	26
3.2	Ausschluss von Probanden	27
3.2.1	Beschreibung der Patientenkohorte zur Klärung der zweiten Fragestellung.....	27
3.3	Beschreibung der Patientenkohorte zur Klärung der zusätzlichen Fragestellung	27
3.3.1	Ausschluss von Probanden.....	27
3.4	Ergebnisse zu Fragestellung 1 (PDSS-2-Score aus ABC-PD und Training-PD) .	28
3.4.1	Schlafqualität unabhängig von der Einnahme von Medikamenten (ABC-PD- und Training-PD-Studie).....	28
3.5	Ergebnisse zu Fragestellung 1 in der Training-PD-Studie	29
3.6	Ergebnisse zu Fragestellung 1 in der ABC-PD-Studie.....	35
3.7	Ergebnisse zu Fragestellung 2	39
3.8	Ergebnisse zur zusätzlichen Fragestellung	41
3.9	Ergebniszusammenfassung.....	43
4	Diskussion	46
4.1	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 1	46
4.2	Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 2	48
4.3	Diskussion der Ergebnisse zur zusätzlichen Fragestellung	49
4.4	Limitationen der Arbeit	52
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Erklärung zum Eigenanteil	61
8	Anhang	62

8.1 Abbildungsverzeichnis.....	62
8.2 Tabellenverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

BD	Bewegungsdauer
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BI	Bewegungsintensität
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
c-MRT	kranielle Magnet-Resonanz-Tomografie
DGN-S3-Leitlinie	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
HWZ	Halbwertszeit
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LJ	Lebensjahre
MAO-B	Mono-Amino-Oxidase B
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
PD	Parkinson disease
PDSS-2	Parkinson Disease Sleep Scale 2
RBD	REM-Sleep-Behaviour-Disorder
REM	Rapid-Eye-Movement
STTN	Studienteilnehmer
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
WP	Wertpunkte
WG	Winkelgeschwindigkeit
ZA	Zeitanteil
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Diese Arbeit untersucht die Frage, inwieweit sich die Gabe von retardiertem L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa) zur Nacht auf die subjektive Wahrnehmung und die objektive Messung der Schlafqualität bei Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) auswirkt. Des Weiteren soll geklärt werden, in welchen Parametern sich die objektiv gemessene Schlafqualität zwischen IPS-Patienten und gesunden Probanden unterscheidet.

1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

1.1.1 Epidemiologie

Das IPS ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Man rechnet heute mit einer Punkt-/Episodenprävalenz von bis zu 280000 IPS-Patienten in Deutschland. Mit einer Inzidenz von 11 bis 19/100000 Einwohnern treten allein in Deutschland etwa 15500 Neuerkrankungen pro Jahr auf. Mit dem Alter steigt die Inzidenz. Aufgrund der veränderten Altersverteilung in den Industrienationen rechnet man zudem bis zum Jahre 2030 mit einer Verdopplung der IPS-Erkrankten weltweit (1).

1.1.2 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik der Erkrankung ist aus heutiger Sicht weitaus vielgestaltiger, als sie bei der Erstbeschreibung durch James Parkinson im Jahre 1817 dargestellt wurde. Allerdings gelten auch heute noch Bradykinese, zusammen mit zumindest Rigor oder Tremor als Kardinalkriterien (2).

Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von Heiko Braak und seinem Team in den 80-iger und 90-iger Jahre weiß man aber, dass schon sehr früh im Krankheitsverlauf auch nicht-motorische Symptome auftreten, denen heute immer mehr Aufmerksamkeit zugewandt wird (3). Nach der Braak'schen Stadieneinteilung treten im zweiten Stadium, in dem der untere Hirnstamm in den Krankheitsprozess einbezogen wird, unter anderem eine Vielzahl von Schlafstörungen auf (4,5). Die als REM-Schlafverhaltensstörung (*Rapid Eye Movement behaviour disorder*, RBD) beschriebenen Auffälligkeiten im

Schlaf stellen heute eines der wichtigsten Prodromalsymptome der Parkinsonerkrankung und wohl auch anderer Synucleinopathien dar (3,5). Nachdem zunächst in der klinischen Beobachtung aufgefallen war, dass auch bei IPS-Erkrankten während der REM-Schlafphasen nicht die üblicherweise zu beobachtende Detonisierung der quergestreiften Muskulatur auftrat, die ja biologisch einen sinnvollen Schutz vor dem motorischen Ausagieren von Traumerlebnisinhalten darstellt, wurden diese klinischen Befunde von Braak in seine Hypothese zu den 6 Stadien im Rahmen eines IPS integriert (6). Diese fehlende Detonisierung in den REM-Schlafphasen kann manchmal auch zu gefährlichem Ausagieren von Traumainhalten führen, wie Um-Sich-Schlagen mit Verletzungsgefahr für Patient und auch Schlafpartner.

1.1.3 Pathophysiologie

Die Ursache der Erkrankung ist trotz weltweit intensiver Forschung letztendlich noch nicht geklärt. Als maßgeblicher Pathomechanismus, der in der Endstrecke auch zur Degeneration der Dopamin-produzierenden Zellen in der Substantia nigra führt, wird die Fehlfaltung von alpha-Synuclein und dessen Ablagerung in Nervenzellen des Zentralen Nervensystems (ZNS) gesehen. Es wird vermutet, dass fehlgefaltetes alpha-Synuclein über das enterische Nervensystem (ENS) in vagalen Bahnen oder auch über olfaktorische Strukturen disseminiert in das zentrale Nervensystem einwandert, sich in den Nervenzellen ablagert und dann zum Zelltod führt (7,8). Diese Dissemination würde auch die multiplen Krankheitssymptome erklären, die weit über die von James Parkinson beschriebene motorische Grundsymptomatik hinausgehen – wobei er ja auch schon sehr viele nicht-motorische Begleitsymptome der Parkinsonerkrankung beschrieb.

Andererseits werden auch (Auto-) Immun-Prozesse für die Entstehung oder zumindest das Fortschreiten der Parkinsonerkrankung verantwortlich gemacht. Zum Beispiel konnte aktuell gezeigt werden, dass T-Zellen in transformiertem Stammzellgewebe gezielt die Zellstrukturen in der Substantia nigra von IPS-Patienten angreifen, nicht jedoch jenes von gesunden Kontrollen (9). Weitere Prozesse, die vermutlich bei der Parkinsonerkrankung eine Rolle spielen, sind u.a. oxidativer Stress (10) und mitochondriale Dysfunktion (11,12).

Letztendlich kann man nach dem heutigen Wissensstand die Parkinsonerkrankung nicht mehr als eine einheitliche Erkrankung definieren. Es liegt vielmehr nahe, dass es sich dabei um „eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen mit variabler Pathogenese“ handelt (13). Hinsichtlich der Ätiologie der Parkinson-Erkrankung bestehen - wie bei den meisten Erkrankungen in der Medizin – auch Überlegungen bezüglich einer genetischen Mitverursachung oder gar auslösenden Komponente. Unter anderem können nach dem heutigen Erkenntnisstand drei bis fünf Prozent der Erkrankungen auf eine monogenetische Ätiologie mit autosomal-dominantem oder rezessivem Erbgang zurückgeführt werden (14,15). Darüber hinaus sind heute mehr als 40 Gen-Loci bekannt, die im Sinne von prädisponierenden genetischen Faktoren das Risiko zur Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung erhöhen (15).

Diese unterschiedlichen neurodegenerativen oder/und entzündlichen Prozesse führen zu einem in sich ähnlichen Phänotyp mit entsprechenden motorischen und nicht-motorischen Symptomen (16,17).

1.1.4 Therapie

Da die letztendliche Ursache noch unbekannt ist, sind unsere heutigen Behandlungsmöglichkeiten rein symptomgerichtet. Die Derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente sind in den ersten Jahren nach der Diagnose in der Regel sehr gut wirksam und führen nicht selten zu einer vorübergehenden, nahezu vollständigen Symptomsuppression (*Honeymoon-Phase*). Im weiteren Verlauf werden die medikamentösen Behandlungspläne immer komplexer, und es lassen sich auch damit nicht mehr alle Symptome gut kontrollieren. Regelmäßige Physiotherapie, insbesondere für den Erhalt groß-amplitudiger Bewegungsmuster, Laufbandtraining, Nordic-Walking, Gruppengymnastik und auch Chorsingen, stellen daher zusätzliche sehr hilfreiche Bausteine im modernen Langzeittherapieplan von IPS-Patienten dar. Ziele einer adäquaten Behandlung sind der Erhalt der Berufsfähigkeit, der Lebensqualität in Familie und sozialem Umfeld, Behandlung der motorischen und nicht-motorischen Symptome, Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen, sowie Vermeidung von Nebenwirkungen auf die im Verlauf meist multimodale Medikation.

1.2 Definition Schlaf

1.2.1 Der normale Schlaf

Schlaf ist ein periodisch auftretender physiologischer Ruhezustand, der bei Mensch und Tier zu beobachten ist (18). Er ist lebensnotwendig für die Aufrechterhaltung der physischen und mentalen Funktionalität und Gesundheit des Lebewesens. Während des menschlichen Schlafs regeneriert der Körper und im Gehirn werden gewisse Tageserlebnisse als Erinnerung abgespeichert (18). Der Schlaf verläuft in Zyklen, wobei jeder Zyklus in vier Stadien eingeteilt wird, ungefähr 90 Minuten dauert und sich je nach Schlafdauer vier bis fünf Mal pro Nacht wiederholt. Diese Stadien sind durch verschiedene Aktivitätsmuster im EEG erkennbar. Stadium I-III werden als Nicht-REM-Schlaf bezeichnet. Im Stadium I besteht ein leichter Schlaf, dieser tritt erstmals kurz nach dem Einschlafen auf. Hierbei reduziert sich die Muskelspannung und die bewusste Wahrnehmung. Im EEG ist ein Übergang von alpha-Wellen zu Thetawellen erkennbar. Im Stadium II bleiben die Thetawellen im EEG weiterhin bestehen, zudem treten jedoch K-Komplexe und Schlafspindeln auf. Der Tiefschlaf ist als Stadium III definiert. Hier sind im EEG hochgespannte Deltawellen zu erkennen. In diesem Stadium sind die Schläfer sehr schwer erweckbar und es können Phänomene wie Schlafwandeln oder Reden im Schlaf auftreten (19,20). Als REM-Schlaf wird eine besondere Schlafphase bezeichnet, bei der schnelle Augenbewegungen auftreten und ein stark verminderter Tonus der quergestreiften Skelettmuskulatur. Dieses Phänomen wird als biologischer Schutz vor motorischem Ausagieren von Traumgehalten gedeutet, die mit Eigen- und Fremdgefährdung einhergehen könnten (21). Der REM-Schlaf zeichnet sich im EEG durch ein ähnliches Wellenmuster aus, wie man es im Schlafstadium I findet - es dominieren zunehmend Theta-Wellen. Werden Probanden im Schlaflabor in diesem Stadium geweckt, berichten sie meist über Traumerleben (19,22). Die REM-Schlafphase wurde erstmals im Jahre 1953 von den Schlafforschern Eugen Aserinsky und Nathaniel Kleitman der Universität von Chicago beschrieben (23).

Das Schlafverhalten und die einzelnen Schlafphasen können mit der Polysomnographie untersucht werden - einer Kombination aus Elektroenzephalographie, Elektromyographie, Elektroofukulographie, Messung weiterer kardiorespiratorischer Parameter und auch Hautwiderstandsmessungen (19).

Die notwendige Schlafdauer eines Menschen ist individuell sehr verschieden. Im Allgemeinen liegt die optimale Schlafdauer zwischen 5 und 10 Stunden. Die Schlafarchitektur ändert sich im Laufe des Lebens. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist das Verhältnis zwischen Wachsein, Nicht-REM-Schlaf und REM-Schlaf fast identisch (22). Darüber hinaus verteilt sich der Schlaf bei Neugeborenen mehrphasig über den Tag. Mit zunehmendem Alter reduziert sich die benötigte Schlafzeit (24) und die REM-Schlaf-Zyklen und der Schlaf verlagert sich monophasisch in die Nachtperiode des 24-Stunden-Zyklus (22,25).

Schlaf ist also ein physiologischer Prozess, der mit objektiven Parametern beurteilt werden kann (18). Allerdings wird der Schlaf durchweg subjektiv erlebt. Somit wird deutlich, dass zur Definition der Schlafqualität mehrere Faktoren von Bedeutung sind. Der Begriff „Schlafqualität“ ist sehr komplex und wird in der Literatur unterschiedlich behandelt (26–28).

1.2.2 Der gestörte Schlaf

Ein sporadisch auftretender schlechter Nachtschlaf ist nicht ungewöhnlich. Kontinuierlich verkürzte Schlafzeit oder eine schlechte Schlafqualität führen zu Störungen in kognitiven und psychomotorischen Funktionen, wie allgemeine Verlangsamung und Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und haben negative Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden (29,30). Es wurden auch Assoziationen zwischen schlechter Schlafqualität und erhöhtem Risiko für bestimmte Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen (29). Der Schlaf kann durch viele Faktoren gestört sein. Die Ursachen von Schlafstörungen sind meist sehr vielseitig und variieren abhängig von Umwelteinflüssen, verhaltensbedingten Störungsmustern und von so genannten intrinsischen Faktoren. Letztere können auch genetisch bedingt sein oder im Zusammenhang mit erworbenen organischen oder psychischen Pathomechanismen stehen (31).

1.2.3 Die Beurteilung der Schlafqualität - nach subjektiven und objektiven Kriterien

Im Schering Lexikon der Schlafmedizin wird differenziert zwischen der subjektiven Beurteilung der Schlafqualität und der objektiven Schlafqualität. Die subjektive

Beurteilung der Schlafqualität geschieht durch das Individuum und umschreibt u.a. „*Schlafdauer, Einschlaf latenz oder Häufigkeit von Aufwachvorgängen*“, sowie die subjektive Erholbarkeit des Schlafes, „*im Sinne von Restitution, Entmüdung und Wohlbefinden nach dem Aufwachen*“ (32). Es spielen unter anderem auch subjektiv wahrgenommene Phänomene wie die Intensität des Schlafes, gefühlte Gesamtschlafdauer, morgendliche Frische und Gestimmtheit eine Rolle (33). Dies könnte zusammenfassend auch als (die Erfassung von) „*Schlafeffizienz*“ bezeichnet werden.

Die objektive Schlafqualität wird wie bereits oben kurz erwähnt durch die Aufzeichnung von Schlaf- (und begleitenden Wach-) Phasen durchgeführt. Dabei werden folgende Parameter typischerweise erhoben:

Gesamtschlafzeit, Einschlaf latenz, REM-Latenz, Anteil verschiedener Schlafstadien an der Registrierzeit, sowie Schlaffragmentierung. Bei Schlafgestörten finden sich nicht selten erhebliche Diskrepanzen zwischen objektiver und subjektiver Schlafqualität. (32).

1.2.4 Erfassung der Schlafqualität

Instrumente zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität sind einerseits anamnestische Befragungen des Schlafers durch den Untersucher (26,34), andererseits stehen mehrere validierte Schlaffragebögen, mit denen im Rahmen einer standardisierten Selbstbeurteilung die Qualität des Schlafes erfasst werden kann, zur Verfügung (35).

Bei der objektiven Beurteilung werden meist polysomnographisch Parameter abgeleitet. In der Polysomnographie werden während des Schlafes, der mit dem EEG dargestellt werden kann, zeitgleich – wie oben beschrieben - verschiedene biologische Signale abgeleitet. In der Zusammenschau dieser Signalmuster kann intra- und interindividuell eine objektive Beurteilung des Schlafverhaltens erfolgen (36).

Als eine der aktuellen Innovationen für die Anwendung im häuslichen Umfeld (dies ist bei Polysomnographie sehr schwierig zu bewerkstelligen) gilt die multimodale Aufzeichnungsmethode mit einem Stirnband (z.B. DREEM® der Firma DREEM, Paris, Frankreich), mit dem neben Hirnstrom-Signalen auch Puls, Sauerstoffversorgung, Atemfrequenz und Kopfbewegungen aufgezeichnet werden können (37).

Die Beurteilung der motorischen Aktivität während des Nachtschlafes kann heute auch mit kleinen tragbaren Sensoren erfolgen. Diese können sehr gut im häuslichen Umfeld eingesetzt werden und zum Beispiel die Frequenz der Umdrehungen in der Longitudinalachse sowie deren Bewegungsausmaß und Dynamik messen. So beschreiben Bhidayasiri et. al 2016 *Night-Recorder*, die am Körperstamm getragen wurden und die linearen- und Winkel-Beschleunigungen bei Bewegungen während des Schlafs aufzeichnen können (38,39). Ein weiteres, bereits für Bewegungsmessung während des Schlafs validiertes Messinstrument stellt der Dynaport[®] der Firma Mc Roberts (Den Haag, Niederlande) dar (40,41).

