

Aus dem medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde

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

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Schlafmedizinische Charakterisierung
von Parkinson-Patienten
mit Schlafattacken unter dopaminerger Therapie**

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

Mira Rethfeldt
aus Erfurt

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am: 14.09.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. W. H. Oertel

Korreferent: Prof. Dr. T. Penzel

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	5
1.2. Medikamentöse Therapie und ihre Nebenwirkungen beim Morbus Parkinson.....	7
1.3. Der Schlaf bei Morbus Parkinson.....	12
1.4. Schlafattacken bei Parkinson-Patienten.....	15
1.5. Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten.....	19
1.6. Schlafattacken versus exzessive Tagesmüdigkeit.....	21
1.7. Messinstrumente zur Erfassung von Tagesmüdigkeit.....	22
1.8. Zielsetzung.....	24
2. Patienten und Methoden.....	25
2.1. Patientenselektion.....	25
2.1.1. Einschlusskriterien.....	25
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	27
2.2. Untersuchungsverfahren.....	28
2.2.1. Zeitlicher Ablauf.....	28
2.2.2. Schlaftagebücher.....	28
2.2.3. Fragebögen.....	29
2.2.4. Polysomnographie.....	30
2.2.5. Multipler Schlaf-Latenz-Test.....	31
2.2.6. Vigilanztest.....	32
2.2.7. Schellongtest.....	33
2.2.8. Herzfrequenzvarianzanalyse.....	34
2.2.9. HLA-Typisierung.....	34
2.3. Statistik.....	35
3. Ergebnisse.....	36
3.1. Daten zum Matching.....	36
3.2. Multipler Schlaf-Latenz-Test.....	39

3.3. Schlaftagebücher.....	41
3.4. Fragebögen.....	43
3.5. Polysomnographie.....	46
3.6. Vigilanztest.....	49
3.7. Schellongtest.....	52
3.8. Herzfrequenzvarianzanalyse.....	53
3.9. HLA-Typisierung.....	55
4. Diskussion.....	56
4.1. Methodik.....	56
4.2. Multipler Schlaf-Latenz-Test.....	57
4.3. Schlaftagebücher.....	59
4.4. Epworth Sleepiness Scale.....	61
4.5. Polysomnographie.....	64
4.6. Vigilanztest.....	67
4.7. Autonome Testung.....	68
4.8. HLA-Typisierung.....	70
4.9. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse.....	71
5. Zusammenfassung.....	73
6. Literaturverzeichnis.....	75
7. Anhang.....	86
7.1. dPV-Fragebogen (gekürzte Version).....	86
7.2. Abbildungsverzeichnis.....	105
7.3. Diagrammverzeichnis.....	105
7.4. Tabellenverzeichnis.....	105
7.5. Abkürzungsverzeichnis.....	106
7.6. Publikationen.....	108
7.7. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	108
7.8. Danksagung.....	109
7.9. Curriculum vitae.....	110
7.10. Ehrenwörtliche Erklärung.....	112

1. Einleitung

1999 wurde erstmals über sogenannte „Schlafattacken“ bei Parkinson-Patienten unter der Therapie mit Nonergolin-Dopaminagonisten berichtet (Frucht et al. 1999). Seitdem wurden mehrere Studien veröffentlicht, die auch Schlafattacken unter Ergolin-Dopaminagonisten und L-Dopa-Präparaten belegen (Schapira 2000, Ferreira et al. 2000, Ferreira et al. 2001, Montastruc et al. 2001, Tracik u. Ebersbach 2001, Ulivelli et al. 2002, Pacchetti et al. 2003). Es ist jedoch fraglich, inwiefern es sich um Attacken im eigentlichen Sinne handelt. Vielmehr vermutet man eine aus der gestörten Schlafarchitektur resultierende erhöhte Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten, die in kurzen Schlafepisoden tagsüber gipfelt (Schäfer u. Greulich 2000, Pal et al. 2001, Brodsky et al. 2003, Garcia-Borreguero et al. 2003). Da das abrupte Einschlafen nicht nur störend für die Patienten ist sondern in aktiven Situationen wie dem Auto fahren auch eine Gefahr sowohl für die Betroffenen als auch ihre Umwelt bedeutet, ist es von großem Interesse, die durch Schlafattacken potentiell gefährdeten Patienten identifizieren zu können. Mit Hilfe verschiedener Tests sollen in der vorliegenden Studie geeignete Untersuchungsverfahren ausfindig gemacht werden, die als Prädiktoren für Schlafattacken bei Parkinson-Patienten dienen können. Zudem sollen die Schlafattacken schlafmedizinisch genauer untersucht werden.

1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Der Morbus Parkinson ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die 1817 erstmals von James Parkinson beschrieben wurde (Parkinson 1817). Die Krankheit ist durch die Kardinalsymptome Akinese, muskuläre Rigidity, Ruhetremor und posturale Instabilität charakterisiert. Die Akinese äußert sich in einer Verlangsamung und Verminderung willkürlicher und automatischer Bewegungen. Das verdeutlicht sich im reduzierten Mitschwingen der Arme beim Gehen, in einer verminderten Mimik und in Störungen der Feinmotorik, die mit Schwierigkeiten z.B. beim Knöpfen und Schreiben (Mikrographie) verbunden sind. Zudem ist ein Gangbild mit Start- und Stoppschwierigkeiten, Pro- und Retropulsion sowie kleinen Schritten und vornüber gebeugter Haltung und verstärkter Fallneigung typisch. Gelegentlich kann es zu kurzandauernder völliger Unbeweglichkeit beim Gehen kommen (Freezing). Auch die

Stimme ist verändert und klingt monoton, leise und heiser, und die Sprache ist unpräzise artikuliert. Die Akinese der proximalen Rumpfmuskulatur verursacht Schwierigkeiten beim Umdrehen im Liegen und Stehen, Hinsetzen und Aufstehen. Auch ist die Fähigkeit, die Frequenz repetitiver Bewegungen zu variieren, vermindert, was zu hochfrequenten Bewegungen mit niedrigen Amplituden beim Gehen (Festination), Sprechen und Fingerbewegungen führen kann. Die muskuläre Rigidity tritt in Form eines erhöhten muskulären Widerstands bei passiven Bewegungen auf und ist auf die bestehenden Kokontraktionen der antagonistischen Muskeln zurückzuführen. Zusammen mit dem Tremor bewirkt diese Rigidity das sogenannte Zahnradphänomen, bei dem der Muskelwiderstand bei der passiven Bewegung der Extremitäten ruckartig nachgibt. Der Ruhetremor besitzt eine Frequenz von 4 bis 6 Hz und ist durch die alternierenden Kontraktionen vor allem distaler antagonistischer Muskeln bedingt. Häufig kann zusätzlich ein Haltetremor mit höherer Frequenz bestehen. Die posturale Instabilität ist durch verminderte Haltungsreflexe und eine gebeugte Körperhaltung gekennzeichnet, die eine vermehrte Fallneigung bewirken kann. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom treten außerdem autonome Dysfunktionen in Form von vermehrtem Speichelfluss und Talgsekretion, Störungen des Schwitzens (Hyper-/Hypohidrose), Obstipation und Dranginkontinenz auf. Als psychische Symptome können Demenz, Depression, eine Verlangsamung des Denkens und eine verminderte Fähigkeit für flexible Strategie- und Denkkonzepte in Erscheinung treten (Brown u. Marsden 1988, Seiler et al. 1992).

Der Erkrankungskreis der Parkinson-Syndrome umfasst drei Gruppen: idiopathisches Parkinson-Syndrom, symptomatische Parkinson-Syndrome und Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Die symptomatischen Parkinson-Syndrome beruhen auf einer bekannten Ätiologie und sind postenzephalitisch, vaskulär, toxisch, medikamentös, posttraumatisch oder metabolisch bedingt. Zu den neurodegenerativen Erkrankungen, die mit einem Parkinson-Syndrom einhergehen können, zählen die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom), die kortikobasale Degeneration, die diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit und die Westphal-Variante der Huntingtonschen Krankheit.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung unbekannter Ätiologie, die pathologisch durch eine fortschreitende Depigmentation und

dem Verlust dopaminerger Neurone vor allem in der Pars compacta der Substantia nigra sowie dem Auftreten intrazytoplasmatischer eosinophiler Einschlusskörperchen (Lewy-Körperchen) in den überlebenden nigralen Neuronen gekennzeichnet ist (Gibb u. Lees 1989, Fearnley u. Lees 1991). Abgesehen von der Substantia nigra sind in geringerem Ausmaß auch noch der Cortex, der Nucleus basalis Meynert, der Locus coeruleus, die Raphe-Kerne und sympathische Ganglien von diesem Zelluntergang betroffen. Im Striatum besteht in Folge der Degeneration der dorthin projizierenden nigralen Neurone ein Dopaminmangel. Die Ursache dieser Degenerationen ist unbekannt. Es gibt lediglich wenige Fälle von autosomal-dominanter oder autosomal-rezessiver Vererbung (Hofer u. Gasser 2004, Morris 2005).

Die Prävalenz des IPS beträgt zwischen 100 und 200 Erkrankten unter 100.000 Menschen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Aufgrund der erfolgreichen symptomatischen Behandlung mit L-Dopa entspricht die Mortalität annähernd der in der Normalbevölkerung. Die Patienten versterben meist an interkurrenten Infekten, kardialer und respiratorischer Insuffizienz (Roos et al. 1996).

1.2. Medikamentöse Therapie und ihre Nebenwirkungen beim Morbus Parkinson

Es gibt verschiedene Ansatzpunkte, das idiopathische Parkinson-Syndrom medikamentös zu behandeln (Abb. 1). Die initiale Behandlung beginnt bei Patienten unter 70 Jahren meist mit einer Dopaminagonisten-Monotherapie und bei Patienten über 70 Jahre mit einer L-Dopa-Monotherapie.

L-Dopa (L-Dihydroxyphenylalanin) stellt die direkte Vorstufe von Dopamin dar, welches beim Morbus Parkinson vermindert ist. Im ZNS wird L-Dopa zu Dopamin decarboxyliert und wirkt dann genauso wie das endogene Dopamin und ergänzt dabei dessen durch die Krankheit reduzierte Wirkung. L-Dopa wird jedoch nicht nur im ZNS aufgenommen, sondern wirkt auch peripher und verursacht dort schwere Nebenwirkungen. Daher wird es stets in fester Kombination mit einem peripheren Hemmer der Decarboxylase für aromatische L-Aminosäuren (Benserazid oder Carbidopa) gegeben. Trotzdem kommt es auch unter dieser Kombinationstherapie zu unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit und Brechreiz sowie orthostatischer Hypotonie. Ein spezielles Behandlungsproblem besteht in den nicht vorhersagbaren

Wirkungsschwankungen, die durch plötzliche Wechsel zwischen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit („on“- bzw. „off“-Phasen) gekennzeichnet sind. Dabei kann es zu hyperkinetischen Dyskinesien und schmerzhaften Dystonien kommen. Außerdem können unter der Therapie mit L-Dopa exogene Psychosen mit Halluzinationen und Verfolgungswahn induziert werden, die eher Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium betreffen (Nausieda et al. 1982). L-Dopa hat weiterhin Einfluss auf die Wach-Schlaf-Regulation und kann Tagesmüdigkeit verursachen (Garcia-Borreguero et al. 2003).

Dopamin wirkt im Striatum über postsynaptische Rezeptoren, die in die Klassen D₁ und D₂ unterteilt werden (Kebabian u. Calne 1979). Insgesamt gibt es fünf verschiedene Subtypen dieser Rezeptoren, wobei zu den D₁-ähnlichen die Typen D₁ und D₅ gehören und zu den D₂-ähnlichen D₂, D₃ und D₄ (Gingrich u. Caron 1993). Dopaminagonisten stimulieren sowohl post- als auch präsynaptische Dopamin-Rezeptoren, wobei sie vorwiegend D₂-Rezeptoren stimulieren. Die Agonisten müssen nicht umgewandelt werden und üben eine dem endogenen Dopamin entsprechende Wirkung aus. Eine Unterteilung der Dopaminagonisten erfolgt in die altbewährten Ergolin- und die neueren Nonergolin-Agonisten. Zu den Ergolinabkömmlingen zählen Bromocriptin, Lisurid, Pergolid, alpha-Dihydroergocryptin und Cabergolin. Pramipexol und Ropinirol gehören zu den Nonergolin-Agonisten und besitzen eine höhere Affinität zu D₃-Rezeptoren. Bei einer Kombinationstherapie mit L-Dopa können dessen Dosis reduziert und Wirkungsschwankungen vermindert werden (Dooley u. Markham 1998). Ähnlich dem L-Dopa weisen auch Dopaminagonisten unerwünschte periphere Wirkungen wie orthostatische Hypotonie, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auf, wobei diese Begleiterscheinungen zumeist noch stärker ausgeprägt sind. Zentralnervöse Nebenwirkungen sind gleichfalls Dyskinesien und Psychosen (Dooley u. Markham 1998). Zudem können pleuropulmonale und valvuläre Fibrosen hervorgerufen werden (LeWitt et al. 1983, Bhatt et al. 1991, Chaudhuri et al. 2004). Ebenso wie L-Dopa greifen auch Dopaminagonisten in die Regulation von Schlaf und Wachzustand ein und können Müdigkeit verursachen und diese sogar in Kombination mit L-Dopa potenzieren (Dooley u. Markham 1998, Schäfer u. Greulich 2000, Etminan et al. 2001).

Apomorphin ist ein Apomorphinalkaloid, bindet an D₁- und D₂-Reeptoren und wird subkutan angewendet. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 5 bis 20 Minuten

erreicht und die Bioverfügbarkeit beträgt fast 100 %, so dass Apomorphin gut geeignet ist, um schmerzhafte off-Dystonien zu unterbrechen (Stibe et al. 1988, Hughes et al. 1993, Kreczy-Kleedorfer et al. 1993). Bei wiederholter Anwendung kann es die Dauer der off-Perioden verringern und ebenfalls den L-Dopa-Bedarf reduzieren. Apomorphin weist die gleichen Nebenwirkungen auf wie andere Dopaminagonisten, wobei die psychiatrischen Wirkungen weniger ausgeprägt sind, dafür aber die emetische Wirkung verstärkt ist.

Die Inaktivierung von Dopamin wird zum einen durch die Wiederaufnahme in präsynaptische Nervenendigungen erreicht, zum anderen durch den enzymatischen Abbau mit Hilfe der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und der Monoamin-Oxidase-B (MAO-B). Die Hemmung des enzymatischen Abbaus und das daraus folgende Mehrangebot von Dopamin ist ein weiterer Angriffspunkt zweier Antiparkinson-Medikamente.

Selegilin ist ein selektiver MAO-B-Hemmer, der die Wirkung von L-Dopa verstärkt, die Parkinson-Symptomatik verbessert und folglich häufig eine Dosisreduktion ermöglicht. Gleichzeitig werden die Wirkungsschwankungen unter L-Dopa-Therapie gebessert. Eine neuroprotektive Wirkung auf dopaminerge Neurone ist umstritten. Selegilin kann als Nebenwirkungen Dyskinesien, L-Dopa-induzierte Halluzinationen und Psychosen verstärken.