1.3 IPS und Schlaf

James Parkinson selbst beschrieb schon 1817 in seiner Abhandlung „An Essay on The Shaking Palsy“ Schlafauffälligkeiten bei IPS-Patienten (42). Im weiteren Verlauf nach Erscheinen dieser Abhandlung, wurden Schlafstörungen und viele weitere nicht-motorischen Symptome als Problem der Parkinsonkrankheit wissenschaftlich zunächst weniger beachtet. Im letzten Jahrzehnt jedoch, wurde den Schlafstörungen als wichtiges Begleitsymptom bei Morbus Parkinson zunehmend mehr Aufmerksamkeit geschenkt.

Nach aktuellen Annahmen geht man davon aus, dass etwa 80% der Patienten mit einem IPS an Schlafstörungen mit unterschiedlicher Expression und unterschiedlicher Variation leiden (43,44). Die meisten Patienten klagen über Ein- und Durchschlafstörungen, erhöhter Schlafragmentierung und Tagesmüdigkeit mit gehäuft kurzen Schlafphasen tagsüber. Bestimmte Schlafstörungen können nach heutigen Erkenntnissen sogar als Prädiktoren für die spätere Entwicklung eines IPS interpretiert werden (45). Schon mehrere Jahre vor dem Auftreten von motorischen Symptomen des IPS kann es zu einer RBD kommen. Im Verlauf des IPS tritt bei mindestens 60 % diese Schlafstörung auf (1). Zusätzlich sind Patienten mit IPS gewöhnlich von elementaren Schlafbeeinträchtigungen betroffen, die auch in der gesunden Bevölkerung auftreten. Atembezogene Schlafstörungen, insbesondere das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom und andere Komorbiditäten wie Depressionen, Demenz, Halluzinationen und andere psychotische Reaktionen können auch bei IPS-Patienten den Schlaf nachteilig beeinträchtigen (31).

Darüber hinaus wurden Schlafstörungen bei IPS-Patienten im Rahmen reiner Insomnien gesehen oder auch im Rahmen einer Restless-Legs-Problematik mit imperativem Bewegungsdrang und diffusen Missempfindungsstörungen in den Beinen während des Nachtschlafes (44).

1.3.1 Schlafstörungen bei IPS durch Hypo-/Akinesie

Bei vielen Patienten treten neben den bereits oben erwähnten primären Schlafstörungen (4) auch Dopamin-Mangel-induzierte Schlafstörungen (Hypokinesien und Off-Dystonien) – insbesondere in der zweiten Nachthälfte - auf, die in der klinischen Versorgung an den Einsatz speziell von retardierten Levodopa-Präparaten spät zur Nacht denken lassen. Die Betroffenen berichten nicht selten über nächtliches Erwachen mit unangenehmen bis schmerzhaften Lagerungsdruckgefühlen. Diese sind bedingt durch die nächtliche Hypokinesie mit erheblich reduzierter motorischer Kompetenz und der Einschränkung, sich umlagern zu können (46). Häufig müssen hier dann Angehörige Hilfestellung leisten, unter anderem auch beim Transfer und beim Gang zum WC. Louter et al. untersuchten den Einfluss der nächtlichen Hypokinesien auf die Schlafqualität bei IPS-Patienten. Diese Untersuchung zeigte, dass sich die nächtlichen Hypokinesien negativ auf die Schlafqualität bei IPS-Patienten auswirken können (47).

Nächtliche Bewegungsmuster sind bei IPS-Patienten deutlich verändert. Einerseits ist das Aktivitätslevel durch die häufig begleitende REM-Schlafverhaltensstörung erhöht, andererseits zeigen sich bei den Betroffenen verminderte nächtliche Umdrehungen im Schlaf. Eine erst vor kurzem veröffentlichte Studie untersuchte die nächtlichen Bewegungen bei IPS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe durch Assoziation nächtlicher Bewegungsmuster und Schlafstörungen. Die nächtlichen Bewegungen wurden mit speziellen Beschleunigungssensoren gemessen, die am Rücken getragen wurden und unter anderem die Qualität und die Häufigkeit der Umdrehungen in der Longitudinalachse aufzeichneten. Die subjektive Schlafqualität wurde mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Hinsichtlich der allgemeinen motorischen Bewegungsmuster während der Nacht, war die mittlere Beschleunigung der Drehbewegungen bei Parkinsonpatienten geringer als bei der Kontrollgruppe. Eine Regressionsanalyse bestätigte, dass die mittlere Beschleunigung eine Korrelation zur

motorischen Kompetenz zeigte. Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit der Umdrehungen zwischen Parkinsonpatienten und der gesunden Kontrollgruppe. Es bestand aber ein Unterschied bei der Qualität und der Verteilung der axialen Umdrehungen. Eine signifikante Korrelation zwischen gemessenen nächtlichen Bewegungsmustern und der subjektiven Schlafqualität wurde nicht gefunden (41). 2017 berichteten Uchino et. al über eine Untersuchung, in der die mit einer triaxialen Sensortechnik aufgezeichneten nächtlichen Umdrehungen von IPS-Patienten in Korrelation zur Tageschläfrigkeit, subjektiv empfundener Schlafqualität und depressiver Gestimmtheit gesetzt wurde. Es fand sich eine negative Korrelation der Umdrehungen zur Erkrankungsdauer, zum Hoehn und Yahr-Stadium, zur Levodopa-Equivalenzdosis und der Gesamtpunktzahl im UPDRS; eine positive Korrelation allerdings zum BDI-Score. In dieser Arbeit zeigte sich bezüglich der subjektiven Wahrnehmung von Bewegungen im Schlaf – erfasst mit dem PDSS-2, Frage 9, keine klare Zuordnung (48). Um die nächtlichen Umdrehungen bei IPS-Patienten quantitativ mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen, wurden auch die nächtlichen Bewegungen ihrer gesunden Ehepartner untersucht. Hierbei drehten sich Parkinsonpatienten signifikant seltener als ihre Ehepartner. Außerdem wurden moderate Korrelationen zwischen der mittleren Umdrehungsdauer und verschiedener Items – wie nächtliche Akinesie, Dystonie und Krämpfe in der Beinmuskulatur – gemessen mit der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) gefunden (49). Weitere Untersuchungen bezüglich der subjektiven Schlafqualität bei Patienten mit IPS wiesen signifikante Unterschiede des subjektiven Schlafempfindens zwischen beiden Geschlechtern nach (50). Die Angaben des subjektiven Schlafempfindens korrelierten mit den objektiven Messungen der Schlafqualität. Männer hatten eine schlechtere Schlafqualität und litten auch häufiger unter ausgeprägter Tagesmüdigkeit als Frauen. Weitere Untersuchungen wiesen einen Zusammenhang zwischen den Angaben der Schlafqualität, des Schweregrades der motorischen Symptome und der dopaminergen Medikation nach. Darüber hinaus wurde hierbei eine Korrelation zwischen der selbst beurteilten Lebensqualität und der subjektiven Schlafqualität beschrieben (50).

1.3.2 Einfluss der dopaminergen Medikation auf den Schlaf bei IPS

Hinsichtlich der dopaminergen Medikation liegt es nahe, anzunehmen, dass im Verlauf der Erkrankung bei vielen IPS-Patienten ein mehr oder weniger ausgeprägtes nächtliches Defizit auftritt, da ja nachts in der Regel keine Einnahmezeitpunkte gegeben sind. Aufgrund der niedrigen Halbwertszeit der unretardierten Levodopa-Präparate ist in der mittleren Nachthälfte oder später in den frühen Morgenstunden ein Dopamin-Mangel in den Basalganglien zu erwarten. Unter diesem Aspekt werden Levodopa-Retardpräparate zur Nacht eingesetzt, wobei die Wirkung auf die Schlafqualität der Patienten bisher nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht wurde. Eine hierzu bisher publizierte Studie untersuchte die Schlafdauer und Schlafqualität von IPS-Patienten, die entweder retardiertes Levodopa oder nicht retardiertes Levodopa zur Nacht einnahmen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Schlafdauer und Schlafqualität zwischen der Einnahme von retardiertem oder nicht-retardiertem Levodopa (51).

Der Effekt von retardiertem Levodopa auf die Schlafarchitektur wurde ebenfalls untersucht. Die Therapie mit Levodopa/Carbidopa in retardierter Form ist zwar effektiv hinsichtlich der Behandlung nächtlicher Akinesien, jedoch hat sie nach Ergebnissen dieser Studie (52) keinen Einfluss auf die geänderte Schlafarchitektur bei Patienten mit IPS.

Aufgrund der mangelnden Datenlage kann eine positive Wirkung von retardiertem Levodopa auf die objektive und subjektive Schlafqualität nicht ausgeschlossen werden (1).

Außerdem wurde der Einfluss der dopaminergen Medikation auf die Schlafqualität bei Parkinsonpatienten in frühen Erkrankungsstadien untersucht. Hier zeigte sich, dass Patienten, die hohe Dosen an dopaminergem Medikation zur Nacht einnahmen, eine schlechtere Schlafqualität und weniger REM-Schlaf-Phasen aufwiesen als Patienten mit niedriger Levodopadosis. Bei der Arbeit fällt jedoch auf, dass lediglich 2% der Studienteilnehmer retardiertes Levodopa erhielten und 40% nicht-retardiertes Levodopa. 9% der Teilnehmer wurden zudem mit retardierten und 26% mit nicht-retardierten Dopaminagonisten behandelt (53).

Anders steht es um die Wirkung von transdermal applizierten oder oral verabreichten retardierten Dopaminagonisten. Hier wurde in jeweils einer kontrollierten Studie die gute

Wirkung auf nächtliche Akinese und frühmorgendliche schmerzhafte Dystonien nachgewiesen (54).

Diese Studien bilden einen sehr positiven Effekt von retardierten oder transdermal applizierten Dopaminagonisten auf die Schlafqualität von IPS-Patienten ab und werden daher in den aktuellen DGN S-3-Leitlinien ausdrücklich auch in dieser Indikation empfohlen (1,55). Weitere Studien zeigen eine dosisabhängige Wirkung der Therapie mit Levodopa oder Dopaminagonisten, die sich nachteilig auf das REM-Schlafverhalten auswirken (56,57).

Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch, dass die meisten IPS-Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung retardiertes Levodopa zu 100 bis 200 mg in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer zur Nacht erhalten. Um nähere Erkenntnisse über die Wirkung von retardiertem und nicht retardiertem Levodopa auf das Schlafverhalten von IPS-Patienten zu erhalten, erscheint eine gezielte und differenzierte Untersuchung der subjektiven und objektiven Schlafparameter in größer angelegten Studien sinnvoll.

Ein weiterer Grund, jetzt die Untersuchungen über die Levodopa-Wirkung auf den Schlaf von IPS-Patienten zu intensivieren, ist die Renaissance, die das „Goldstandard-Präparat“ Levodopa gerade auch schon im frühen Einsatz bei der Parkinsontherapie erfährt (58–60).

Levodopa ist heute noch die wichtigste Substanz in der Behandlung des IPS. Es ist auch das Medikament, das in den späten Phasen an Bedeutung gewinnt und nicht selten im Langzeitverlauf das Präparat darstellt, das langjährig im Spätstadium noch am besten vertragen wird.

Meistens müssen im Spätstadium die moderneren dopaminergen Substanzen (Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, Glutamatantagonisten), die sich in der frühen und mittleren Phase ausgesprochen bewährt haben, aufgrund von nun aufkommenden, nicht tolerablen Nebenwirkungen erheblich reduziert oder oftmals auch ganz abgesetzt werden.

In diesen Phasen des Krankheitsverlaufes ist man dann als Arzt ganz isoliert auf die Monotherapie mit Levodopa angewiesen. Es bereitet auch hinsichtlich der Interaktion mit der in höherem Alter meist notwendigen Multimedikation am wenigsten Probleme. Levodopa ist tagsüber gut steuerbar und steht in verschiedenen galenischen Aufbereitungen zur Verfügung.

Wenn man einmal von der notwendigerweise nahrungsunabhängigen Einnahme absieht, kann Levodopa auch in mehrfach intervallierten, relativ niedrigen Einzeldosen gut adjustiert über den Tag verteilt werden. Damit können hohe Serumspiegelschwankungen bei wenigen Einzelgaben vermieden werden.

Allein die kontinuierliche Versorgung mit Levodopa über die Nacht ist pharmakologisch noch nicht gelöst und gelingt auch nicht zuverlässig mit retardierten Präparationen – wie sich aus Beobachtungen im neurologischen Praxisalltag schließen lässt.

Eine über die Nacht ausreichende Versorgung mit Levodopa selbst ist aber weiterhin vor allem für ältere Patienten und für Patienten im späten Stadium der Erkrankung relevant – insbesondere auf dem Hintergrund der oben erwähnten nicht unerheblichen Nebenwirkungsreaktionen auf andere dopaminerge Substanzen in dieser Krankheitsphase. Zwar wird retardiertes Levodopa dann meist zur Nacht eingesetzt, es besteht bisher aber nicht genug Evidenz hierfür.

1.4 Fragestellung

Im klinisch-praktischen Alltag wird angenommen, dass die Reduktion der Spontanmotorik – Brady- oder Hypokinesie – im Schlaf von medikamentös behandelten IPS-Patienten auf die abnehmende Levodopa -Konzentration bei nächtlicher Einnahmepausierung zurückzuführen ist.

Da die tagsüber eingesetzten direkt wirkenden Levodopa-Präparate mit einer Halbwertszeit (HWZ) von weniger als 2 Stunden keine ausreichende Konzentration über die Nacht gewährleisten, setzt man in der klinischen Routine häufig retardiertes Levodopa möglichst spät zur Nacht ein.

Während der praktischen Mitarbeit in einer neurologischen Praxis fiel auf, dass es IPS-Patienten gibt, die mit retardiertem Levodopa zur Nacht eine überaus gute Schlafqualität beschrieben. Andererseits gab es Patienten, bei denen durch multiple Verlegungen in verschiedene Einrichtungen artifiziell das retardierte Levodopa gegen unretardiertes Levodopa ausgetauscht wurde und diese dennoch ihre Schlafqualität als weiterhin gut beschrieben. Daraus entwickelte sich für mich die Frage, ob die subjektiv empfundene

Schlafqualität überhaupt in Assoziation mit der Einnahme von retardiertem oder nicht retardiertem Levodopa variiert.

Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob die motorische Aktivität bei IPS-Patienten während des Schlafes nachvollziehbar ausschlaggebend ist für die subjektiv empfundene Schlafqualität- oder ob ganz andere Faktoren verantwortlich sein könnten.

Nach Durchsicht der Literatur entstand zunächst die Frage, mit welchen Methoden man die subjektiv empfundene Schlafqualität erfassen kann und in welchem Zusammenhang diese mit der Formulierung der Levodopa -Nachtmedikation steht. Hinsichtlich der Erfassung der objektiv messbaren motorischen Aktivität von IPS-Patienten während des Nachtschlafes, war zu überlegen, mit welchen möglichst einfachen Aufzeichnungsinstrumenten man diese erfassen kann, um sie in Assoziation mit der Formulierung der Levodopa -Nachtmedikation (retardiertes- oder nicht- retardiertes Levodopa) untersuchen zu können.

So ließen sich folgende Hypothesen ableiten:

1. IPS-Patienten, die auf retardiertes Levodopa zur Nacht eingestellt sind, haben eine höhere subjektive Schlafqualität als Patienten, ohne retardiertes Levodopa zur Nacht.
2. IPS-Patienten, die auf retardiertes Levodopa zur Nacht eingestellt sind, weisen in den objektiv erhobenen quantitativen Bewegungsparametern ein anderes motorisches Profil im Schlaf auf als Patienten ohne retardiertes Levodopa.

Zusätzliche Fragestellung:

3. In welchen motorischen Parametern unterscheiden sich die Schlafprofile von Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Beschreibung des Studiendesigns

Für die vorliegende Arbeit konnten Patienten aus zwei größer angelegten Studien (ABC-PD-Studie und Training-PD-Studie) an der neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert werden.

Im Folgenden wird das Design der beiden Studien erläutert, bevor beschrieben wird, welche Daten aus diesen Studien für die konkrete Fragestellung dieser Arbeit herangezogen werden.

2.1.1 Beschreibung des Studiendesigns und Patientenselektion der ABC-PD-Studie

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (Nr.686/2013BO1), wurden IPS-Patienten aus der Parkinson-Ambulanz der neurologischen Universitätsklinik zu Tübingen rekrutiert.

Hauptfragestellung der ABC-PD-Studie war die Untersuchung der Entwicklung von kognitiven Defiziten bei IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung mit Hilfe testpsychologischer Instrumente und von Liquorwerten.