Tolcapon (derzeit wegen einer möglichen Hepatotoxizität nur im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung zugelassen) und Entacapon sind COMT-Inhibitoren, welche die Wirkung von L-Dopa verstärken. Dadurch ist häufig eine Reduktion der L-Dopa-Dosis möglich (Merello et al. 1994, Ruottinen u. Rinne 1996). Zudem werden bei Patienten mit Wirkungsschwankungen die on-Phasen verlängert. Da die COMT-Hemmer die Wirkung von L-Dopa verstärken, ähneln sich auch die Nebenwirkungen beider Medikamentengruppen. Es können Dyskinesien, Halluzinationen und orthostatische Hypotension auftreten, sowie bei einigen Patienten Diarrhöen.

Der Dopamin-Mangel im Striatum zieht eine in Relation gesteigerte Aktivität cholinergischer Interneurone in diesem Gebiet nach sich sowie eine vermehrte Ausschüttung von Acetylcholin, das vor allem über die Bindung an zentrale muskarinische Rezeptoren wirkt. Folglich ist die Blockade dieser Rezeptoren im Striatum mit Hilfe von Anticholinergika eine weitere Behandlungsoption.

Anticholinergika beeinflussen vorwiegend den Tremor bei Parkinson-Erkrankten günstig. Die Wirkungsweise verursacht aber parallel dazu als unerwünschte anticholinerge Effekte Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Harnentleerungsstörungen und Tachykardie. Zentralnervöse Nebenwirkungen können in Schwindel und Benommenheit bestehen oder aber auch in mnestischen und kognitiven Störungen bei vor allem älteren Menschen, die zu Verwirrheitszuständen führen können (De Smet et al. 1982, Sadeh et al. 1982).

In der Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms spielen auch Dysbalancen zwischen hemmenden GABAergen und erregenden glutamatergen Neurotransmittern eine Rolle, die zu tonischen Aktivitätsveränderungen führen. Bei der Vermittlung der glutamatergen Transmission ist maßgeblich der N-methyl-D-aspartat-(NMDA-) Rezeptor beteiligt. Dieser wird nicht-kompetitiv von Amantadin gehemmt (Kornhuber et al. 1991). In höheren Dosen verfügt Amantadin auch über eine leichte Dopamin-freisetzende und anticholinerge Wirkung. Amantadin stellt ein mäßig wirksames Antiparkinson-Mittel dar, das entweder als Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa gegeben wird. Als Nebenwirkungen können visuelle Halluzinationen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Mundtrockenheit entstehen. Bei einzelnen Patienten wurden auch eine Livedo reticularis und Knöchelödeme beobachtet.

Ähnlich wirksam ist auch Budipin, das ebenfalls ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist ist. Gleichzeitig verfügt Budipin aber auch über eine schwache antimuskarinische Wirkung (Klockgether et al. 1996). Es verstärkt die Wirkung von L-Dopa und besitzt einen günstigen Einfluss auf den Tremor (Iizuka u. Fischer 1986, Jellinger u. Bliesath 1987, Spieker et al. 1995). Aufgrund der antimuskarinischen Wirkkomponente können anticholinerge Nebenwirkungen wie bei den Anticholinergika auftreten, die aber bei Budipin nicht so ausgeprägt sind.

Ein weiteres auf mehreren Ebenen agierendes Antiparkinson-Medikament ist Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum. Es besitzt eine hohe Affinität zu D₄-Rezeptoren und 5-HT₂-Rezeptoren sowie wie eine geringere Affinität zu D₁- und D₂-Rezeptoren. Außerdem ist eine anticholinerge Wirkung bekannt (Jann 1991, Meltzer 1995). Aufgrund der potenten antipsychotischen Wirkung dieses atypischen Neuroleptikums wird es zur Behandlung medikamenten-induzierter exogener Psychosen eingesetzt

(Scholz u. Dichgans 1985, Friedmann u. Lannon 1989, Wolters et al. 1990, Factor et al. 1994). Abgesehen davon können mit Clozapin auch die motorischen Symptome und der Tremor nicht-psychotischer Parkinson-Patienten verbessert werden (Pakkenberg u. Pakkenberg 1986, Fischer et al. 1990, Friedmann u. Lannon 1990). Auch die unter L-Dopa-Behandlung auftretenden Dyskinesien und Wirkungsschwankungen können gemindert werden (Arevalo u. Gershanik 1993, Bennett et al. 1993). Als unerwünschte Wirkungen treten Blutdrucksenkung, Sedation, Verwirrtheit und eine starke Hypersalivation in Erscheinung. Zudem besitzt dieses Medikament prokonvulsive Eigenschaften und ist in der Lage, eine allergische Agranulozytose hervorzurufen (Devinsky et al. 1991, Alvir et al. 1993).

Abbildung 1: Pathophysiologie und therapeutische Ansatzpunkte bei der Parkinson-Erkrankung

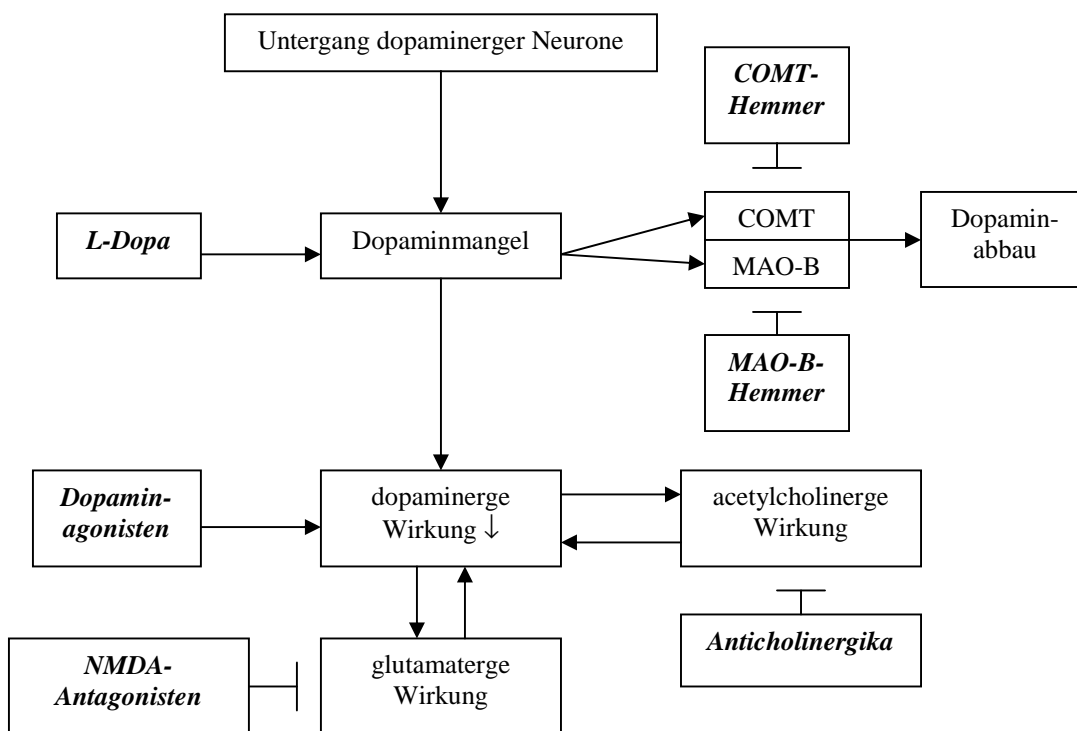


Abbildung 1 zeigt schematisch die verschiedenen Angriffspunkte der Medikamente und die zu Grunde liegende Pathophysiologie beim Morbus Parkinson. Es lassen sich dabei zwei verschiedene Ansätze der medikamentösen Therapie erkennen: 1.) der Ausgleich des bestehenden Dopaminmangels durch Einsatz von Dopaminvorstufen (L-Dopa), Medikamenten mit dopaminerner Wirkung (Dopaminagonisten) und Wirkstoffen, die

den Abbau von Dopamin blockieren (COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer); 2.) Einsatz von Antagonisten (Anticholinergika, NMDA-Antagonisten), die das durch den Dopaminmangel provozierte Ungleichgewicht der Neurotransmitter aufheben sollen.

(Die zur Therapie angewandten Medikamente sind jeweils fett und kursiv hervorgehoben.)

1.3. Der Schlaf bei Morbus Parkinson

Abgesehen von den lokomotorischen Beeinträchtigungen beschreiben Parkinson-Patienten oft Schlafstörungen als weiteres beschwerliches Merkmal ihrer Erkrankung, das ihre Lebensqualität mindert (Askenasy 1993). Schlafstörungen treten bei 74 bis 98 % der Patienten mit Morbus Parkinson auf (Nausieda et al. 1982, Lees et al. 1988, Körner et al. 2003). Bei einer Umfrage mit 220 Patienten gaben 215 an, unter einem oder mehreren der folgenden Symptome während des Nachtschlafs schon einmal gelitten zu haben: Unfähigkeit, sich im Bett umzudrehen (65 % der Patienten); schmerzhaftes Beinkrampf (55 %); Alpträume (48 %); Unfähigkeit, ohne Hilfe aus dem Bett aufzustehen (35 %); Dystonie der Gliedmaßen oder des Gesichts (34 %); Rückenschmerzen (34 %); Muskelzuckungen der Beine (33 %) und visuelle Halluzinationen (16 %) (Lees et al. 1988). Als häufigstes Symptom wurde die Nykturie mit 79 % angegeben, während die Unfähigkeit, sich im Bett umzudrehen, als das beeinträchtigendste Symptom bewertet wurde. Auch bei der Umfrage von Körner et al. wurden die nächtlichen Toilettengänge als häufigstes Problem während des Schlafs genannt, gefolgt von psychischen Belastungen und Krankheiten sowie den Parkinsonsymptomen im allgemeinen und anderen Begleiterkrankungen und Schmerzen (Körner et al. 2003). In anderen Studien wurde zusammenfassend die Schlaffragmentierung als Hauptproblem benannt (Nausieda et al. 1982, Factor et al. 1990). Auch im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden lässt sich zeigen, dass Parkinson-Patienten vermehrt unter einem gestörten Schlaf wegen der Nykturie, Schmerzen, Steifheit und den Problemen beim Umdrehen im Bett, sowie unter schlechten Träumen leiden (van Hilten et al. 1993).

Daten von polysomnographischen Aufzeichnungen ergaben, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen eine kürzere Gesamtschlafzeit, eine kürzere Dauer der Schlafperiode, eine verminderte Schlaffeizienz, eine höhere Anzahl

der Aufwachereignisse und eine längere Wachzeit aufwiesen (Wetter et al. 2000). Bezüglich dem prozentualen Anteil der Schlafphasen gab es keine Unterschiede zu den Gesunden. In anderen Studien hingegen wurde ein verminderter Anteil der tiefen Schlafstadien 3 und 4 und des REM-Schlafs beobachtet (Mouret 1975, Apps et al. 1985). Schlafbezogene Atmungsstörungen kamen bei Parkinson-Patienten ebenfalls häufiger vor (Trenkwalder 1998, Greulich et al. 1998). Während des Schlafs wurde weiterhin eine beeinträchtigte kardiale autonome, vor allem parasympathisch vermittelte, Reaktivität festgestellt, die im Wachzustand nicht weiter bestand (Ferini-Strambi et al. 1992). In einer kontrollierten Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass periodische Beinbewegungen und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen bei Patienten mit Morbus Parkinson häufiger bestehen (Wetter et al. 2000). Bei periodischen Beinbewegungen im Schlaf handelt es sich in der Regel um eine wiederholte Dorsalextension des Fußes und Kniebeugung von einigen Sekunden Dauer, die zu einem Aufwachereignis führen können (Morewitz 1988). REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, besser unter dem englischen Begriff „REM sleep behavior disorder“ (RBD) bekannt, sind wiederum durch Träume mit gewalttätigem Inhalt charakterisiert, die mit automatischen Bewegungen des Träumenden und Vokalisationen assoziiert sind und zumeist im Zusammenhang mit dem Trauminhalt stehen. Aufgrund der fehlenden muskulären Atonie in dieser REM-Phase kommt es zu Verletzungen, die während des defensiven Gebärdens entgegen dem bedrohlichen Trauminhalt auftreten (Askenasy 2003).

Es werden verschiedene pathophysiologische Erklärungsansätze diskutiert, welche die vielfältigen und hochfrequenten Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten erklären. Zum einen spielt die durch die Parkinson-Erkrankung bedingte Akinese während der Nacht eine wichtige Rolle. Es gestaltet sich für die Patienten sehr schwierig, sich nachts im Bett umzudrehen. Folglich verharren die Patienten oftmals stundenlang in nahezu derselben Position, so dass letztendlich Schmerzen und Parästhesien Weckreaktionen verursachen (Högl et al. 2001). Die Arbeitsgruppe um Laihinen zeigte, dass Lagewechsel im Bett bei Parkinson-Patienten länger als bei Kontrollpersonen dauerten und dass die Versuche der Positionsänderung mit Erwachen endeten (Laihinen et al. 1987). Schwer von der Akinese ist der Effekt des Dopaminmangels zu trennen. Dopamin übt neben dem Einfluss auf die Motorik auch eine aktive und permissive Rolle auf die Regulation von Schlaf- und Wachzustand aus (Wauquier 1995). Abgesehen vom nigrostriatalen Dopaminmangel sind bei der Parkinson-Erkrankung sekundär auch