Zur Erfassung der motorischen Aktivität während des Nachtschlafes wurden Bewegungssensoren im häuslichen Umfeld getragen und die Bewegungsmuster digital aufgezeichnet. Jeweils am Ende des Untersuchungszeitraums wurde der standardisierte Schlafragebogen PDSS-2 vorgelegt. Zur Klärung unserer Fragestellung wurden aus dieser Studie, ausschließlich die Ergebnisse des *Parkinson Disease Sleep Scale 2* (PDSS-2) Fragebogens herangezogen.

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um ein Instrument zur Quantifizierung von Schlafstörungen und zur Therapiekontrolle (61).

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien für die ABC-PD-Studie erfüllten, konnten auch an der hier dargestellten Querschnittsstudie teilnehmen. Bei der Gruppeneinteilung in dieser Studie wurde nach der Einnahme von retardiertem oder nicht retardiertem Levodopa zur Nacht differenziert.

Als Einschlusskriterien für die ABC-PD-Studie galten folgende Bedingungen:

- Klinisch gesichertes, IPS, gemäß den Kriterien der *UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) - Alter zwischen 50 und 70 Jahren
- problemloses Kommunizieren mit dem Untersucher sowie die Befähigung, die Anforderungen der Studie zu verstehen und die Abläufe der Bearbeitung der einzelnen Items einzuhalten
- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme vorliegend

Ausschlusskriterien waren:

- Jegliche Einschränkung, die den Teilnehmer daran hindert, die schriftliche Einwilligung zu verstehen oder die Anforderungen der Studie vollständig auszuführen.
- Eine andere neurodegenerative Erkrankung
- Parkinson-Demenz gemäß den Konsensleitlinien (Emre, 2007, Dubois, 2007)
- Gleichzeitige Teilnahme an Medikamentenstudien oder Beginn einer neuen Therapie bis vier Wochen vor der Basisuntersuchung
- Alkohol-, Medikamenten-, Drogenabhängigkeit oder -missbrauch (Nikotin ausgeschlossen)
- Vorliegen von klinischen-neurologischen Symptomen, die nicht durch das IPS erklärt waren
- Major-Depression
- tiefe Hirnstimulation

Insgesamt standen so nach den oben angegebenen Einschluss- und Ausschlusskriterien für die hier dargestellte Arbeit die PDSS-2-Daten von 44 Probanden aus der ABC-PD-Longitudinalstudie im Zeitraum von Dezember 2015 bis Januar 2017 zur Verfügung.

2.1.2 Beschreibung des Studiendesigns und Patientenselektion der Training-PD-Studie

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (Nr.112/2015B02). Nach dieser Genehmigung wurden ebenfalls IPS-Patienten aus der Parkinson-Ambulanz der neurologischen Universitätsklinik zu Tübingen rekrutiert.

Die wissenschaftliche Zielsetzung der Training-PD-Studie, die im Zeitraum von 2015 bis 2018 durchgeführt wurde, war es, erstmalig systematisch funktionelle und strukturelle zerebrale Veränderungen durch regelmäßiges körperliches Training bei Patienten mit IPS bildgebend darzustellen. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, einen Therapieerfolg durch Exergaming bei IPS-Patienten nachzuweisen. Hierbei wurden drei verschiedene Trainingsformen in vier verschiedenen Studiengruppen (Gruppe 1-3 IPS-Patienten, Gruppe 4 gesunde Kontrollen) miteinander verglichen. Da man an der neurologischen Universitätsklinik Tübingen bereits Ataxie-Patienten mit dem Exergaming erfolgreich trainieren konnte (62), wurde es auch in der Training-PD-Studie eingesetzt. Es wurden Videospiele gewählt, die sich speziell auf die motorischen Defizite bei Parkinsonpatienten fokussieren.

Zur Bewertung der Variation von motorischen und nicht-motorischen Symptomen bei IPS-Patienten, wurden bekannte und validierte Skalen eingesetzt. Des Weiteren wurden Bewegungssensoren (Accelerometer) zur Bestimmung motorischer Bewegungsmuster angewandt, ferner konnten die teilnehmenden Probanden freiwillig an einer Messung der Bewegungsmuster in der Nacht teilnehmen. Wiederholte cMRT-Scans sollten fassbare strukturelle oder funktionelle Veränderungen nach regelmäßigem systematischem Training nachweisen.

Als Einschlusskriterien galten für die Studiengruppen 1-3 (IPS-Patienten):

- Einwilligungsfähigkeit (MOCA>18) und schriftliches Einverständnis, wie für alle Gruppen
- Diagnose IPS nach UKPDSBB (Hughes et al. 1992)
- Stadium: 1-2,5 nach Hoehn und Yahr

Und für die Studiengruppe 4 (gesunde Kontrollpersonen)

- Einwilligungsfähigkeit (MOCA>18) und schriftliches Einverständnis

Als Ausschlusskriterien galten für alle Studiengruppen:

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit oder fehlendes Einverständnis
- Aktuelle Depression (BDI>18 Punkte)
- Kontraindikationen, die gegen körperliches- oder Videospieldtraining sprechen
- Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Herzschrittmacher, Tiefenhirnstimulator, magnetische Metallteile im Körper)
- Erkrankungen, die ein 60-minütiges, ruhiges Liegen im MRT verhindern (Schmerzen, Claustrophobie)

Aus der Training-PD-Studie standen so für die dargestellte Arbeit insgesamt 56 Datensätze aus PDSS-2-Fragebögen und den motorischen Bewegungsanalysen im Schlaf (Home-Assessment) zur Verfügung.

Für diese Doktorarbeit wurden Daten aus Visite 1 der Training-PD-Studie übernommen, also noch vor Durchführung des Trainings. Einflüsse der verschiedenen Trainingsmethoden auf die Schlafqualität sind nicht Teil dieser Doktorarbeit. Insgesamt standen für diese Doktorarbeit Daten zur subjektiven Einschätzung des Schlafes von 56 Probanden und objektive Daten der Sensor-gestützten nächtlichen Bewegungsmessung von 53 Probanden zur Verfügung.

2.2 Methodik

2.2.1 Untersuchungsinstrumente

Der PDSS-2 ist ein wiederholt validiertes Instrument zur Erfassung der subjektiv empfundenen Schlafqualität. Dies erfolgt auf einer Skala von 1-60 (63). Zur objektiven Erfassung der nächtlichen Bewegungsmuster wurde eine quantitative Bewegungsmessung mittels Dynaport[®], siehe 2.2.4) durchgeführt.

2.2.2 Der Schlafragebogen - Die Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS-2)

Die PDSS-2 wurde entwickelt, um subjektiv empfundene Schlafstörungen bei Parkinsonpatienten testpsychologisch quantitativ zu erfassen. Der Testbogen beinhaltet 15 Fragen (63). Die Beantwortung in fünf Rangstufen von „sehr oft“ (sechs bis sieben Tage die Woche = 4 Punkte) bis „niemals“ (kein Mal in der Woche = 0 Punkte), ermöglicht eine Quantifizierung verschiedener störender nächtlicher Verhaltensauffälligkeiten, wie zum Beispiel Ein- und Durchschlafstörungen. Eine Ausnahme bildet Frage 1, die bei den Studienteilnehmern einen subjektiv gut empfundenen Schlaf der gesamten letzten Woche abfragt. Hier wird die Punktzahl umgekehrt vergeben von „sehr oft“ (6-7 Tage die Woche=0 Punkte) bis „niemals“ (kein Mal in der Woche= 4 Punkte).

In der PDSS-2 können Punktzahlen vom 0 bis maximal 60 Punkte erreicht werden. Je höher die erzielte Punktzahl, desto häufiger treten bestimmte Schlafstörungen pro Woche auf (63). Demnach bedeutet eine höhere Punktzahl in der PDSS-2 eine schlechtere Schlafqualität.

Weitere Fragen des Erhebungsbogens beinhalten Items, die auf die Erfassung nächtlicher Bewegungen in den Extremitäten (Unruhe oder Drang zur Bewegung in Armen und Beinen, Schmerzen oder Krämpfe derselben Regionen) aber auch der nächtlichen Akinesie (Unbeweglichkeit im Bett, Unfähigkeit sich im Bett zu bewegen oder umzudrehen) und des Traumerlebens (Leiden unter quälenden Träumen und/oder Sinnestäuschungen) fokussieren.

Besonders relevant zur subjektiven Beurteilung der Motorik ist dabei Frage 9. Diese Frage befasst sich mit nächtlicher Akinese und Einschränkung bei den Drehbewegungen – Beschwerden, die besonders häufig von IPS-Patienten mit Schlafstörungen thematisiert werden (64). Außerdem wurde die Einnahme Levodopa - haltiger Medikamente zur Nacht erfasst.

Die erreichte Gesamtpunktzahl der PDSS-2 sollte dabei die allgemeine subjektive Schlafqualität abbilden (65).

Dieser Schlafragebogen wurde sowohl den Probanden der ABC-PD-Studie als auch allen Teilnehmern der Training-PD-Studie vorgelegt.

2.2.3 Quantitative Bewegungsmessung

Für die quantitative Bewegungsanalyse trugen die STTN für sechs aufeinanderfolgende Nächte im Lumbalbereich ein kleines CE-zertifiziertes Gerät, das mit 3D-Beschleunigungssensoren ausgestattet war (DynaPort Minimod ® McRoberts, Niederlande; 64 * 62 * 13 mm; Aufzeichnungsfrequenz, 100 Hz). Die Rohdaten der motorischen Bewegungen in den aufgezeichneten Nächten wurden anhand validierter Algorithmen nach McRoberts voranalysiert (40).

Zur Bewertung der motorischen Aktivität während des Nachtschlafes wurden die vier Kategorien herangezogen, die sich als hauptsächlich diskriminierendes Merkmal zwischen der nächtlichen Motorik von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen in der Training-PD-Studie erwiesen hatten (siehe zusätzliche Fragestellung 3).

Es sind die Kategorien:

- **Gesamtschlafdauer in Stunden**
- **Zeitanteil der aufgezeichneten Bewegungen während der Nacht (in %):**
 - Zeitanteil der gesamten nächtlichen Bewegungen
- **Bewegungsintensität (BI) der Bewegungsdauer (in Milligramm mg):**
 - gewichteter Mittelwert der BI von kleinen Bewegungen
 - gewichteter Mittelwert der BI von mittelgroßen Bewegungen
 - gewichteter Mittelwert der BI von großen Bewegungen
- **Winkelgeschwindigkeit (WG) (Grad/Sekunde):**
 - Mittelwert der WG kleiner Bewegungen
 - Mittelwert der WG mittelgroßer Bewegungen
 - Mittelwert der WG großer Bewegungen

Es ergab sich die Möglichkeit, hinsichtlich der subjektiv beurteilten Schlafqualität - erhoben mit dem standardisierten PDSS-2-Fragebogen - die Stichprobe auf 100 zu erhöhen, da die STTN sowohl aus der Training-PD-Studie als auch aus der ABC-PD-Studie mit diesem Instrument befragt werden konnten.

Bezüglich der Aufzeichnung der motorischen Entäußerungen (Hypothese 2 und 3) während des Nachtschlafes standen nur die Ergebnisse aus der Training-PD-Studie zur Verfügung (53 Datensätze).

2.3 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen erfolgten über die Software SPSS für Windows (Version 24.0 IBM, USA). Für die Zwei-Gruppenvergleiche wurden Verfahren verwendet wie der Mann-Whitney-U-Test, für Drei-Gruppenvergleiche der Kruskal-Wallis-H-Test.

Der Fisher's-Exact-Test wurde für den Vergleich dichotomer Variablen wie das Geschlecht eingesetzt. Für die Zwei-Gruppen-Vergleiche war ein p-Wert von $p < 0.05$ als statistisch signifikant anzusehen, für die Drei-Gruppenvergleiche ein $p < 0.017$. Zur Beurteilung der Stärke der Korrelationen wurde der Pearson's Korrelationskoeffizient berechnet.

Zur Beschreibung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Minimum, Maximum und der Median mit Spannweite herangezogen. Auf diese Weise wurden Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Stadium nach Hoehn und Yahr, der Gesamtscore des UPDRS III und IV sowie der Gesamtscore des PDSS-2 und der Einzelfragen 9-12 verglichen.

Normalverteilte Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt; nicht normalverteilte Daten als Median mit Spannweite.

3 Ergebnisse

Zwischenzeitlich sind alle Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit im Journal of Neurology „Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson`s Disease“ veröffentlicht worden (DOI: 10.1007/s/00415-021-10419-7)(66). In diesem Artikel werden weitere Daten hinsichtlich der Gruppendiskrimination (Einnahme von Dopaminagonisten und weitere Angaben zur nächtlichen Immobilität) und zusätzliche Fragestellungen aufgeführt, die nicht Bestandteil dieser Dissertation sind.

3.1 Ausschluss von Probanden

Ursprünglich standen insgesamt 101 Datensätze zur Analyse der ersten Fragestellung zur Verfügung. Durch einen nicht- ausgefüllten PDSS-2-Fragebogen, musste ein Datensatz aus der ABC-PD-Studie jedoch ausgeschlossen werden.

3.1.1 Beschreibung der Patientenkohorte für die erste Fragestellung

Zur Abklärung der ersten Fragestellung - (IPS-Patienten, die auf retardiertes Levodopa zur Nacht eingestellt sind, haben eine subjektiv empfundene bessere Schlafqualität als Patienten, ohne retardiertes Levodopa zur Nacht) - wurden aus der ABC-PD-Studie die Daten von 44 Probanden herangezogen. Von den insgesamt 44 Studienteilnehmern (STTN)) waren 32 männlich und 12 weiblich. Der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 79 Jahre, der Median betrug 65 Jahre. Das Stadium nach Hoehn und Yahr variierte von 1 bis 3, Median 2. Im MDS-UPDRS III wurden Gesamtpunktzahlen von 5 bis 56 erzielt, Median 21. Des Weiteren konnten die Daten der 56 STTN zur Klärung der zweiten Fragestellung aus der Training-PD-Studie auch für die erste Fragestellung verwendet werden.

Die Stichprobe der STTN aus der Training-PD-Studie, setzte sich aus insgesamt 56 Probanden zusammen. Darunter waren 35 Probanden männlichen und 21 weiblichen Geschlechts. In dieser Kohorte war der jüngste Proband 41 Jahre, der älteste 80 Jahre alt, Median 59. Hier variierte das Stadium nach Hoehn und Yahr von 1 bis 2,5, Median 2. Die UPDRS III Gesamtpunktzahlen betragen 9 bis 64, Median 24,5.

Es standen also insgesamt 100 komplette Datensätze zur Verfügung; (Alter: 41-80, Median: 64, Geschlecht: 67 männlich, 33 weiblich; Hoehn und Yahr: 1-3, Median 2. UPDRS III von 5-64, Median 23).

3.2 Ausschluss von Probanden

3 Probanden hatten die nächtlichen motorischen Bewegungsmessungen nicht vollständig absolvieren können. Es standen somit 53 vollständige Datensätze zur Klärung der zweiten Fragestellung zur Verfügung.

3.2.1 Beschreibung der Patientenkohorte zur Klärung der zweiten Fragestellung

Von den 56 Probanden der Training-PD-Studie, die zur Klärung der ersten Fragestellung ausgewertet werden konnten, standen nur 53 Probanden zur Klärung der zweiten Fragestellung (IPS-Patienten, die auf retardiertes Levodopa zur Nacht eingestellt sind, weisen in den objektiv erhobenen quantitativen Bewegungsparametern ein anderes motorisches Profil im Schlaf auf als Patienten ohne retardiertes Levodopa) zur Verfügung. Diese wurden nicht nur mit dem PDSS-2 befragt, sondern von ihnen konnten auch verwertbare motorische Bewegungsmessungen mit dem System von McRoberts erhoben werden.

3.3 Beschreibung der Patientenkohorte zur Klärung der zusätzlichen Fragestellung

Um objektivierbare nächtliche Bewegungsprofile von Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen vergleichen zu können, wurden in der Training-PD-Studie 35 der 56 oben beschriebenen IPS-Patienten zusätzlich polysomnographisch im Schlaflabor untersucht und mit 7 gesunden Kontrollen verglichen. Die motorische Aktivität wurde nach den oben beschriebenen Kategorien beurteilt (Nachtzeitparameter der quantitativen Bewegungsmessung).