serotonerge (Raphe-Kerne), adrenerge (Locus coeruleus) und cholinerge (Nucleus basalis Meynert, Nucleus pedunculopontinus) Systeme mitbetroffen, die ebenso Einfluss auf die Schlaf-Wach-Regulation nehmen (Högl et al. 2001). Der Dopaminmangel scheint das typische Muster des leichten, fragmentierten Schlafs zu verursachen (Högl et al. 2001). Die Arbeitsgruppe um Nausieda sieht hingegen die L-Dopa-Therapie als Ursache dieses Schlafmusters (Nausieda et al. 1982). Vor allem die medikamentöse Therapie, insbesondere die dopaminerge, beeinflusst scheinbar die Schlafstruktur. Dopaminagonisten in geringer Dosierung vermitteln über D₂-Rezeptoren bei gesunden Probanden eine schlafunterstützende Wirkung (Ferreira et al. 2002) und können die durch die Parkinson-Krankheit bedingte Schlaffragmentierung verbessern. Einen ähnlichen Effekt besitzt auch L-Dopa (Bergonzi et al. 1975, Andreu et al. 1999). Höhere dopaminerge Dosen, die für eine suffiziente Behandlung der motorischen Defizite beim Morbus Parkinson vonnöten sind, steigern die Wachsamkeit und unterdrücken möglicherweise via D₁-Rezeptoren die Tiefschlafphasen und den REM-Schlaf (Rye u. Jankovic 2002). Andererseits besitzen dopaminerge Medikamente bei fortgeschritteneren Krankheitsstadien einen bedeutenden positiven Effekt auf die nächtlichen motorischen Schwierigkeiten (wie Akinese, Steifheit und die daraus resultierenden Schmerzen), die ihrerseits einen wichtigen schlafstörenden Faktor darstellen. In diesen Fällen überwiegen die positiven Effekte auf die Motorik gegenüber den schlafstörenden Wirkungen der Medikamente (van Hilten et al. 1994). Auch die anderen Antiparkinson-Medikamente haben teilweise Einfluss auf die Schlafregulation. Hohagen et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass Biperiden, ein Anticholinergikum, zu einer ausgeprägten REM-Suppression führt (Hohagen et al. 1994). Unter Selegilin wurde einerseits ein rascheres Einschlafen beobachtet (Lavie et al. 1980), in einer anderen Studie hingegen zeigten sich vermehrte Wachphasen (Thornton et al. 1980). Ebenso wird die Wirkung von Amantadin kontrovers diskutiert. Es gibt Ergebnisse, die von einer Verbesserung des Schlafs zeugen (Puca et al. 1973), aber auch Studien, die Insomnien unter dieser Therapie konstatierten (Huete u. Varona 1997). Verallgemeinernd kann man sagen, dass die medikamentöse Antiparkinson-Therapie oftmals zur Schlaffragmentierung und REM-Schlaf-Suppression führt; andererseits ist auch eine Schlafinduktion nachgewiesen, und letztendlich tritt eine schlaffördernde Wirkung infolge der Verbesserung der Beweglichkeit auf (Högl et al. 2001).

Weitere Faktoren, die in der Pathophysiologie des Schlafs bei Parkinson-Erkrankten in Betracht gezogen werden müssen, sind bestehende Komplikationen wie Depression und

Halluzinationen. Starkstein et al. fanden in ihrer Studie, dass die Inzidenz von Schlafstörungen am höchsten bei Parkinson-Patienten mit „Major-Depression“ waren, gefolgt von den Patienten mit „Minor-Depression“ und schließlich den Patienten ohne Depression (Starkstein et al. 1991). In einer weiteren Studie wurde wiederum gezeigt, dass depressive Patienten mit Morbus Parkinson eine verkürzte REM-Schlaf-Latenz besitzen (Kostic et al. 1991), während in einer dritten Studie kein eindeutiger Einfluss von Depression auf die Schlafqualität beobachtet wurde (Menza u. Rosen 1995). Halluzinierende Patienten zeigten sowohl polysomnographisch (Comella et al. 1993) als auch anamnestisch (Klein et al. 1997) stärker ausgeprägte Schlafstörungen als Patienten ohne dopaminerge Psychose.

Die Schlafstörungen sind somit multifaktoriell bedingt. Poewe und Högl fassen folgende Einflussfaktoren auf die Schlaf-Wach-Störungen beim Morbus Parkinson zusammen: krankheitsspezifischer Dopaminmangel, beeinträchtigte Mobilität (Akinese, Tremor), dopaminerge Therapie, andere Medikamente wie Antidepressiva und Sedativa, Life-style-Faktoren (z.B. Alkoholkonsum), Komorbidität sowie eine potentielle genetische Suszeptibilität (Poewe u. Högl 2000).

1.4. Schlafattacken bei Parkinson-Patienten

Sogenannte Schlafattacken wurden erstmals 1999 von Frucht et al. bei acht Patienten unter den Nonergolin-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol beobachtet, die während des Autofahrens auftraten und zu Unfällen führten (Frucht et al. 1999). Dabei werden Schlafattacken als „ein Ereignis überwältigender Schläfrigkeit“ definiert, „die ohne Warnzeichen auftreten oder deren Prodrome zu kurz bzw. zu stark sind, um den Patienten geeignete protektive Maßnahmen ergreifen zu lassen“ (Frucht et al. 2000). Diese Definition ist lediglich deskriptiv und beruht auf den Beschreibungen der Betroffenen. Einige Patienten berichten, dass sie tagsüber ohne vorherige Warnsignale beim Stehen, Gehen, Reden, Essen, Schreiben oder auch am Autosteuer einschlafen und mitunter sich selbst und ihr Umfeld gefährden (Homann et al. 2002). Andere wiederum bemerken Warnzeichen wie Gähnen, Augen schließen, schnelles Sinken der mentalen Wachsamkeit oder eine starke Müdigkeit unmittelbar vor dem Einschlafen, können jedoch nicht mehr schnell genug auf diese Signale reagieren (Paus et al. 2003).

Der Begriff „Schlafattacken“ stammt aus dem Symptomenkomplex der Narkolepsie. Dieses Krankheitsbild ist durch exzessive Tagesmüdigkeit (excessive daytime sleepiness = EDS) charakterisiert, die bei ca. 70 % in kurzen Einschlafattacken gipfelt, sowie Kataplexien als auch REM-Schlaf-Phänomenen wie hypnagogen Halluzinationen und Schlafparalyse (Bierbrauer et al. 2000). Bei der Narkolepsie wird das Auftreten der plötzlichen Schlafepisoden als Folge der EDS gesehen. Die Existenz von Schlafattacken ohne vorherige Tagesmüdigkeit wird als ungewöhnlich erachtet und man geht davon aus, dass die EDS unbewusst vorhanden war (Möller et al. 2000).

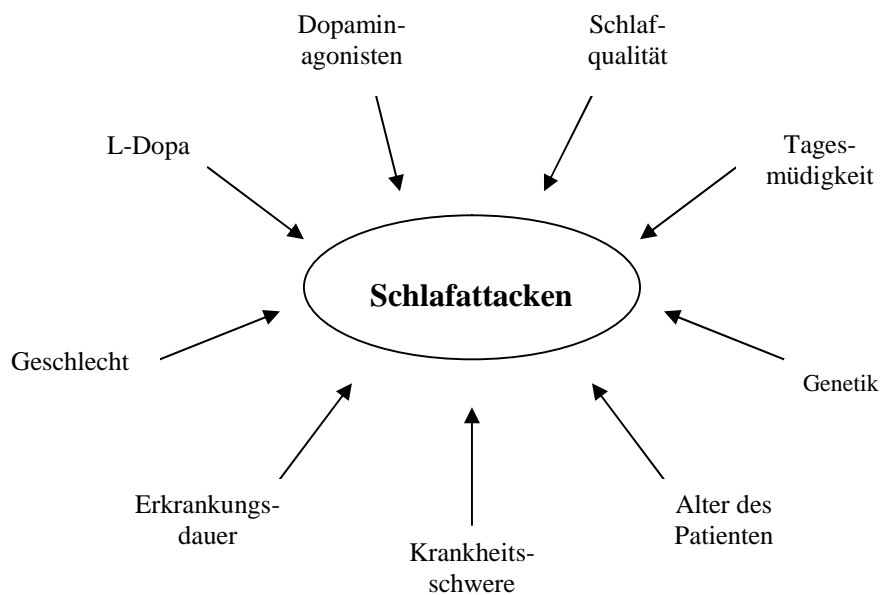
Während nach dem Bericht von der Arbeitsgruppe um Frucht die Vermutung nahe lag, dass vorrangig die Nonergolin-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol für das Auftreten von Schlafattacken verantwortlich sind, zeigten Studien in der darauffolgenden Zeit, dass alle Dopaminagonisten und auch L-Dopa-Präparate im Zusammenhang mit diesen Schlafepisoden stehen (Schapira 2000, Ferreira et al. 2000, Ferreira et al. 2001, Montastruc et al. 2001, Tracik u. Ebersbach 2001, Ulivelli et al. 2002, Pacchetti et al. 2003). Montastruc et al. fanden unter 236 Parkinson-Patienten 72 (30,5 %), die Schlafattacken angaben (Montastruc et al. 2001). Das höchste Risiko für Schlafattacken hatten Patienten, die den Dopaminagonisten Ropinirol einnahmen, gefolgt von Bromocriptin. Sie stellten keinen signifikanten Unterschied in der Dosis der Medikamente zwischen den Patienten mit und ohne Schlafattacken fest. Die Einnahme von Amantadin, einem nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Hemmer, war mit einem geringeren Risiko für solche Schlafereignissen verbunden. Bei einer Umfrage mit 2952 Patienten, von denen 177 plötzliche, unerwartete und unwiderstehliche Schlafepisoden angaben, konnten Paus und Kollegen keinen Einfluss von Amantadin und Entacapone auf das Erscheinen dieser Episoden feststellen (Paus et al. 2003). 2,9 % der 2952 Parkinson-Patienten, die L-Dopa als Monotherapie einnahmen, litten unter plötzlichen Einschlafereignissen. Etwas höher war die Quote bei den Patienten, die einen Dopaminagonisten als Monotherapie hatten (5,3 %), während das höchste Risiko bei Patienten unter Kombinationstherapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten erreicht wurde (7,3 %). Bei einer Fragebogenerhebung zu Schlafattacken unter 6620 Parkinson-Patienten wurde ebenfalls das erhöhte Risiko für Schlafattacken unter Dopaminagonisten bestätigt, während alle anderen Parkinson-Medikamente nicht im Zusammenhang mit diesen Episoden standen (Körner et al. 2004). Zudem wurde gezeigt, dass es keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen Ergolin- und Nonergolin-Dopaminagonisten bezüglich der Risikostruktur gibt. Jedoch betrafen die Schlafattacken

unter Nonergolin-Dopaminagonisten besonders junge Patienten (≤ 69 Jahre) mit kurzer Erkrankungsdauer (bis zu 7 Jahren), während die Attacken unter Ergolin-Dopaminagonisten eher bei älteren Patienten erschienen. Schlafattacken traten unter Nonergolin-Dopaminagonisten zeitlich eher auf als unter anderer Parkinson-Medikation. Für L-Dopa ergab sich, dass die jungen Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis zu 4 Jahren ein erhöhtes Risiko haben, hingegen die L-Dopa-Einnahme nach 5 bis 7 Jahren nicht mehr im Zusammenhang mit Schlafattacken steht. Abgesehen von den Antiparkinson-Medikamenten scheinen auch personen- und krankheitsbezogene Variablen auf das Bestehen von Schlafattacken Einfluss zu nehmen. Körner et al. identifizierten einen erhöhten ESS-Score und eine längere Erkrankungsdauer als Prädiktoren und bestätigten die subjektiv eingeschätzte fortgeschrittene Krankheitsschwere, erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, subjektive Tagesmüdigkeit und beeinträchtigte Schlafqualität als weitere potentielle Parameter zur Vorhersage von plötzlichen Schlafepisoden (Körner et al. 2004). Auch die Arbeitsgruppe um Paus beurteilte einen erhöhten ESS-Score und die Dauer der Parkinson-Erkrankung als weitere Einflussfaktoren für Schlafattacken, abgesehen von den Dopaminagonisten (Paus et al. 2003). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Tan et al., die eine längere Erkrankungsdauer und einen ESS-Score ≥ 10 als Risikofaktoren für Schlafattacken identifizierten, wobei sie zusätzlich einen Zusammenhang mit einer erhöhten L-Dopa-Dosis sahen (Tan et al. 2002). Zur gleichen Beobachtung kamen Brodsky und Mitarbeiter, die L-Dopa-Dosis und ESS-Score als Prädiktoren für Schlafepisoden am Steuer ausfindig machten, hingegen aber keine Einflussnahme von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Dopaminagonisten feststellten (Brodsky et al. 2003). In einer anderen Studie wiederum wird von einem Zusammenhang mit autonomen Dysfunktionen berichtet (Montastruc et al. 2001). Nicht zuletzt wurde auch eine genetische Prädisposition beschrieben: Patienten mit Schlafattacken wiesen signifikant häufiger ein spezielles Allel von einem der Dopamin-D₂-Rezeptor-Gene auf als Kontrollpatienten (Rissling et al. 2004). Eine Synopsis der potentiellen Einflussfaktoren auf das Auftreten von Schlafattacken zeigt Abbildung 2.

Die Prävalenz von Schlafattacken bei Parkinson-Patienten ist schwer zu beurteilen, was zum einen durch unterschiedliche Definitionen, zum anderen durch die subjektiven Berichte der Patienten bedingt ist. Die Angaben schwanken zwischen 0 und 30,5 % (Montastruc et al. 2001, Tan et al. 2002, Paus et al. 2003, Körner et al. 2004). Plötzliches Einschlafen während des Autofahrens erbrachte in verschiedenen Studien

Ergebnisse von 3,8 bis 22,6 % (Ondo et al. 2001, Hobson et al. 2002, Brodsky et al. 2003). Eine differenziertere Studie zeigt, dass 42,9 % von einem Parkinson-Kollektiv von 6620 Patienten schon einmal plötzliches Einschlafen erlebt haben (Körner et al. 2004). 40 % von diesen gaben jedoch an, vorher Müdigkeit verspürt zu haben. Insgesamt gab es nur 4,3 %, die niemals Müdigkeit vor diesen Schlafepisoden bemerkten, was somit der Auffassung von Schlafattacken am nächsten kommt. 51 % berichteten, zumindest zweimal die Woche unter diesen Ereignissen zu leiden, während 25 % sogar täglich von diesen überwältigt werden. In einer weiteren ausführlichen Studie erwähnten 177 von 2952 (6 %) Parkinson-Patienten plötzliche, unerwartete und unwiderstehliche Schlafepisoden, die in Phasen aktiver Beschäftigung auftraten, wobei etwa die Hälfte dieser Patienten das Auftreten von Warnsymptomen verneinte (Paus et al. 2003). Wiederum 31 dieser Patienten hatten zudem einen unauffälligen ESS-Score (≤ 10), was bedeutet, dass ungefähr 1 % aller Parkinson-Patienten unter dem Risiko steht, Schlafattacken zu erleiden, denen weder Warnsignale vorausgehen, noch dass jene subjektiv mit erhöhter Tagesmüdigkeit korreliert sind. Andere Autoren hingegen geben die Prävalenz sogenannter Schlafattacken mit 0 an, weil sie überzeugt sind, dass dieses Phänomen als solches nicht existiert, sondern vielmehr Ausdruck erhöhter Tagesmüdigkeit ist (Pal et al. 2001).

Abbildung 2: Einflussfaktoren auf Schlafattacken



In Abbildung 2 sind die unterschiedlichen Faktoren zusammengestellt, die mit dem Auftreten von Schlafattacken bei Parkinson-Patienten bisher in Studien ermittelt werden konnten. Das Ausmaß des Einflusses jedes einzelnen Parameters ist dabei nicht berücksichtigt.