3.3.1 Ausschluss von Probanden

21 STTN konnten sich zu dieser zusätzlichen Schlaflaboruntersuchung nicht entscheiden.

3.4 Ergebnisse zu Fragestellung 1 (PDSS-2-Score aus ABC-PD und Training-PD)

Es wurde bei der Einteilung unterschieden, ob die Patienten kein Levodopa als Tagesdosis oder zur Nacht bekamen (Gruppe I), ob sie nicht-retardiertes Levodopa als Tagesdosis erhielten (Gruppe II) oder schließlich, ob sie retardiertes Levodopa (Gruppe III) zur Nacht bekamen. Die Patienten ohne Levodopa-Nachtmedikation erhielten eine Tagesmedikation mit retardierten oder nicht-retardierten Dopaminagonisten, und/oder Amantadin oder MAO-B-Inhibitoren. 3 de-novo-Patienten erhielten noch überhaupt keine dopaminerge Medikation. Zum deskriptiven Vergleich der Gruppen wurde auch jeweils das Alter, Geschlecht und der UPDRS III- und IV-Score bei den Probanden erhoben und aufgeführt.

3.4.1 Schlafqualität unabhängig von der Einnahme von Medikamenten (ABC-PD- und Training-PD-Studie)

Bei der ersten Auswertung des PDSS-2 Schlaffragebogens fiel auf, dass alle STTN sowohl in der Training-PD-Studie als auch in der ABC-PD-Studie (ohne Berücksichtigung der eingenommenen Medikation), eine gute bis mittelmäßige Schlafqualität angaben, Bandbreite der Wertpunkte (WP) 1 bis maximal 36. In Anlehnung an Hobert et al. wurde also die Gesamtbreite der Wertpunkt -Verteilung noch einmal fraktioniert in WP-Bereiche 1-12 bestes Drittel, WP-Bereiche 13-24 mittleres Drittel, WP-Bereiche 25-36 schlechtestes Drittel (67). Somit wird hier die subjektive Schlafqualität bei Probanden mit einem PDSS-2-Gesamt-score zwischen 1-12 als sehr gut bezeichnet, bei Werten zwischen 13-24 wird die Schlafqualität als mittelmäßig eingestuft, zwischen 25-36 als schlecht. Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen im PDSS-2 Schlaffragebogen der gesamten Stichprobe ist in Abbildung 1 dargestellt.

Häufigkeitsverteilung der PDSS-2-Gesamtpunktzahlen ohne Medikamentenerfassung

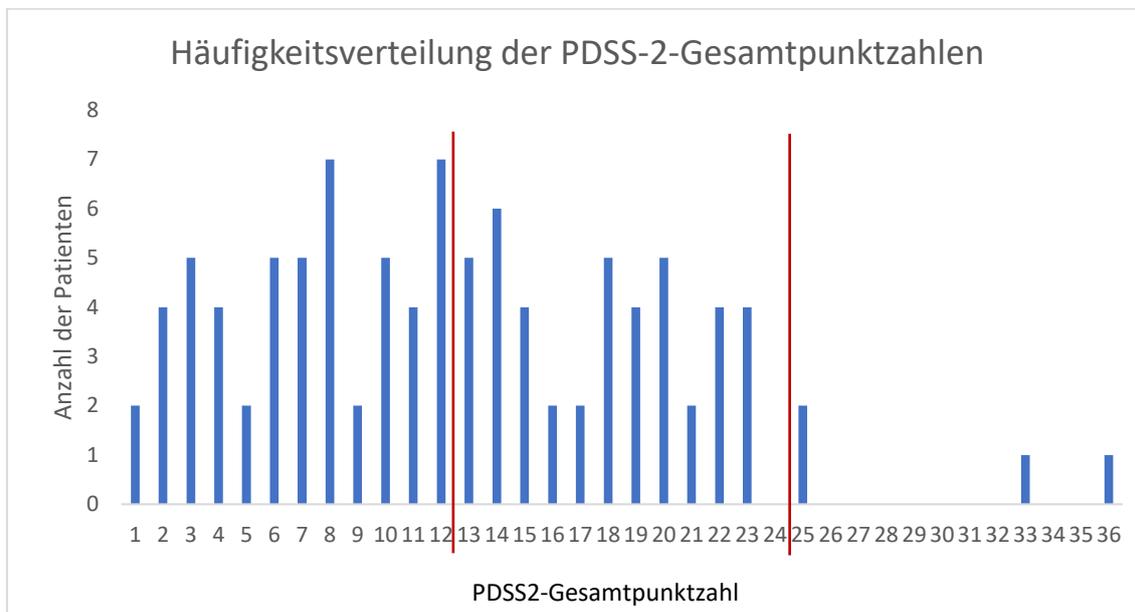


Abb. 1 - WP 1-12 bestes, WP 13-24 mittleres, WP 25-36 schlechtestes Drittel.

Die Auswertung ergab, dass 52 Probanden eine sehr gute Schlafqualität (Punktzahlen zwischen 1-12) aufwiesen. 43 der STTN gaben einen mittelmäßigen Schlaf an (PZ 13-24). Lediglich 4 Probanden berichteten nach dieser Fraktionierung in Anlehnung an Hobert et al. (57) über eine schlechte Schlafqualität (PZ 25-36).

3.5 Ergebnisse zu Fragestellung 1 in der Training-PD-Studie

In der Training-PD-Studie konnten insgesamt 56 verwertbare Datensätze zur Analyse herangezogen werden. 28 der STTN (Gruppe I) erhielten kein Levodopa, 20 der STTN (Gruppe II) erhielten nicht-retardiertes Levodopa, 8 STTN (Gruppe III) retardiertes Levodopa zur Nacht.

Eine tabellarische Zusammenfassung und Beschreibung der Ergebnisse finden sich in Tabelle 1.

Kohorte 1: Training-PD- Studie	kein Levodopa Gruppe I n=28	Levodopa Gruppe II n=20	ret.Levodopa Gruppe III n=8	p-Wert
Alter, Jahre	54 (42-74)	65 (41-80)	67 (50-67)	0.06
Männliches Geschlecht, n (%)	17 (60.7%)	14 (70.0%)	4 (50.0%)	0.52
MDS-UPDRS III, Punktzahl ²	25 (10)	29 (12)	21 (9)	0.19
MDS-UPDRS IV, Punktzahl ¹	0.0 (0-3)	0.0 (0-10)	1.0 (0-9)	0.002*
PDSS-2 Gesamtpunktzahl ²	9 (6)	14 (7)	19 (4)	<0.001**
PDSS-2, Frage 9, Punktzahl ¹	1 (0-4)	0 (0-4)	1 (0-2)	0.002***

Tab. 1 - Darstellung der Gruppencharakteristik in Abhängigkeit der eingenommenen Medikation (66).

¹Nicht-normalverteilte Werte werden als Median (Spannweite) angegeben. ² Normalverteilte Werte werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

(I) keine Levodopa-Einnahme als Tagesdosis oder zur Nacht, (II) nicht-retardiertes Levodopa als Tagesdosis, (III) retardiertes Levodopa zur Nacht.

* (I) vs. (II): **p=0.012**; (I) vs. (III): **p=0.005**; (II) vs. (III): p=0.26

** (I) vs. (II): **p=0.013**; (I) vs. (III): **p<0.001**; (II) vs. (III): **p=0.011**

*** (I) vs. (II): p=0.30; (I) vs. (III): **p<0.001**; (II) vs. (III): p=0.032

Wie aus Tabelle 1 zu erkennen, erreichte Gruppe I und Gruppe II im MDS-UPDRS-IV einen Median von 0.0 (0-3) und Gruppe III einen Median von 1.0 (0-9). Dieser Unterschied erwies sich unter den Gruppen im Kruskal-Wallis-H-Test als signifikant (p=0.002). Bei der PDSS-2-Gesamtpunktzahl erreichte Gruppe I einen Mittelwert des PDSS-2-Gesamtpunktzahl von 9 (6) und Gruppe II von 14 (7) des PDSS-2-Gesamtpunktzahl und schließlich Gruppe III von 19 (4). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (p<0.001). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die befragten STTN ihre Schlafqualität unter retardiertem Levodopa als am schlechtesten beurteilen, unter nicht retardiertem Levodopa auch noch schlechter als ohne Levodopa. Im MDS-UPDRS-IV zeigte Gruppe I (STTN ohne Levodopa) gegenüber Gruppe II (STTN mit Levodopa), eine statistisch signifikant geringere motorischen Einschränkung (p=0.012); Gruppe I gegenüber Gruppe III (Studienteilnehmer mit retardiertem Levodopa zur Nacht)

unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant mit geringeren Einschränkungen ($p=0.005$). Gruppe II unterschied sich gegenüber Gruppe III dagegen nicht signifikant ($p=0.26$). Hier gaben die mit nicht-retardiertem Levodopa behandelten Patienten (II) mehr motorische Komplikationen an als die Studienteilnehmer, die kein Levodopa erhielten (I). Auch die mit retardiertem Levodopa zur Nacht (III) behandelten Studienteilnehmer gaben mehr motorische Einschränkungen an als die Studienteilnehmer ohne Levodopa (I). Auffallend ist hier, dass die mit retardiertem Levodopa behandelten Studienteilnehmer (III) gegenüber den mit nicht-retardiertem Levodopa (II) keine höheren Einschränkungen angaben. In der PDSS-2-Gesamtpunktzahl unterschied sich Gruppe I gegenüber Gruppe II bezüglich der subjektiv empfundenen Schlafqualität signifikant ($p=0.013$). Gruppe II gab hier eine schlechtere Schlafqualität an. Gruppe III gab gegenüber Gruppe I ebenfalls eine schlechtere Schlafqualität an ($p<0.001$). Gruppe II zeigte ebenso eine bessere Schlafqualität an als Gruppe III ($p=0.011$). In der PDSS-2-Frage 9 zeigte sich hinsichtlich der nächtlichen Akinese kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II ($p=0.30$) und auch nicht zwischen Gruppe II und Gruppe III ($p=0.32$), jedoch ein hochgradig signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe III ($p<0.001$). Hier beklagten die STTN mit retardiertem Levodopa eine deutlich verminderte nächtliche motorische Kompetenz (66).

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen im PDSS-2 Schlaffragebogen in der Training-PD-Studie abhängig von der Medikation ist in Abbildung 2 anhand von Boxplots dargestellt.

Häufigkeitsverteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen im PDSS-2 Schlaffragebogen (Training-PD) abhängig von der Medikation

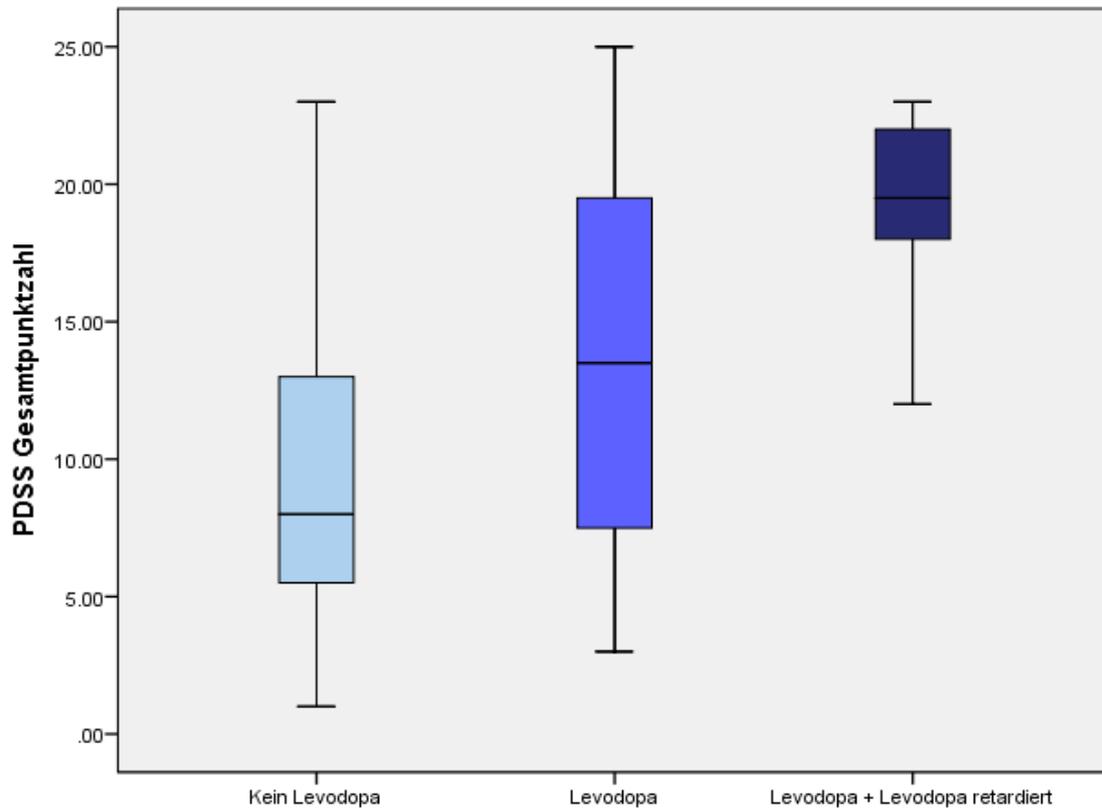


Abb. 2 - Verteilung der PDSS-2-Gesamtpunktzahlen in der Training-PD-Studie mit Medikamentenerfassung anhand von Boxplots.

Hinsichtlich der für die Motorik-relevante Frage 9 im PDSS-2, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.002$). Die mit retardiertem Levodopa behandelten STTN gaben eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Motorik (nächtliche Akinese) an als die STTN mit nicht retardiertem- oder gar ohne Levodopa.

Zur graphischen Darstellung erfolgt die Zusammenfassung der Ergebnisse zur Motorik-relevanten PDSS-2-Frage 9 anhand von Boxplots in Abbildung 3.

Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der Motorik in der PDSS-Frage 9 in der Training-PD-Studie anhand von Boxplots

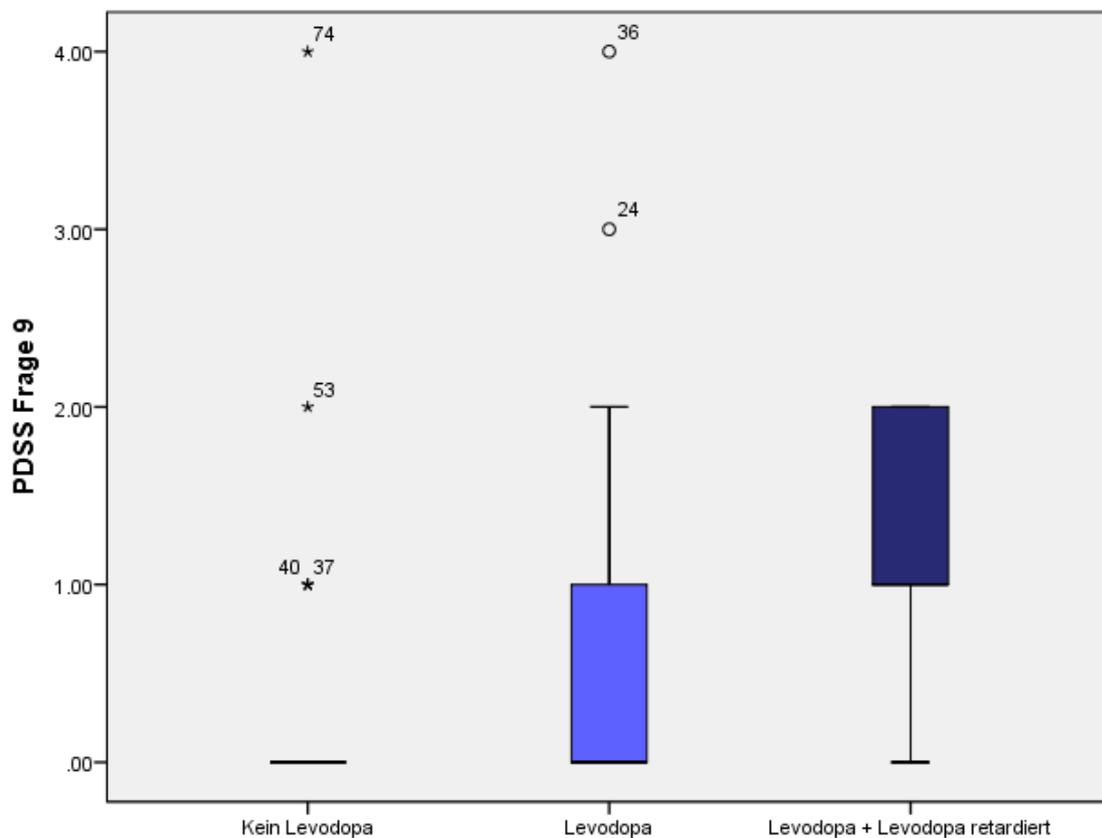


Abb. 3 - Verteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der nächtlichen Motorik in der PDSS-Frage 9 Einzelfrage in der Training-PD-Studie

Im MDS-UPDRS-IV gaben die mit retardiertem Levodopa zur Nacht behandelten STTN statistisch signifikant ($p < 0.002$) eine höhere Rate motorischer Komplikationen bezüglich ihrer Behandlung an, als die beiden anderen Gruppen.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse erfolgt wieder eine graphische Darstellung anhand multipler Boxplots in Abbildung 4.

Verteilung der Punktzahlen im MDS-UPDRS-IV in der Training-PD-Studie in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation

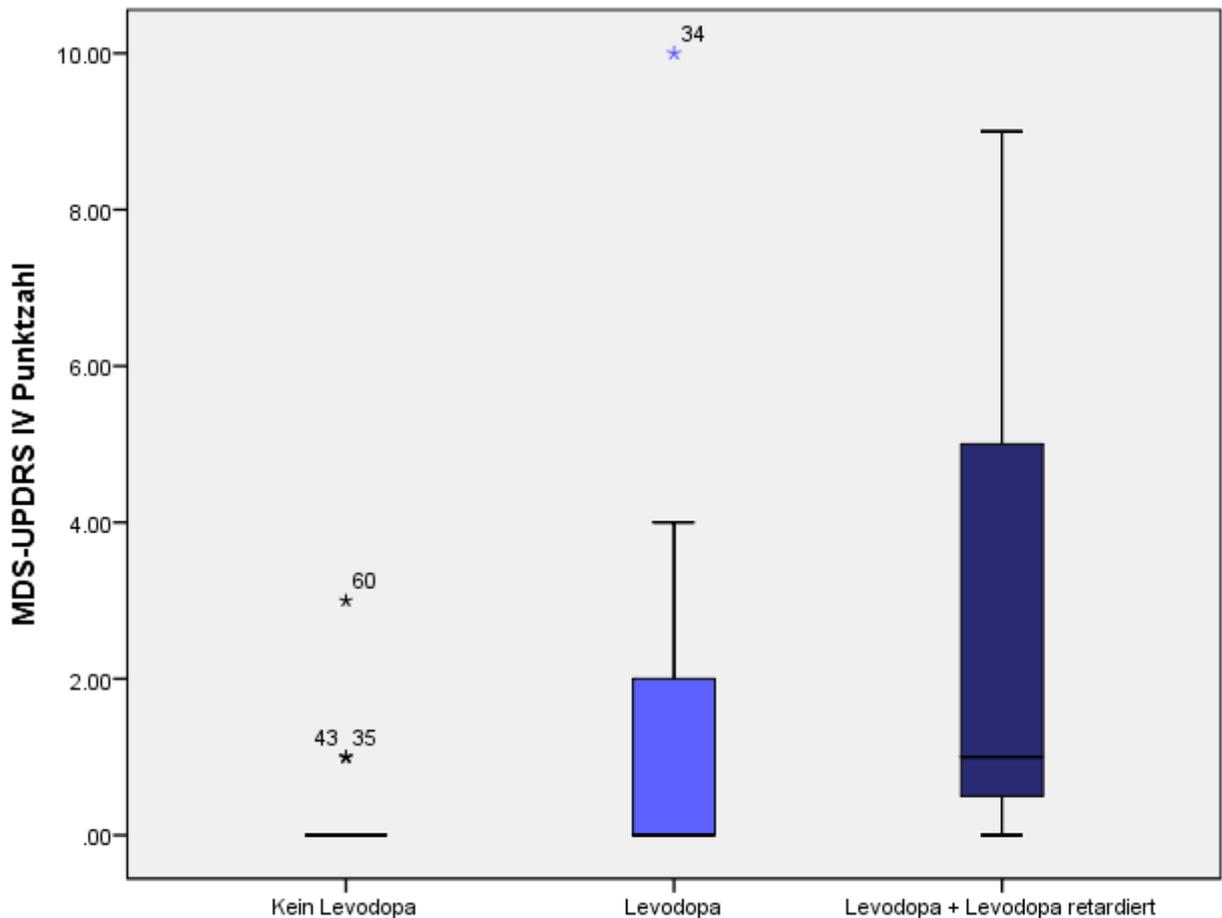


Abb. 4 - Verteilung der Punktzahlen der verschiedenen Gruppen im MDS-UPDRS-IV

Darüber hinaus ist der Tabelle 1 zu entnehmen, dass sich die Gruppen hinsichtlich des Geschlechts ($p < 0.52$) und UPDRS-III ($p < 0.19$) nicht signifikant unterschieden. Hinsichtlich des Alters fand sich ein tendenzieller, jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied: Die Gruppe, die kein Levodopa erhielt, war mit durchschnittlich 54 LJ jünger als die Gruppen, die nicht retardiertes Levodopa (65 LJ) oder retardiertes Levodopa (67 LJ) erhielten ($p < 0.06$).

3.6 Ergebnisse zu Fragestellung 1 in der ABC-PD-Studie

Aus der ABC-PD-Studie konnten insgesamt 44 komplette Datensätze für die erste Fragestellung verwendet werden. In dieser Kohorte wurden 12 STTN (Gruppe I) rekrutiert, die kein Levodopa als Tagesdosis oder zur Nacht bekamen, 19 STTN (Gruppe II) erhielten nicht- retardiertes Levodopa und 13 STTN retardiertes Levodopa zur Nacht. Zur tabellarischen Veranschaulichung und Darstellung der Ergebnisse und der Gruppenunterschiede folgt die Zusammenfassung in Tabelle 2.

Tabellarische Darstellung der subjektiven Beurteilung der Schlafqualität in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation in der ABC-PD-Studie

Kohorte 2: ABC-PD-Studie n=44	kein Levodopa Gruppe I n=12	Levodopa Gruppe II n=19	ret.Levodopa Gruppe III n=13	p-Wert
Alter, Jahre	64 (6)	67 (7)	63 (7)	0.31
Männliches Geschlecht, n (%)	10 (83.3%)	12 (63.2%)	10 (76.9%)	0.48
MDS-UPDRS III, Punktzahl ²	21(10)	21 (8)	28 (12)	0.14
MDS-UPDRS IV, Punktzahl ¹	0.0 (0-3)	0.0 (0-7)	1.0 (0-17)	0.003[#]
PDSS-2- Gesamtpunktzahl ²	10 (6)	11 (6)	20 (9)	0.002^{##}
PDSS-2 Frage 9 Punktzahl ¹	0.0 (0-1)	0.0 (0-2)	1.0 (0-3)	0.001^{###}

Tab. 2 - Darstellung der Gruppencharakteristika in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation (66).

¹Nicht-normalverteilte Werte werden als Median (Spannweite) angegeben. ² Normalverteilte Werte werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

(I) keine Levodopa-Einnahme als Tagesdosis oder zur Nacht, (II) nicht-retardiertes Levodopa als Tagesdosis, (III) retardiertes Levodopa zur Nacht.

[#](I) vs. (II): p=0.43; (I) vs. (III): **p=0.007**; (II) vs. (III): **p=0.013**

^{##}(I) vs. (II): p=0.55; (I) vs. (III): **p=0.006**; (II) vs. (III): **p=0.004**

^{###}(I) vs. (II): **p=0.009**; (I) vs. (III): **p=0.002**; (II) vs. (III): **p=0.009**

Wie aus Tabelle 2 zu erkennen, zeigte sich hinsichtlich der Punktzahl im MDS-UPDRS III unter den Gruppen I-III kein signifikanter Unterschied (p<0.14). Im MDS UPDRS IV unterschieden sich die Gruppen signifikant (**p<0.003**). Gruppe I erreichte einen Median

von 0.0 (0-3), Gruppe II einen Median von 0.00 (0-7) und Gruppe III einen Median von 1.0 (0-17).

In der PDSS-2-Gesamtpunktzahl fand sich bei Gruppe I einen Mittelwert von 10 (6) und bei Gruppe II von 11 (6) und schließlich bei Gruppe III einen Mittelwert von 20 (9). Dieser Unterschied erwies sich unter den Gruppen im Kruskal-Wallis-H-Test als statistisch signifikant ($p < 0.002$). Auch dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die befragten STTN ihre Schlafqualität unter retardiertem Levodopa als am schlechtesten beurteilen; unter nicht-retardiertem Levodopa aber auch noch schlechter als ohne Levodopa. Auch hinsichtlich der PDSS-2-Frage 9 fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.001$) mit einem Median bei Gruppe I von 0.0 (0-1), bei Gruppe II einen Median von 0.0 (0-2) und bei Gruppe III einen Median von 1.0 (0-3). Im MDS-UPDRS-IV zeigte Gruppe I (STTN ohne Levodopa) gegenüber Gruppe II (STTN mit Levodopa) bezüglich motorischer Komplikationsraten keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0.43$); Gruppe I gegenüber Gruppe III (STTN mit retardiertem Levodopa zur Nacht) unterschied sich statistisch signifikant mit geringeren motorischen Komplikationsraten ($p = 0.007$). Gruppe II unterschied sich gegenüber Gruppe III ebenfalls signifikant ($p = 0.013$). Die STTN ohne Levodopa-Einnahme zeigten dabei die geringsten motorischen Komplikationsraten, dagegen gaben die mit retardiertem Levodopa behandelten STTN gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant mehr Komplikationen an. In der PDSS-2-Gesamtpunktzahl unterschied sich Gruppe I gegenüber Gruppe II bezüglich der subjektiv empfundenen Schlafqualität nicht signifikant ($p = 0.55$). Gruppe III gab gegenüber Gruppe I dagegen eine schlechtere Schlafqualität an ($p = 0.006$). Gruppe II zeigte ebenso eine bessere Schlafqualität an als Gruppe III ($p = 0.004$). Bei der PDSS-2-Frage 9 zeigte sich hinsichtlich der nächtlichen Akinese ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen. So unterschieden sich Gruppe I und Gruppe II ($p = 0.009$), Gruppe I und Gruppe III ($p = 0.002$) sowie Gruppe II und Gruppe III ($p = 0.009$). Insgesamt zeigte sich, dass die STTN, die kein Levodopa erhielten, eine geringere nächtliche Akinese angaben, als die STTN, die nicht-retardiertes Levodopa einnahmen. Schließlich beklagten die STTN mit retardiertem Levodopa eine deutlich verminderte nächtliche motorische Kompetenz (66).

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen im PDSS-2 Schlafragebogen in der ABC-PD-Studie abhängig von der eingenommenen Medikation zur Nacht ist in Abbildung 5 dargestellt.

Häufigkeitsverteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen im PDSS-2 Schlafragebogen (ABC-PD-Studie) der STTN abhängig von der Medikation

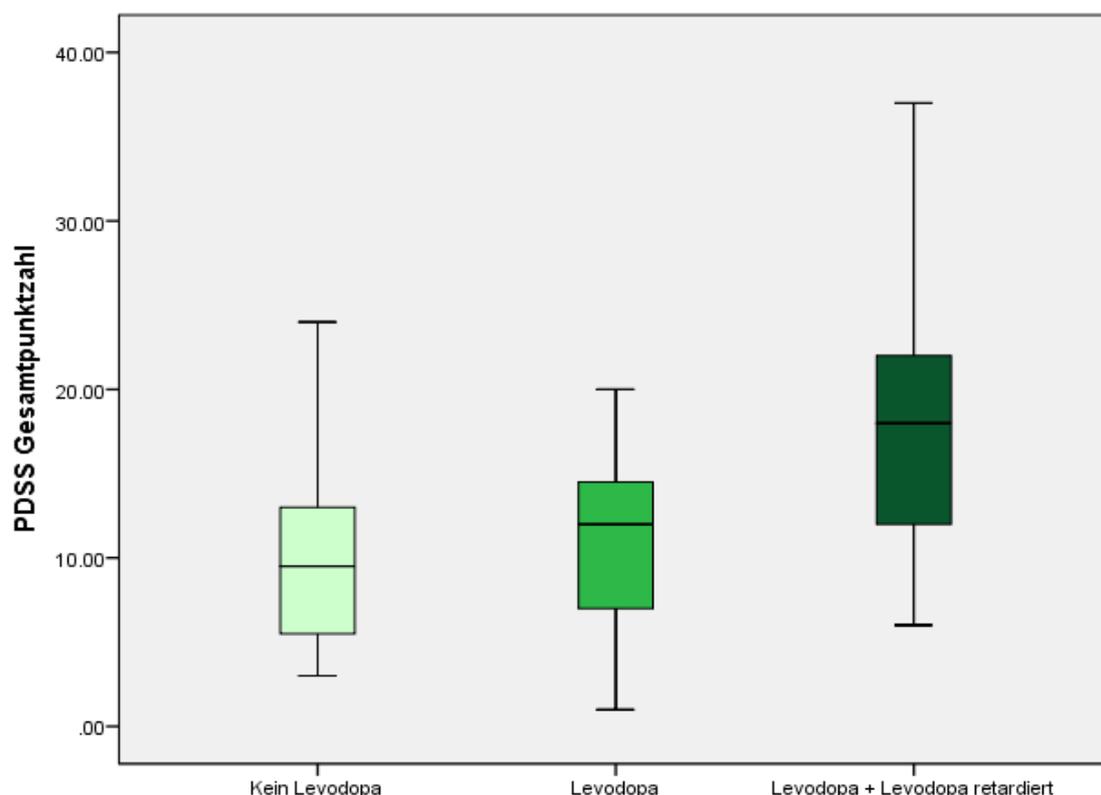


Abb. 5 - Verteilung der PDSS-2-Gesamtpunktzahlen in der ABC-PD-Studie mit Medikamentenerfassung an-hand von Boxplots.

Hinsichtlich der für die Motorik-relevanten Frage 9 im PDSS-2, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die retardiertes Levodopa einnahm und zwischen den beiden anderen Gruppen ($p < 0.001$).

Graphisch veranschaulicht wird dies in Abbildung 6 anhand multipler Boxplots.

Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der Motorik in der PDSS-Frage 9 in der ABC-PD-Studie anhand multipler Boxplots

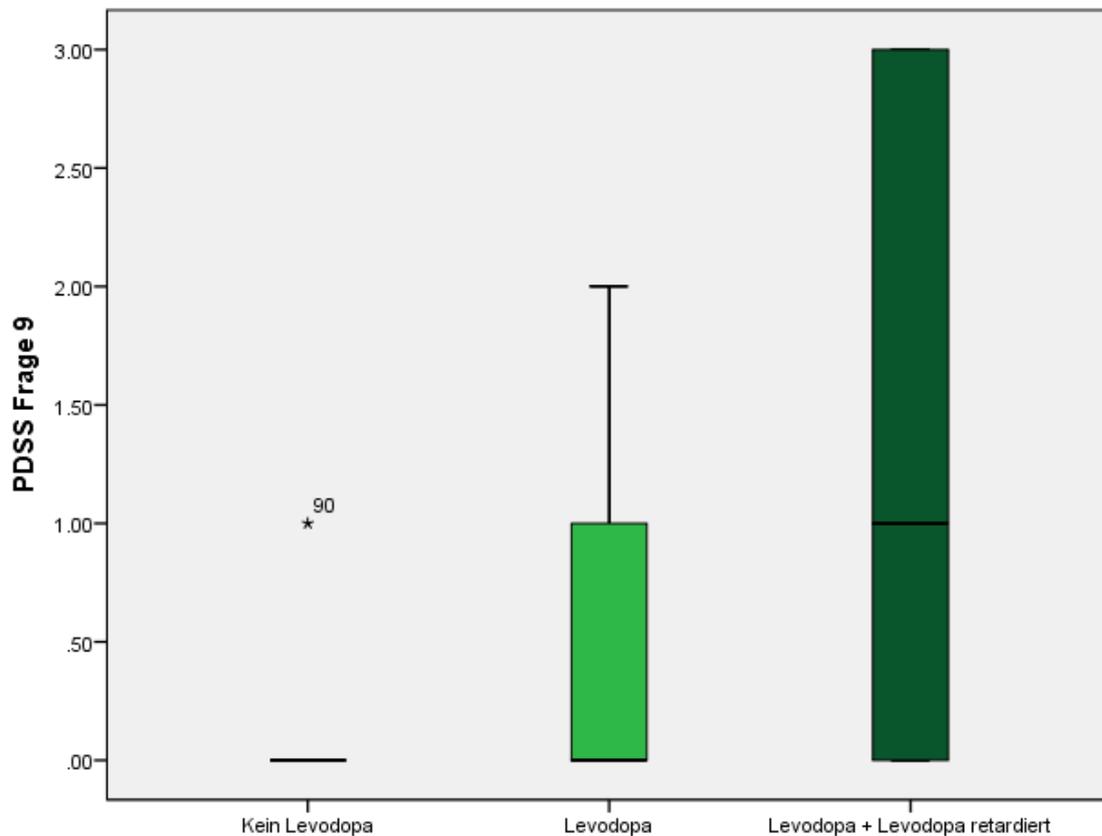


Abb. 6 - Verteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der nächtlichen Motorik in der PDSS-Frage 9 Einzel-frage in der ABC-PD-Studie

Im MDS-UPDRS-IV gaben die mit retardiertem Levodopa zur Nacht behandelten STTN der ABC-PD-Studie statistisch signifikant ($p < 0.003$) eine höhere Rate motorischer Komplikationen an, als die beiden anderen Gruppen.