1.5. Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten

Bei Parkinson-Patienten ist die Tagesmüdigkeit ein weit bekanntes, verbreitetes Phänomen (Tandberg et al. 1999, Ondo et al. 2001, Rye u. Jankovic 2002). Einige Patienten leiden jedoch unter einer sogenannten exzessiven Tagesmüdigkeit (excessive daytime sleepiness = EDS), die durch „unpassende, kurze Schlafepisoden bzw. Schläfrigkeit“ charakterisiert ist und die „während der Wachphasen auftreten, wenn der Patient sich in einem passiven Zustand befindet und allein ist oder auch in Gegenwart anderer“ (Askenasy 2003). Diese Ereignisse treten zu jeder Tageszeit auf, sogar während der Phasen höchster Wachsamkeit wie dem frühen Morgen oder dem frühen Abend, sowohl in sitzender als auch in liegender Position. Die Prävalenz wird sehr unterschiedlich eingeschätzt. Die Angaben schwanken zwischen 15,5 und 76 %, wobei die EDS nicht nur in Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung steht, da sie auch bei gesunden älteren Menschen zwischen 1 und 47 % auftritt (Tandberg et al. 1999, Hobson et al. 2002, Brodsky et al. 2003). Die großen Unterschiede in den diversen Studien sind wahrscheinlich auf verschiedene Definitionen der EDS zurückzuführen. Betrachtet man lediglich die Schläfrigkeit tagsüber allgemein, finden sich durchaus höhere Zahlen zur Prävalenz, die von 11 bis 84 % reichen (Karlsen et al. 1999, Tandberg et al. 1999). Tandberg und seine Mitarbeiter erhoben eine Prävalenz von 26,8 % bezüglich der Tagesschläfrigkeit von Parkinson-Patienten, wovon 15,5 % dem Anteil der EDS entsprachen (Tandberg et al. 1999). Bei den gesunden altersgematchten Kontrollen litten hingegen nur 10 % unter Tagesmüdigkeit und nur 1 % unter EDS. Unterteilt nach leichter Tagesmüdigkeit und EDS ergab sich, dass es nur Unterschiede bezüglich der EDS gab, die bei Parkinson-Patienten häufiger vorkam. Die leichte Schläfrigkeit schien ein Symptom des alten Menschen im allgemeinen zu sein.

Viele Faktoren scheinen auf die Tagesmüdigkeit Einfluss zu nehmen. Körner et al. stellten einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen den Veränderungen von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit fest (Körner et al. 2003). Eine Abnahme der

Schlafstörungen wurde von einer Abnahme der Tagesmüdigkeit begleitet und umgekehrt. Auch von den Patienten selbst wurde der gestörte Nachtschlaf als häufigster Grund für Tagesmüdigkeit assoziiert. Die Arbeitsgruppe um Tandberg berichtet, dass Parkinson-Patienten mit EDS unter einer signifikant fortgeschritteneren Erkrankung leiden, stärker beeinträchtigt sind, öfter eine kognitive Beeinträchtigung und depressive Symptome aufweisen, schon für längere Zeit L-Dopa einnehmen, signifikant mehr Halluzinationen haben und Patienten mit Dopaminagonisten in der Gruppe mit EDS häufiger vertreten sind (Tandberg et al. 1999). All dies weist auf eine fortgeschrittene Erkrankung mit ausgeprägteren neurobiologischen Dysfunktionen hin. Die Arbeitsgruppe fand hingegen keinen Unterschied bezüglich der nächtlichen Schlafprobleme zwischen Patienten mit und ohne EDS oder der Einnahme von Antidepressiva und Neuroleptika. Ondo und seine Mitarbeiter stellten eine Korrelation zwischen fortgeschrittener und längerer Erkrankungsdauer, männlichem Geschlecht, der Einnahme von Dopaminagonisten und dem Bestehen von Tagesmüdigkeit fest (Ondo et al. 2001). Im Gegensatz dazu ergaben die Ergebnisse einer Studie von Arnulf et al., dass das Alter, die kognitive Beeinträchtigung, motorische Defizite, die Einnahme von Dopaminagonisten sowie kurzer, fragmentierter Nachtschlaf nicht im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Tagesmüdigkeit stehen (Arnulf et al. 2002). Rye et al. folgerten in ihrer Studie, dass gerade eine schlechtere Schlafqualität ein höheres Aufmerksamkeitsniveau tagsüber nach sich zieht (Rye et al. 2000). Sie konnten lediglich Selegilin als potentiellen Mitauslöser von Tagesmüdigkeit identifizieren. In einer Übersichtsarbeit kommen Rye und Jankovic zu dem Schluss, dass vor allem die Parkinson-Erkrankung an sich für die Schläfrigkeit bei den Patienten verantwortlich ist (Rye u. Jankovic 2002). Als modulierende Faktoren, die diese Tendenz verschlechtern, nennen sie Dopaminagonisten und L-Dopa, sedierende Medikamente sowie auch potentielle andere Therapien, primäre Schlafstörungen und komorbide Bedingungen wie z.B. Depression. Die Tagesmüdigkeit ist also multifaktoriell bedingt. Vor allem scheinen die Parkinson-Erkrankung selbst und die individuellen Charakteristika eines jeden Patienten die entscheidende Rolle zu spielen (Arnulf et al. 2002, Körner et al. 2003, Garcia-Borreguero et al. 2003).

1.6. Schlafattacken versus exzessive Tagesmüdigkeit

Anhand der Definitionen von Schlafattacken und EDS ist bereits ersichtlich, dass es sich schwierig gestaltet, eine klare Trennlinie zwischen diesen beiden Phänomenen zu ziehen. Immer wieder kommt es zu kontroversen Diskussionen, ob die Schlafattacken als eigenständiges Phänomen überhaupt existieren oder nicht vielmehr Ausdruck erhöhter Tagesmüdigkeit sind (Schäfer u. Greulich 2000, Pal et al. 2001, Brodsky et al. 2003, Garcia-Borreguero et al. 2003). Dies entspräche auch dem theoretischen Modell bei dem Krankheitsbild der Narkolepsie, bei der die imperativen Schlafattacken im Kontext der EDS auftreten. Schlafattacken ohne vorbestehende Tagesmüdigkeit gelten als ungewöhnlich bzw. wird davon ausgegangen, dass die im vorhinein bestehende EDS vom Patienten nicht bemerkt wurde (Möller et al. 2000). Es besteht immer eine gewisse Latenz, bis die Patienten tatsächlich einschlafen - wenngleich diese kürzer als bei Gesunden ist - so dass man von keiner „Attacke“ im eigentlichen Sinne sprechen kann (Clarenbach 2000). Ähnliche Erfahrungen wurden mit Autofahrern gemacht, die am Steuer einschliessen. Die meisten Autofahrer, die einen Unfall durch Einschlafen am Steuer verursachten, behaupten, dass sie keine Warnsignale bezüglich Müdigkeit oder sogar bevorstehenden Einschlafens wahrnahmen (Lachenmayer 2000). Unter experimentellen Bedingungen konnte jedoch gezeigt werden, dass Autofahrer ungefähr 40 Minuten vor dem Einschlafen am Steuer subjektive Symptome der Müdigkeit bemerkten, die sich zunehmend verstärkten (Reyner u. Horne 1998). Eine Umfrage unter 6620 Parkinson-Patienten ergab, dass lediglich 10 % der Patienten mit Schlafattacken niemals Müdigkeit vor dem plötzlichen Einschlafen verspürt (Körner et al. 2004). Einer anderen Studie zufolge berichteten 59 % der Schlafattacken-Patienten, dass sie nie oder nur manchmal Warnsignale wahrnehmen (Paus et al. 2003). In einem Fallbericht wurde mithilfe einer 24-Stunden-Polysomnographie gezeigt, dass ein schnelles Einschlafen, das dem Patienten das subjektive Gefühl einer „Schlafattacke“ gab, nicht völlig abrupt auftrat, sondern der Übergang vom Wachzustand zum Schlaf 20 bis 30 Minuten dauerte und somit nicht unvorhersagbar war, wie es der Begriff „Attacke“ impliziert (Schäfer u. Greulich 2000). Ein weiterer Aspekt zur Wahrnehmung von Warnsignalen ist, dass nach 10-minütigem Schlaf eine Amnesie für 3 Minuten vor Schlafeintritt dargebotene akustische Reize besteht und dass sich bereits nach 30-sekündigem Schlaf eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses im Vergleich zu wachen

Kontrollpersonen nachweisen lässt (Möller et al. 2000). Das hat zur Folge, dass man sich nicht mehr an den Augenblick des Einschlafens entsinnen kann.