Zur Veranschaulichung erfolgt erneut eine graphische Darstellung anhand von Boxplots in Abbildung 7.

Verteilung der Punktzahlen im MDS-UPDRS-IV in der ABC-PD-Studie in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation

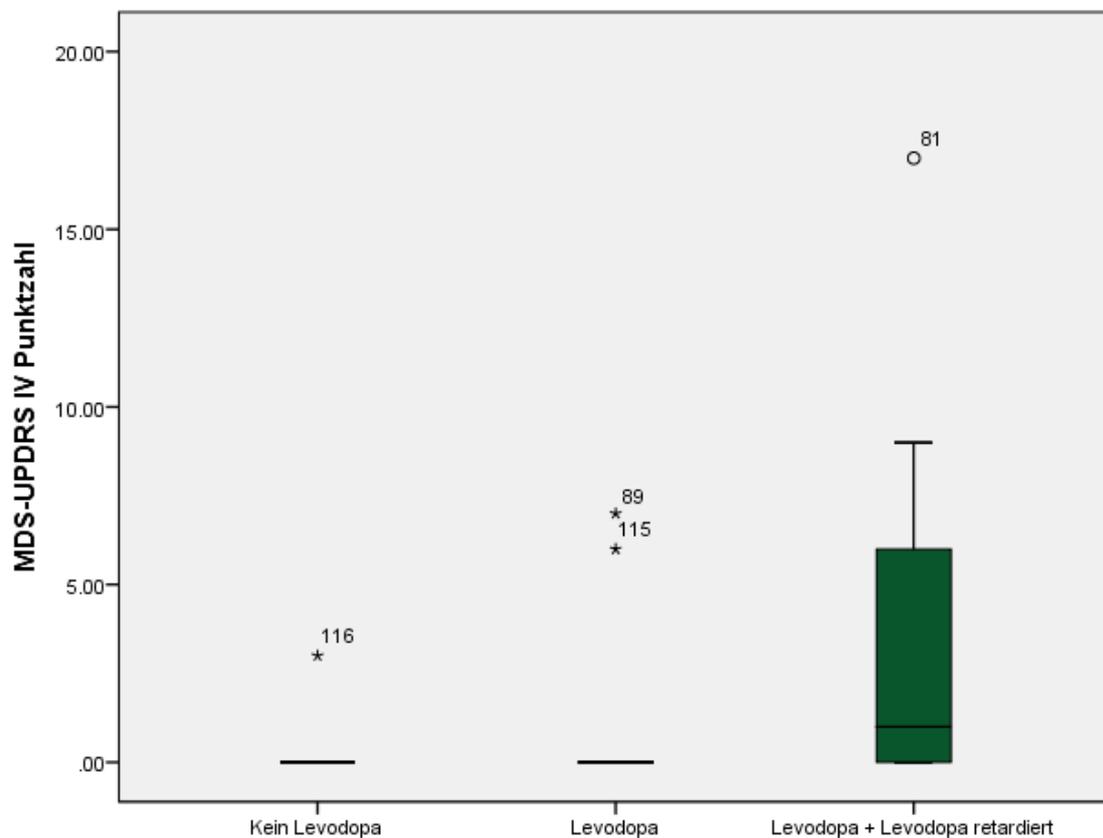


Abb. 7- Verteilung der Punktzahlen der verschiedenen Gruppen im MDS-UPDRS-IV in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation in der ABC-PD-Studie.

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und UPDRS-III unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (Alter $p < 0.31$, Geschlecht $p < 0.48$, UPDRS III $p < 0.14$).

3.7 Ergebnisse zu Fragestellung 2

„Patienten, die auf retardiertes Levodopa zur Nacht eingestellt sind, weisen in den objektiv erhobenen quantitativen Bewegungsparametern ein anderes Profil im Schlaf auf als Patienten ohne retardiertes Levodopa.“

Zur Klärung der zweiten Fragestellung konnten die kompletten Datensätze aus den Aufzeichnungen der nächtlichen motorischen Aktivität mit den McRoberts-

Bewegungssensoren von 53 Studienteilnehmer aus der Training-PD-Studie erfasst werden. Die zur Auswertung herangezogenen Kategorien (Gesamtschlafdauer, Zeitanteil der aufgezeichneten Bewegungen, Bewegungsintensität der Bewegungsdauer, Winkelgeschwindigkeit) wurden im Methodenteil detailliert angegeben (s. 2.2.4).

In der Training-PD-Studie zeigte sich beim Vergleich der motorischen Aktivität während des Nachtschlafes zwischen den Gruppen, die überhaupt kein Levodopa erhielten (Gruppe I) und denen, die Levodopa in nicht retardierter Form einnahmen (Gruppe II) und denen, die Levodopa in retardierter Form zur Nacht verordnet bekamen, in den Nachtzeit-Parametern der quantitativen motorischen Analyse auch bezüglich der einzelnen Items, kein statistisch signifikanter Unterschied (66). Die p-Werte variieren von 0.21-0.95, vergleiche Tabelle 3.

Vergleich der motorischen Bewegungsparameter der Gruppen I-III in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation

Training-PD-Studie	kein Levodopa	Levodopa	retardiertes Levodopa	p-Wert
	Gruppe I n=28	Gruppe II n=20	Gruppe III n=8	
Gesamt-Schlafdauer ¹	7.7 (6.6-12.7)	8.1 (7.0-10.1)	7.7 (7.1-8.0)	0.50
Zeitanteil (ZA) von aufgezeichneten Bewegungen während der Nacht in %				
ZA der gesamten nächtlichen Bewegungen ¹	1.8 (0.7-5.7)	1.9 (1.0-2.9)	1.7 (0.9-2.7)	0.79
Bewegungsintensität (BI) in Milligramm (mg)				
BI der Bewegungsdauer kleiner Bewegungen ²	44.4 (9.8)	47.6 (8.4)	42.1 (7.7)	0.48

BI der Bewegungsdauer mittelgroßer Bewegungen ²	60.9 (10.2)	65.8 (12.6)	62.4 (14.2)	0.58
BI der Bewegungsdauer großer Bewegungen ¹	80.0 (15.6)	82.8 (20.4)	82.2 (19.2)	0.95
Mittlere Winkelgeschwindigkeit (WG) von aufgezeichneten Bewegungen in Grad/Sekunde				
WG von kleinen Bewegungen ²	5.9 (9.5)	5.5 (0.7)	6.3 (0.9)	0.21
WG von mittelgroßen Bewegungen ²	10.0 (1.6)	10.2 (2.3)	10.4 (2.4)	0.94
WG von großen Bewegungen ²	10.8 (2.6)	12.2 (3.4)	10.4 (0.5)	0.56

Tab. 3 - Statistische Analyse/Vergleich der Bewegungsparameter in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation(66).

V(I) keine Levodopa-Einnahme als Tagesdosis oder zur Nacht, (II) nicht-retardiertes Levodopa als Tagesdosis, (III) retardiertes Levodopa zur Nacht.

¹Nicht-normalverteilte Werte werden als Median (Spannweite) angegeben. ² Normalverteilte Werte werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben. Mann-Whitney-U, p: Signifikanz

3.8 Ergebnisse zur zusätzlichen Fragestellung

„In welchen motorischen Parametern unterscheiden sich hauptsächlich die Schlafprofile von Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen?“

In sechs von acht ausgewählten motorischen Parametern der quantitativen Bewegungsmessung unterscheiden sich die Parkinson-Patienten von den gesunden Kontrollen signifikant. Lediglich in der Winkelbeschleunigung der mittleren und der großen Bewegungsänderungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (vergleiche Tabelle 4). Die Gesamtschlafdauer der Versuchspersonen unterschied sich hoch signifikant; die IPS-Patienten schliefen mit 7.7 Stunden deutlich kürzer als die Kontrollen

mit 9.5 Stunden (Median). Dabei bewegen sich IPS-Patienten im Median jedoch signifikant häufiger als die gesunden Kontrollen (**p=0.034**). Was die Bewegungsintensität in Milligramm angeht, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; die Kontrollen entwickelten hinsichtlich der kleinen (**p<0.001**), mittleren (**p=0.001**) und großen Bewegungsänderungen (**p=0.004**) deutlich mehr Bewegungsintensität als die IPS-Patienten. Allerdings zeigte sich bei IPS-Patienten bei kleinen Bewegungsänderungen eine signifikante höhere Winkelgeschwindigkeit gegenüber gesunden Kontrollen (**p=0.011**). Bei mittleren und großen Bewegungsänderungen allerdings zeigte sich hinsichtlich der Winkelbeschleunigung kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen (66).

Vergleich der motorischen Bewegungsparameter von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen in der Training-PD-Studie

	IPS-Patienten n=35	Gesunde Kontrollpersonen n=7	p-Wert
Gesamtschlafdauer in Stunden ¹	7.7 (6.6-12.7)	9.5 (8.7-12.8)	<0.001
Zeitanteil (ZA) von aufgezeichneten Bewegungen während des Schlafes in %			
ZA der gesamten nächtlichen Bewegungen ¹	2.6 (1.3-16.1)	1.8 (0.7-16.8)	0.034
Bewegungsintensität (BI) in Milligramm (mg)			
BI der Bewegungsdauer von kleinen Bewegungsänderungen ²	46.0 (9.4)	61.8 (9.3)	<0.001
BI der Bewegungsdauer von mittelgroßen Bewegungsänderungen ²	63.2 (11.5)	81.8 (16.6)	0.001

BI der Bewegungsdauer von großen Bewegungsänderungen ²	81.3 (17.0)	107.7 (13.7)	0.004
Mittlere Winkelgeschwindigkeit (WG) von aufgezeichneten Bewegungen in Grad/Sekunde			
WG von kleinen Bewegungen ²	5.7 (0.9)	4.8 (0.6)	0.011
WG von mittelgroßen Bewegungen ²	10.2 (9.0)	9.0 (1.7)	0.14
WG von großen Bewegungen ¹	10.7 (8.1-19.0)	10.0 (8.2-11.4)	0.45

Tab. 4 - Vergleich/statistische Analyse der motorischen Bewegungsparameter von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen (66).

¹Nicht-normalverteilte Werte werden als Median (Spannweite) angegeben. ² Normalverteilte Werte werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben. Mann-Whitney-U, p: Signifikanz, mg: Milligramm, s: Sekunden

3.9 Ergebniszusammenfassung

Fragestellung 1:

In der Training-PD-Studie konnten 56 Probanden untersucht werden. Von diesen STTN nahmen 28 kein Levodopa-Präparat (Gruppe I) als Tagesdosis oder zur Nacht, 20 STTN nicht-retardiertes Levodopa (Gruppe II) als Tagesdosis und schließlich 8 STTN ein retardiertes Präparat (Gruppe III) zur Nacht.

Mit **p<0.001** zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PDSS-2-Summenscore zwischen Probanden, die retardiertes Levodopa zur Nacht einnahmen (Gruppe III:19 (4)) und den Probanden, die nicht retardiertes Levodopa (Gruppe II: 14 (7)) und denen, die keinerlei Levodopa bekamen (Gruppe I: 9(6)).

Der Unterschied zwischen den Gruppen speziell in der Frage Q9 „Haben Sie sich in der Nacht unwohl gefühlt, weil Sie unbeweglich waren und sich deshalb nicht im Bett umdrehen konnten?“, war mit **p<0.002** ebenfalls signifikant.

Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die PDSS-2-Erhebung in der ABC-PD-Studie. Hier konnten insgesamt 44 STTN erfasst werden; 12 STTN erhielten kein Levodopa-Präparat als Tagesdosis oder zur Nacht (Gruppe I), 19 STTN erhielten nicht-retardiertes Levodopa als Tagesdosis (Gruppe II) und schließlich erhielten 13 STTN ein retardiertes Präparat zur Nacht (Gruppe III).

Der PDSS-2-Summenscore erwies sich auch in der ABC-PD-Studie unter den verschiedenen Gruppen ebenfalls als statistisch signifikant **p<0.011**. STTN mit retardiertem Levodopa (Gruppe III: Mittelwert 20 (9)), STTN ohne Levodopa-Präparat (Gruppe II: Mittelwert 11 (6)) und STTN ohne Levodopa-Präparat als Tagesdosis oder zur Nacht (Gruppe I Mittelwert: 10 (6)).

Auch hier war die Frage Q9 signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit **p<0.002**.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die subjektiv empfundene Schlafqualität bei IPS-Patienten, die zur Nacht retardierte Levodopa-Präparate einnehmen schlechter ist als bei IPS-Patienten ohne diese Medikation.

Fragestellung 2:

Bei der Untersuchung der Bewegungsaktivität von Patienten mit IPS während des Nachtschlafes, die retardiertes, nicht-retardiertes Levodopa oder kein Levodopa erhielten, zeigte sich in keinem der in Tabelle 3 aufgeführten Parametern ein signifikanter Unterschied.

Zusätzliche Fragestellung

Es fanden sich signifikante Unterschiede im Bewegungsverhalten zwischen 35 IPS-Patienten (PD) und 7 gesunden Kontrollen (Ko) aus der Training-PD-Studie.

Die hier untersuchten Patienten mit IPS schliefen signifikant kürzer und zeigten dabei insgesamt mehr aufgezeichnete Bewegungen. Diese Bewegungsmuster zeigten eine geringere Intensität im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl hinsichtlich kleiner, mittlerer und großer Bewegungsintensitäten. Lediglich in der Winkelgeschwindigkeit kleiner Bewegungsänderungen zeigten die IPS-Patienten eine größere Geschwindigkeit als die gesunden Kontrollen.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 1

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen nicht die in der praktischen Erfahrung mit Patienten getroffene Beobachtung, dass die subjektiv beurteilte Schlafqualität unabhängig von retardiertem oder nicht- retardiertem Levodopa zur Nacht variiert. Nach den vorliegenden Resultaten können wir nicht ausschließen, dass retardiertes Levodopa zur Nacht sich eher negativ auf die subjektiv wahrgenommene Schlafqualität auswirken kann.

Eine zu diesem Thema publizierte Untersuchung aus dem Jahre 1990 fand bei IPS-Patienten im Spätstadium keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Schlafdauer und subjektiv beurteilter Schlafqualität in Abhängigkeit von der Einnahme retardiertem oder nicht- retardiertem Levodopa zur Nacht (51). Insofern widersprechen unsere Ergebnisse einem Teil dieser Befunde. Dabei wurde die Schlafqualität in der zitierten Studie jedoch nur in drei subjektiv beurteilten Kategorien erfasst (gut, akzeptabel, schlecht). Die motorischen Störungen wurden ebenfalls subjektiv beurteilt und in vier Kategorien beschrieben (nicht vorhanden, mild, moderat, schwer).

In unserer Studie wurde dagegen der validierte PDSS-2-Fragebogen angewandt; hierbei wird die Schlafqualität anhand multipler und detaillierter Fragen beurteilt. Jedoch stand uns nur eine kleinere Stichprobe von Studienteilnehmer mit retardiertem Levodopa zur Nacht zur Verfügung - was die Aussagekraft der Ergebnisse zu retardiertem Levodopa einschränkt. Während in der zitierten Arbeit 47 Studienteilnehmer mit retardiertem Levodopa komplett erfasst wurden, konnten in unserer Studie lediglich acht Studienteilnehmer mit retardiertem Levodopa zur statistischen Analyse herangezogen werden.

Levodopa in unretardierter Form hat eine Plasma-HWZ von etwa ein bis zwei Stunden, in retardierter Form von zwei bis vier Stunden. In der subjektiven Beurteilung ihres Schlafes sehen die mit retardiertem Levodopa behandelten Studienteilnehmer insbesondere durch Minderbewegung ihren Schlaf gestört (siehe PDSS-2-Frage Q9). Möglicherweise nehmen sie, durch die höhere Levodopa-Präsenz in den frühen Morgenstunden ihre schlechtere Schlafqualität in der zweiten Nachthälfte intensiver wahr als die STTN mit nicht-retardiertem Levodopa oder auch ohne Levodopa. In der Literatur

werden auch Hinweise diskutiert, dass Levodopa selbst die subjektive Wahrnehmung der Schlafqualität negativ beeinflussen kann. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fand Antzack et al (68) nämlich beim einfachen Vergleich der Schlafqualität - erfasst mit dem PDSS-2 - bei höheren Levodopa-Dosen eine subjektiv schlechter beurteilte Schlafqualität. Die quantitativ erfassten motorischen Parameter aus der Polysomnographie bei diesen Patienten zeigten allerdings keine Korrelation mit der Levodopa-Dosis.

Es existieren aber auch Berichte, dass schlafgesunde Probanden in Laboruntersuchungen recht gute Übereinstimmungen zwischen der subjektiv beurteilten Schlafqualität und den objektiven Daten bezüglich Gesamtschlafdauer und Schlaflatenz aufweisen (69,70). Dagegen bestehen auffallende Differenzen zwischen der subjektiv beurteilten Schlafqualität und den objektiv abgeleiteten Parametern in der Polysomnographie bei Probanden mit Schlafstörungen und Erkrankungen, die das Schlafverhalten beeinträchtigen können - wie das Schlafapnoe-Syndrom oder depressive Erkrankungen (28,71,72).

Eine weitere Erklärung für die gefundene Diskrepanz zwischen den subjektiven und objektiven Messwerten in unserer Untersuchung könnte die veränderte Wahrnehmung von nächtlichen Bewegungen und der Qualität des Schlafes bei IPS-Patienten sein und möglicherweise nicht die nächtliche Akinesie an sich (66).

Hieraus ergibt sich die Frage, ob Patienten mit IPS, das nicht selten mit depressivem Reaktionsmustern assoziiert ist, möglicherweise generell Probleme haben, ihren Schlaf adäquat einschätzen zu können. Um diese an sich interessanten Effekte besser beurteilen zu können, sind jetzt weitere Studien mit noch größerer Probanden-Anzahl und klarer definierten Einschlusskriterien notwendig. Auf dem Hintergrund der Tatsache, dass die Studienteilnehmer in dieser Arbeit per se eine auffallend gute Schlafqualität im PDSS-2 angaben (maximale Punktzahl 36, höchste zu erzielende Punktzahl 60), wäre es in weiteren Studien sinnvoll, von vorneherein, stärker schlafgestörte Patienten mit höheren PDSS-2-Scores zu rekrutieren, um die Effekte der diversen Medikamente besser erkennen zu können.

Wenn sich unsere Ergebnisse in größeren Studien reproduzieren lassen, sollte in der klinischen Routine der Effekt von retardiertem Levodopa auf die Schlafqualität bei IPS-

Patienten kritisch bewertet werden. Die Respondenz der behandelten Patienten auf die jeweilige Medikation sollte mit dem Einsatz von einfachen Fragebögen wie dem PDSS-2 vor und nach Beginn der Behandlung beurteilt werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse zu Fragestellung 2

Die Ergebnisse unserer vorliegenden Arbeit widerlegen möglicherweise auch die Annahme, dass die Schlafstörungen bei IPS-Patienten auf der in der zweiten Nachthälfte zu erwartenden nächtlichen Akinese beruhen.

Die Analyse der objektiv erfassten Daten zu den motorischen Mustern während des Nachtschlafes, sehen nämlich keinen Unterschied der Bewegungen zwischen den STTN, die nicht retardiertes- oder kein Levodopa zur Nacht einnahmen und denen, die retardiertes Levodopa erhielten (66).

Auf die objektiv erfassbaren motorischen Parameter während des Nachtschlafes, scheint die Levodopa-Präparation keinen relevanten Effekt zu haben.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Spontankinetik im Schlaf eventuell doch nicht der ausschlaggebende Faktor für die subjektiv wahrgenommene und entsprechend beurteilte Schlafqualität ist.

Es konnte schon in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass retardierte Dopaminagonisten, moderne COMT-Inhibitoren mit langer HWZ, suffiziente MAO-B-Inhibitoren oder auch über eine Pumpentechnik applizierte jejunale-Levodopa-Gaben über Nacht zu positiven Effekten auf das Schlafverhalten führen (73–77).

Es fehlen aber bisher gezielte Untersuchungen zur motorischen Kompetenz der IPS-Patienten während des Nachtschlafes auf systematisch eingesetztes retardiertes Levodopa unter Verwendung von objektiv erfassten Parametern zum Beispiel mit einer validierten Sensoren-Technik. Insofern fehlt die Vergleichsmöglichkeit unserer Ergebnisse zur motorischen Kompetenz in Abhängigkeit von der eingesetzten Levodopa-Medikation. Weitere Untersuchungen sollten mit größeren Stichproben bei möglichst identischer Tagesmedikation, aber varianter Levodopa-Nachtmedikation durchgeführt werden. Es müssten eventuell auch andere Faktoren, wie durchlaufene Schlafzyklen, motorische Aktivitäten tagsüber, psychosoziale Gesamtsituation, psychovegetative Konstitution und andere Komorbiditäten miterfasst und für die Stichproben dargestellt werden, um der

komplexen Fragestellung gerecht zu werden. Am besten ließe sich die Frage nach der idealen Substanz einer Nachtmedikation für IPS-Patienten durch randomisierte und doppelblinde, Placebo-kontrollierte prospektive Studien beantworten. In kontrollierten größeren Studien könnten zum Beispiel nicht-retardiertes-, retardiertes- und fraktioniertes Levodopa über Nacht in ihrer Wirkung auf die Schlafqualität von IPS-Patienten verglichen werden.

Es steht zwar bisher ein Präparat mit fraktionierter Freisetzung zur Verfügung (78). Jedoch ist es kostenmäßig noch sehr aufwendig, in dieser Indikation nicht zugelassen und auch noch wenig untersucht. Der probatorische Einsatz auch zur Nacht wäre zu diskutieren, müsste aber durch die Leitlinien gestützt werden. Es würde sich sehr schnell zeigen, ob die Fraktionierung über die Nacht ausreicht oder pharmakologisch noch prothahierter gestaltet werden müsste. Möglicherweise ergeben sich durch solche kontrollierten und größeren Studien zum Einsatz von Levodopa selbst zur Nacht Erkenntnisse und vor allen Dingen praktische Hinweise, die das therapeutische Spektrum bei der Behandlung von Parkinson-assoziierten Schlafstörungen deutlich erweitern würden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse zur zusätzlichen Fragestellung

Die Klärung der Frage, ob es signifikante Unterschiede der Bewegungsprofile zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen während des Nachtschlafes gibt, war Aufgabe der Untersuchung zur zusätzlichen Fragestellung.

Es zeigte sich eine kürzere Schlafdauer bei den IPS-Patienten und zugleich eine höhere Frequenz der Bewegungsmuster, jedoch mit geringerer Bewegungsintensität. Lediglich in der Winkelgeschwindigkeit kleiner Bewegungsänderungen zeigten die IPS-Patienten eine größere Geschwindigkeit als die gesunden Kontrollen. Dieser Befund kann darauf hinweisen, dass tatsächlich signifikante Unterschiede zwischen den motorischen Bewegungsprofilen von IPS-Patienten und gesunden Kontrollen bestehen. Dabei bewegen sich zwar die Parkinsonpatienten häufiger im Schlaf, aber in geringerem Ausmaß als die gesunden Kontrollen und weisen eine kürzere Gesamtschlafzeit auf. Im Vergleich mit bisherigen Studien zu dieser Thematik fanden sich partiell ähnliche

Befunde. IPS-Patienten zeigten ein allgemein erhöhtes Aktivitätslevel, möglicherweise auch im Rahmen einer häufig begleitenden REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

Andererseits fanden sich bei ihnen verminderte nächtliche Umdrehungen im Schlaf. In der Arbeit von Louter et al (41) zeigten die gesunden Kontrollen eine signifikant stärkere mittlere Beschleunigung bei axialen Bewegungen. Wir fanden die Winkelgeschwindigkeit kleiner Bewegungen bei IPS-Patienten signifikant stärker ausgeprägt als bei den gesunden Kontrollen. Möglicherweise repräsentieren diese stärkeren Anfangsbeschleunigungen von Umdrehungsbewegungen bei IPS-Patienten ja den Versuch, durch eine stärkere Beschleunigung zu Beginn eine vollständige Umdrehung zu erreichen. Im weiteren Verlauf gelingt aber die Umdrehungsbewegung durch die Akinesie dann doch nicht vollständig. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der zitierten Arbeit, bei der die mittlere Beschleunigung der Drehbewegungen bei IPS-Patienten signifikant geringer ausgeprägt war als bei den gesunden Kontrollen, fanden wir die Bewegungsintensität von mittelgroßen, und großen Bewegungsänderungen während des Nachtschlafes bei IPS-Patienten ebenfalls signifikant vermindert. Wie bei Louter et al. , die keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Frequenz der Umdrehungen während des Nachtschlafes zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen fanden (41), stellte sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied des prozentualen Anteils von Bewegungen während des Schlafes zwischen den Gruppen dar.

Im Vergleich mit einer weiteren in der Einleitung beschriebenen Studie (49) finden sich Übereinstimmungen bezüglich der Bewegungsintensität, die auch in dieser Untersuchung bei IPS-Patienten geringer ausfiel als bei ihren gesunden Ehepartnern. Allerdings war hinsichtlich der Gesamtschlafdauer kein signifikanter Unterschied gegeben, während bei unserer Arbeit die gesunden Kontrollen mit 9,5h signifikant länger schliefen als die IPS-Patienten mit 7,7h.

Wenn man den Parameter „Geschwindigkeit der Umdrehungen (radian/sec)“ in der o.a. genannten Arbeit (49) mit der in unserer Untersuchung erfassten Winkelgeschwindigkeit kleiner Bewegungen vergleicht, finden sich jedoch divergierende Ergebnisse. Die IPS-Patienten der zitierten Studie wiesen eine signifikant geringere Geschwindigkeit der Umdrehungen auf als ihre gesunden Ehepartner. In unserer Untersuchung war die

Winkelgeschwindigkeit allerdings der kleinen Bewegungen bei den IPS-Patienten signifikant größer als bei den gesunden Kontrollen (66).

2016 beschrieben Sringean et. al. eine weitere Untersuchung von IPS-Patienten im Vergleich zu ihren Ehepartnern unter Anwendung von tragbaren Sensoren an Händen und Körperstamm für eine Nacht im häuslichen Umfeld. IPS-Patienten zeigten bei dieser Untersuchung - ähnlich wie in unserer Untersuchung - signifikant weniger Bewegungen als ihre Ehepartner wobei dieser Befund mit geringerer Geschwindigkeit, Beschleunigung und mit kleineren Winkelgraden assoziiert war. Dieser Unterschied verstärkte sich noch in der zweiten Nachthälfte. Auffällig war zusätzlich, dass IPS-Patienten signifikant mehr Zeit in Rückenlage verbrachten. Insgesamt schließen die Autoren aus diesem Befund, dass die Hypokinese im Verlaufe der Nacht zunimmt und empfehlen den Einsatz von dopaminergen Medikamenten mit kontinuierlicher Freisetzung über die ganze Nacht (79).

In einer größeren Untersuchung aus dem Jahre 2019 mit 305 IPS-Patienten im Vergleich zu 205 gesunden Kontrollen wurden tragbare triaxiale Bewegungssensoren – am Rücken befestigt mit einer Tragezeit von zwei Tagen eingesetzt. Es wurde die Liegedauer, die Umdrehungen und die Zeit außerhalb des Bettes während der Nacht erfasst. Hinsichtlich der nächtlichen Liegezeit fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen. Dahingegen zeigten die IPS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium häufigere Zeiten außerhalb des Bettes, während die Zahl und Geschwindigkeit ihrer Umdrehungen statistisch signifikant reduziert war gegenüber den gesunden Kontrollen. IPS-Patienten in früheren Stadien ($ED < 1$ Jahr), zeigten eine ähnliche Anzahl von Umdrehungen gegenüber den gesunden Kontrollen, allerdings eine längere Bewegungszeit und eine reduzierte Ausprägung der Bewegungen. Die reduzierten Bewegungen waren dabei assoziiert mit der Ausprägung der motorischen Beeinträchtigung, den autonomen Störungsmustern, Störungen der Kognition und mit der Höhe der dopaminergen Tages-Medikation (80). In unserer Arbeit fanden wir dagegen eine eindeutig längere Liegezeit bei den gesunden Kontrollen. Übereinstimmend mit dieser Arbeit war die Bewegungsintensität bei IPS-Patienten auch in unserer Studie signifikant reduziert gegenüber den gesunden Kontrollen, wobei wir im Übrigen keine Klassifizierung nach Krankheitsdauer vorgenommen haben.

Es wären weitere Studien zwischen IPS-Patienten und Gesunden mit noch höheren STTN-Zahlen und systematischer Klassifikation nach Krankheitsausprägung und Krankheitsdauer, Tages- und Nacht-Medikation bei den IPS-Patienten wünschenswert. Ein weiteres Ziel von derartigen Untersuchungen, sollte auch die Klärung der beobachteten Diskrepanz zwischen subjektiver Wahrnehmung und objektiv gemessener Motorik bei IPS-Patienten während des Nachtschlafes sein. Am besten würden sich hierzu Langzeitstudien unter Verwendung verbessertem technischen Instrumentarium zur Erfassung der nächtlichen Motorik eignen.

4.4 Limitationen der Arbeit

Alle Ergebnisse stammen aus Querschnittsstudien und daher erlauben unsere Beobachtungen keine Rückschlüsse hinsichtlich der Kausalität. Andere die Lebensqualität beeinflussende Faktoren wie zum Beispiel depressive Verstimmungen oder anderweitige z. B internistische Medikationen wurden nicht berücksichtigt.

Die Daten zur quantitativen Erfassung der nächtlichen Motorik wurden nur von einer kleinen Stichprobe erhoben. Bei der quantitativen Bewegungsmessung mit den Mc Roberts-Sensoren, fielen relativ große Spannweiten auf (siehe Tabelle 3), die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigen könnten. Insgesamt müssten wir zur Klärung der Fragen Studien mit deutlich größeren Stichproben anstreben.

Des Weiteren kann die Aussagekraft unserer Ergebnisse dadurch eingeschränkt sein, dass wir doch eine recht kleine Fallzahl hinsichtlich der mit retardierter Levodopa Nachtmedikation behandelten STTN haben. Auch variierte die Nachtmedikation nicht unerheblich. Darüber hinaus kann der nicht unerhebliche Altersunterschied in den verschiedenen Kohorten die Aussagekraft begrenzen, wobei wir diesen Umstand aber als nicht wesentlich limitierend interpretieren.

5 Zusammenfassung

Schlafstörungen treten bei nahezu 90 % aller IPS-Patienten im Krankheitsverlauf auf (65). Bestimmte Schlafstörungen (RBD), die man polysomnographisch sehr gut beobachten kann, können schon Jahre vor der motorischen Krankheitsmanifestation und damit vor der Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms auftreten.

Es wird aber auch über Durchschlafstörungen im Verlauf der Erkrankung geklagt, die von den behandelnden Ärzten in der Regel auf die nächtliche Akinese bei mangelndem Levodopa-Angebot zurückgeführt werden (55). So hat sich bei der Behandlung von Durchschlafstörungen bei Parkinsonpatienten der Einsatz von retardiertem Levodopa spät zur Nacht etabliert. Die Wirkung dieser Medikation auf subjektive und objektive Schlafqualität ist aber bis dato unzureichend untersucht und war Ziel dieser Arbeit. Zwischenzeitlich sind alle Ergebnisse dieser Arbeit im Journal of Neurology veröffentlicht worden (66).

Aus zwei größer angelegten Studien (ABC-PD-Studie und Training-PD-Studie) in der neurologischen Universitätsklinik Tübingen konnten insgesamt 100 Studienteilnehmer zur Untersuchung der ersten Fragestellung, 56 für die zweite und 35 für die dritte Fragestellung rekrutiert werden. Zum Einsatz kamen der standardisierte Schlafragebogen PDSS-2 und validierte Sensoren zur Erfassung von Bewegungen während des Schlafs. Die Sensoren wurden zweimal für sechs Tage im Home-Assessment über 24 Stunden angewandt. Sowohl in der ABC-PD-Studie als auch in der Training-PD-Studie, gaben die in dieser Arbeit untersuchten Studienteilnehmer eine überraschend gute Schlafqualität im PDSS-2 (Summenscore 1-36) an. Auffallend war, dass die mit retardiertem Levodopa zur Nacht behandelten STTN eine schlechtere Schlafqualität angaben, als die, die nicht retardiertes oder kein Levodopa zur Nacht erhielten. Insbesondere in der PDSS-2-Frage Q9, die das subjektive Erleben der Beweglichkeit während der Nacht abfragt, beklagten die Studienteilnehmer, die mit retardiertem Levodopa behandelt wurden, eine eingeschränkte Beweglichkeit. In den objektiven, Sensor-basierten Messungen zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied in der Motorik zwischen den drei Gruppen während des Nachtschlafes.

Zu diskutieren wäre letztendlich, dass die mit retardiertem Levodopa behandelten Probanden, aufgrund der doch höheren Levodopa-Präsenz in der zweiten Nachthälfte,

ihren schlechteren Schlaf eventuell besser wahrnehmen können und ihn entsprechend dokumentieren. Auf jeden Fall sind größer angelegte Studien mit größeren Stichproben und exakt vergleichbarer Tages- und Nachtmedikation notwendig.

In kontrollierten größeren Studien könnten zum Beispiel Nicht-retardiertes, retardiertes- und fraktioniertes Levodopa über die Nacht in ihrer Wirkung auf die Schlafqualität von IPS-Patienten analysiert werden. Möglicherweise ergäben sich so Erkenntnisse und vor allen Dingen praktische Hinweise, die das therapeutische Spektrum bei der Behandlung von Parkinson-assoziierten Schlafstörungen für die Ärztinnen und Ärzte im klinischen Alltag mit dem an sich nebenwirkungsarmen und gut steuerbarem Levodopa deutlich erweitern würden. In der klinischen Routine sollte – wenn sich unsere Ergebnisse in größeren Studien bestätigen würden - der Einsatz von retardiertem Levodopa zur Nacht kritisch reevaluiert werden. Der Effekt der verschiedenen zur Verfügung stehenden Substanzen auf die Schlafqualität könnte durch den regelmäßigen Einsatz von an sich einfach einsetzbaren, jedoch gut standardisierten Schlaffragebögen wie dem PDSS-2 vor und nach Beginn der Behandlung objektiver beobachtet und eingeschätzt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. DGN S3-Leitlinie. S. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-010>.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Marek K, Litvan I. CME MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson ' s Disease Centrality of Motor Syndrome — Parkinsonism and PD Criteria Benchmark — The Expert Examination. 2015;30(12).
3. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):653–8.
4. Iranzo de Riquer A, Bergareche A, Campos V, Stocchi F, Barbato, Luca, Nordera G, u. a. Sleep disorders in Parkinson disease. *Neurologist* [Internet]. 2011;17:S38–42. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235892> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22045324
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
6. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012;18:S199–202. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802011700621>
7. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, u. a. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in lewy body disorders. *Mov Disord*. 2014;29(8):1010–8.
8. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, u. a. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167–73.
9. Sommer A, Fadler T, Dorfmeister E, Hoffmann AC, Xiang W, Winner B, u. a. Infiltrating T lymphocytes reduce myeloid phagocytosis activity in synucleinopathy model. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016;13(1):1–13. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0632-5>
10. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;3(4):461–91.
11. Larsen SB, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson ' s disease. 2018;21–37.
12. Manuscript A. NIH Public Access. 2009;(434):215–8.
13. Volkmann J. Die Parkinson-Krankheit verstehen und stoppen: aktuelle Fortschritte [Internet]. 2018 [zitiert 30. Juli 2018]. S. 2. Verfügbar unter: https://www.dgn.org/images/170922_Fach-PK_Parkinson_Volkmann.pdf

14. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson ' s Disease. 2012;
15. Reed X, Bandrés-ciga S, Blauwendraat C, Cookson MR. Neurobiology of Disease The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson ' s disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2019;124(November 2018):230–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.012>
16. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, u. a. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):617–26.
17. Qin Z, Zhang L, Sun F, Fang X, Meng C, Tanner C, u. a. Health related quality of life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Park Relat Disord* [Internet]. 2009;15(10):767–71. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.011>
18. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol*. 2013;208(4):311–28.
19. Iber C, Ancoli - Israel S, Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1 st . Ed.: Westchester, Illinois: American Acad. 2007;
20. Borbély A. Das Geheimnis des Schlafs Das Geheimnis des Schlafs. 1998;(August).
21. Schlafmedizinisches Zentrum München [Internet]. [zitiert 17. Mai 2019]. Verfügbar unter: www.Schlafzentrum.med.tum.de/index.php/page/normaler-Schlaf
22. Carrier J BD. Sleep and circadian rhythms in normal aging. Kluwer Academic Publishers; 2003.
23. Aserinsky E, Kleitman N. Eye Motility, and. 1953;
24. Plains W. The nature of spontaneous sleep across adulthood. 2007;(October 2006):24–32.
25. Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev*. 2006;5(1):33–51.
26. Voss U 1997: Interview-Leitfäden zur Erfassung von Schlafstörungen. In: Schulz H (Hrsg): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. – Ecomed, III-2.1.2.
27. Lauderdale DS, Philip Schumm L, Kurina LM, McClintock M, Thisted RA, Chen JH, u. a. Assessment of sleep in the national social life, health, and aging project. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69:S125–33.
28. McCall WV, Turpin E, Reboussin D, Edinger JD and Haponik EF 1995: Subjective estimates of sleep differ from polysomnographic measurements in obstructive sleep apnea patients. - *Sleep* 18, 646-650.

29. Hillman DR, Lack LC. Public health implications of sleep loss: The community burden. *Med J Aust.* 2013;199(8):S7–10.
30. Luyster FS, Jr PJS, Zee PC, Walsh JK. *Sleep : A Health Imperative.* 2012;
31. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):211–21.
32. Clarenbach P, Hajak G, Klotz U. *Schering Lexikon der Schlafmedizin.* Urban & Vogel (1998); 1998. S.235.
33. Ramlee F, Sanborn AN, Tang NKY. What sways people's judgement of sleep quality? A quantitative choice-making study with good and poor sleepers. *Sleep* [Internet]. 2017;40(7):1–13. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/zsx091>
34. Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H und Teschler H 2009: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: S3-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). – *Somnologie* 13, 4-160.
35. Kato T. Development of the sleep quality questionnaire in healthy adults. *J Health Psychol.* 2014;19(8):977–86.
36. Kubicki SK, Ehlert-Spieweg I, Herrmann WM (1997) Das Westend-Schlaf-Glossar. *Z EEG-EMG* 28: 218–253.
37. Arnal PJ, Thorey V, Ballard ME, Hernandez AB, Guillot A, Jourde H, u. a. The Dreem Headband as an Alternative to Polysomnography for EEG Signal Acquisition and Sleep Staging. 2019;1–11.
38. Bhidayasiri R, Sringean J, Anan C, Boonpang K. Parkinsonism and Related Disorders Quantitative demonstration of the efficacy of night-time apomorphine infusion to treat nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease using wearable sensors. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;33:S36–41. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.016>
39. Bhidayasiri R, Sringean J, Taechalertpaisarn P, Thanawattano C. Capturing nighttime symptoms in Parkinson disease: Technical development and experimental verification of inertial sensors for nocturnal hypokinesia. 2016;53(4):487–98.
40. Gloeckl R, Damisch T, Prinzen J, Van Lummel R, Pengel E, Schoenheit-Kenn U, u. a. Validation of an activity monitor during sleep in patients with chronic respiratory disorders. *Respir Med* [Internet]. 2015;109(2):286–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.017>
41. Louter M, Maetzler W, Prinzen J, Van Lummel RC, Hobert M, Arends JBAM, u. a. Accelerometer-based quantitative analysis of axial nocturnal movements differentiates patients with Parkinson's disease, but not high-risk individuals, from controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(1):32–7.
42. Jost WH, Reichmann H. "An essay on the shaking palsy" 200 years old. *J Neural Transm.* 2017;124(8):899–900.

43. Factor S a, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 1990;5(4):280–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2259351>
44. Lees AJ, Blackburn NA CV. The nighttime Problems of Parkinson Disease. 1988;11:512–9.
45. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, u. a. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):572–7.
46. Avidan A, Hays RD, Diaz N, Bordelon Y. Associations of Sleep Disturbance Symptoms with HealthRelated Quality of Life in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):319–26.
47. Louter M, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Nocturnal hypokinesia and sleep quality in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1104–8.
48. Uchino K, Shiraishi M, Tanaka K, Akamatsu M. Impact of inability to turn in bed assessed by a wearable three-axis accelerometer on patients with Parkinson's disease. 2017;1–12.
49. Sringean J, Taechalertpaisarn P, Thanawattano C, Bhidayasiri R. How well do Parkinson's disease patients turn in bed? Quantitative analysis of nocturnal hypokinesia using multisite wearable inertial sensors. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;23:10–6. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.003>
50. Stavitsky K, Cronin-Golomb A. Sleep Quality in Parkinson's Disease: An Examination of Clinical Variables. *Cogn Behav Neurol*. 2012;24(2):43–9.
51. Macmahon DG. A comparison of the effects of controlled-release levodopa (Madopar CR) with conventional levodopa in late Parkinson's disease. 1990;220–3.
52. Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkmann J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):590–6.
53. Chahine LM, Daley J, Horn S, Duda JE, Colcher A, Hurtig H, u. a. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2013;19(10):859–63. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.009>
54. Korczyn AD. Management of sleep problems in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248(1–2):163–6.
55. Bhidayasiri R, Sringean J, Chaiwong S, Anan C. Parkinsonism and Related Disorders Rotigotine for nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease : Quantitative analysis of ef fi cacy from a randomized , placebo- controlled trial using an axial inertial sensor. *Park Relat Disord* [Internet]. 2017;44:124–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.010>
56. Tan A, Salgado M, Fahn S. rapid eye movement sleep behaviour disorder

- preceding parkinson disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord.* 1996;11:214–6.
57. Cianchetti C, Masala C, Mangoni A, Gessa G. Sppression of REM and delta sleep by apomorphine in man: a dopamine mimetic effect. *Psychopharmacol.* 1980;67:61–5.
 58. Ferreira T, Prabhakar S, Kharbanda PS. Sleep disturbances in drug naïve Parkinson’s disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(4):416-9. No Title.
 59. Aschermann Z. Parkinsonism and Related Disorders Levodopa / carbidopa intestinal gel can improve both motor and non- motor experiences of daily living in Parkinson ’ s disease : An open-label study a , J o r Kar a cs , Attila Makkos , M a ts , Adri a n T o cs. 2017;37.
 60. Verschuur CVM, Suwijn SR, Post B, Dijkgraaf M, Bloem BR, Hilten JJ Van, u. a. Protocol of a randomised delayed-start centre trial for Levodopa in EARly Parkinson ’ s disease : the LEAP-study. *BMC Neurol* [Internet]. 2015;1–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0491-1>
 61. Happe S, Kungel M, Ebrecht M, Rink P. Die Parkinson’s Disease Sleep Scale (PDSS) Ein Instrument zur Quantifizierung von Schlafstörungen und zur Therapiekontrolle. *Nervenheilkunde.* 2004;23(9):534–8.
 62. Godinho C, Domingos J, Cunha G, Santos AT, Fernandes RM, Abreu D, u. a. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson ’ s disease. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2016;1–10. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12984-016-0136-7>
 63. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, u. a. Parkinson’s disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26(4):644–52.
 64. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson’s disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017;35:33–50. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.08.001>
 65. Pagonabarraga J, Piñol G, Cardozo A, Sanz P, Puente V, Otermín P, u. a. Fragmentation in Parkinson ’ s Disease : Results of the Multicenter , Prospective SLEEP-FRAM Study. 2015;2015:1–7.
 66. Schaeffer E, Vaterrodt T, Zaunbrecher L, Liepelt I, Emmert K, Roeben B, u. a. Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson ’ s Disease. *J Neurol* [Internet]. 2021; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10419-7>
 67. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Huber H, u. a. Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly - baseline results from the trend study. *PLoS One.* 2011;6(11).

68. Antczak JM, Rakowicz MJ, Banach M, Derejko M, Sienkiewicz J, Zalewska U, u. a. Negative influence of L-dopa on subjectively assessed sleep but not on nocturnal polysomnography in Parkinson ' s disease. 2013;614–23.
69. Baekeland F and Hoy P 1971: Reported vs. recorded sleep characteristics. - Arch Gen Psychiatry 24, 548-551. No Title.
70. Nüesch E and Spiegel R 1977: Objective correlates of subjective sleep assessments in young and elderly subjects. In: Koella WP, Levin P (eds.) Sleep 1976, 3rd European Congress on Sleep Research. - Basel, Karger, pp. 281-285.
71. Monroe L 1967: Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. - J Abnorm Psychol 72, 255-264.
72. Matousek M, Cervena K, Zavesicka L, Brunowsky M 2004: Subjective and objective evaluation of alertness and sleep quality in depressed patients. - BMC Psychiatry 4,14.
73. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, u. a. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. Acta Neurol Scand. 2013;127(5):28–32.
74. Triantafyllos L, Johanna D, Erik MLH, Fabregues O De, Stefani A, Juan SS, u. a. An Observational Study of the Effect of Levodopa – Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson ' s Disease Patients. 2017;1741–52.
75. Parkinson U, Scale R, Questionnaire F, Scale NS, Scale PDS, Examination MS, u. a. LETTERS : NEW 24-Hour Infusion of Levodopa / Carbidopa Intestinal Gel for Nocturnal Akinesia in Advanced Parkinson ' s Disease An Orthostatic Hypotension Mimic : The Inebriation-Like Syndrome in Parkinson Disease. 2016;31(4):597–8.
76. Dethy FBS, Beyl DZ De. Depression , anxiety and non-motor symptoms on initiation of intrajejunal levodopa / carbidopa therapy. Acta Neurol Belg. 2016;116(1):39–41.
77. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, u. a. Ropinirole 24-hour prolonged release Randomized , controlled study in advanced Parkinson disease. 2012;
78. Greig SL, Mckeage K. Carbidopa / Levodopa ER Capsules (Rytary Ò , Numient TM): A Review in Parkinson ' s Disease. CNS Drugs. 2016;30(1):79–90.
79. Sringean J, Anan C, Thanawattano C, Bhidayasiri R. Journal of the Neurological Sciences Time for a strategy in night-time dopaminergic therapy ? An objective sensor-based analysis of nocturnal hypokinesia and sleeping positions in Parkinson ' s disease ☆. J Neurol Sci [Internet]. 2017;373:244–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.045>
80. Mirelman A, Hillel I, Rochester L, Din S Del, Bloem BR, Avanzino L, u. a. Tossing and Turning in Bed : Nocturnal Movements in Parkinson ' s Disease. 2020;35(6):959–68.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Doktorandin Anna-Laura Zaunbrecher versichert, dass die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Assoziation von subjektiv empfundener Schlafqualität und Assoziation von motorischen Bewegungsprofilen mit der L-dopa Nachtmedikation von Parkinsonpatienten“ eigenhändig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. An dieser Stelle ist zu betonen, dass ich persönlich die Daten aus der ABC-PD-Studie (ambulante motorische Bewegungsmessungen, Begleitung des Home-Assessments und Ermittlung der subjektiven Schlafqualität durch Schlafragebögen) erhoben habe. Die Daten aus der Training-PD-Studie wurden mir freundlicherweise durch Frau Dr. Eva Schäffer (neurologische Universitätsklinik Kiel) zur Verfügung gestellt. Ich versichere weiter, dass ich selbstständig, unter Anleitung der Supervisoren die Hypothese entwickelt habe, die Literatursuche durchgeführt habe und die Ideen, die in der Diskussion enthalten sind, entwickelt habe. Die Berechnungen habe ich mit Unterstützung von Herrn Clint Hansen und von Dr. Eva Schaeffer, Neurologische Universitätsklinik Kiel, durchgeführt.

Zwischenzeitlich sind alle Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit im Journal of Neurology „Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson`s Disease“ veröffentlicht worden (DOI: 10.1007/s/00415-021-10419-7)(66). In diesem Artikel werden weitere Daten hinsichtlich der Gruppendiskrimination (Einnahme von Dopaminagonisten und weitere Angaben zur nächtlichen Immobilität) und zusätzliche Fragestellungen aufgeführt, die nicht Bestandteil dieser Dissertation sind.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - WP 1-12 bestes, WP 13-24 mittleres, WP 25-36 schlechtestes Drittel.....	29
Abb. 2 - Verteilung der PDSS-2-Gesamtpunktzahlen in der Training-PD-Studie mit Medikamentenerfassung anhand von Boxplots.....	32
Abb. 3 - Verteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der nächtlichen Motorik in der PDSS-Frage 9 Einzelfrage in der Training-PD-Studie.....	33
Abb. 4 - Verteilung der Punktzahlen der verschiedenen Gruppen im MDS-UPDRS-IV	34
Abb. 5 - Verteilung der PDSS-2-Gesamtpunktzahlen in der ABC-PD-Studie mit Medikamentenerfassung an-hand von Boxplots.	37
Abb. 6 - Verteilung der Ergebnisse zur subjektiven Beurteilung der nächtlichen Motorik in der PDSS-Frage 9 Einzelfrage in der ABC-PD-Studie	38
Abb. 7- Verteilung der Punktzahlen der verschiedenen Gruppen im MDS-UPDRS-IV in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation in der ABC-PD-Studie.....	39

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - Darstellung der Gruppencharakteristik in Abhängigkeit der eingenommenen Medikation	30
Tab. 2 - Darstellung der Gruppencharakteristika in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation.	35
Tab. 3 - Statistische Analyse/Vergleich der Bewegungsparameter in Abhängigkeit von der eigenen. Medikation.....	41
Tab. 4 - Vergleich/statistische Analyse der motorischen Bewegungsparameter von IPS- Patienten und gesunden Kontrollen.....	43