Nichtsdestotrotz kann man nicht einfach das Symptom „Schlafattacke“ negieren, denn Tracik und Ebersbach wiesen im Gegensatz zu Schäfer und Greulich mit Hilfe einer polysomnographischen Aufzeichnung nach, dass ein Parkinson-Patient innerhalb von 10 Sekunden eine abrupte Verlangsamung der EEG-Hintergrund-Aktivität aufwies und langsame Augenbewegungen und K-Komplexe nach vorheriger stabiler Wachsamkeit auftraten (Tracik u. Ebersbach 2001). Innerhalb von 60 Sekunden war in der Polysomnographie das typische EEG-Muster von einem stabilen Schlafstadium 2 zu erkennen. Mittels 24-Stunden-Polysomnographie konnten in einer anderen Studie Schlafattacken in Form von plötzlichen Übergängen in die Schlafphasen NREM 2 und 3 von Tagschlafepisoden mit allmählichem Übergang in den Schlaf unterschieden werden (Pacchetti et al. 2003). Homann und seine Mitarbeiter kommen anhand von 20 Publikationen zum Thema „Schlafattacken bei Parkinson-Patienten“ zu dem Schluss, dass diese wirklich existieren und sich von normaler Müdigkeit unterscheiden (Homann et al. 2002). Sie gelten vor allem als Nebeneffekt aller dopaminergere Medikamente.

1.7. Messinstrumente zur Erfassung von Tagesmüdigkeit

Die Tagesmüdigkeit ist ein komplexes Symptom, das sich nicht einfach mit einem Messinstrument ideal widerspiegeln lässt. Sowohl objektive wie auch subjektive Verfahren müssen eingesetzt werden, um sich der Erfassung dieses Symptoms anzunähern und gleichzeitig die weitreichenden ätiologischen Hintergründe zu durchleuchten.

Der „Goldstandard“ zur objektiven Beurteilung der Tagesmüdigkeit ist der Multiple Schlaf-Latenz-Test (MSLT) (Weeß et al. 2000, Rye u. Jankovic 2002). In fünf Durchgängen wird tagsüber die Einschlaf-Latenz des Probanden gemessen. Dabei gehen Carskadon et al. davon aus, dass eine verkürzte Einschlaf-Latenz mit zunehmender Müdigkeit korreliert ist (Carskadon et al. 1986). Zur Diagnose der Narkolepsie müssen im MSLT zwei oder mehr „Sleep-onset-REM“-Phasen (SOREM) vorliegen, die durch das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb der ersten 15 Minuten nach Schlafeintritt definiert sind (Möller et al. 2000). Da das Krankheitsbild der Narkolepsie mit imperativen Schlafepisoden den Schlafattacken bei Parkinson-Patienten am ehesten

nahe kommt, stellt der MSLT ein wichtiges Messinstrument für die Charakterisierung der Tagesmüdigkeit bei diesen Parkinson-Patienten dar. Jedoch ist es mit Hilfe des MSLT nicht möglich, eine Unterscheidung hinsichtlich der Ursache dieser Tagesmüdigkeit zu treffen.

Um den Einfluss eines potentiell gestörten Nachtschlafs auf die Tagesmüdigkeit einzuschätzen, ist die Durchführung einer nächtlichen Polysomnographie indiziert.

Zur subjektiven Beurteilung der Tagesmüdigkeit eignet sich die von Johns entwickelte Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns 1991). Anhand von acht verschiedenen Alltagssituationen soll die Einschlafneigung tagsüber erfasst werden. Ein weiteres subjektives, diagnostisches Instrumentarium zur Abbildung des gestörten Schlafs sind sogenannte Schlaftagebücher, in denen die Patienten vor und nach dem Schlaf verschiedene schlafbezogenen Parameter bewerten (Hoffmann et al. 1997).

Da sowohl Schläfrigkeit als auch aufmerksamkeitsbezogene Einschränkungen mit Schlaf-Wach-Störungen einhergehen, kann mit Hilfe einer Vigilanztestung ein Aspekt der Aufmerksamkeitsstörungen geprüft werden (Weeß et al. 1998). Es wird untersucht, ob die Patienten in langandauernden und monotonen Situationen auf seltene und zufällig auftretende Reize adäquat reagieren können (Weeß et al. 2000).

Der Zusammenhang zwischen Schlafattacken und der Dysfunktion des autonomen Nervensystems wurde bisher in einer prospektiven Studie beschrieben (Montastruc et al. 2001). Daher bietet es sich an, in einer kontrollierten Studie zu prüfen, ob autonome Dysfunktionen signifikant häufiger bei Parkinson-Patienten mit Schlafattacken auftreten oder vielmehr ein Symptom sind, das bei allen Parkinson-Erkrankten vorkommt. Mit Hilfe eines Schellong-Testes und einer Herzfrequenzvarianzanalyse lassen sich derartige Störungen des autonomen Nervensystems objektivieren.

In der Diagnostik der Narkolepsie spielt neben klinischen Symptomen und dem MSLT die Bestimmung des HLA-Typs eine weitere entscheidende Rolle. Bei Narkolepsie-Patienten ist zu einem hohen Prozentsatz in der HLA-Region das Allel DQB1*06 mit dem Allel-Subtyp 02 nachzuweisen, welches oft in Kombination mit dem Allel DRB1*15 auftritt (Hayduk et al. 1997, Bierbrauer et al. 2000, Nishino et al. 2000). Folglich ist die Vermutung möglich, dass auch bei Parkinson-Patienten mit Schlafattacken ein bestimmter HLA-Typ gehäuft auftritt.

Da bisher nicht eindeutig geklärt ist, worauf die Tagesmüdigkeit bzw. auch die sogenannten Schlafattacken bei Parkinson-Erkrankten zurückzuführen sind, ist eine

umfassendere Diagnostik zur objektiven und subjektiven Messung der Tagesschläfrigkeit angebracht.

1.8. Zielsetzung

Unter Anwendung verschiedener Instrumentarien sollen Parkinson-Patienten mit Schlafattacken im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken schlafmedizinisch charakterisiert werden. Es soll geprüft werden, ob die Patienten mit Schlafattacken unter vermehrter Tagesmüdigkeit leiden und die plötzlichen Einschlafepisoden bei dieser Patientengruppe, entsprechend den Narkolepsie-Patienten, vielmehr auf der exzessiven Tagesmüdigkeit beruhen anstatt, wie mitunter angenommen, als ein eigenes und neues schlafmedizinisches Phänomen bestehen. Zudem soll unter den diversen Messinstrumenten ein potentiell herausgefunden werden, anhand dessen Ergebnisse das Risiko für plötzliches Einschlafen vorausgesagt werden kann.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenselektion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Es wurden zehn Parkinson-Patienten mit Schlafattacken mit zehn Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken verglichen. Die Kontrollgruppe wurde bezüglich der Kriterien Medikation, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium, Geschlecht und Alter zu der Gruppe mit Schlafattacken eins zu eins gematcht.

Die Patienten wurden über eine bundesweite Umfrage ermittelt, die vom Interdisziplinären Zentrum für Verkehrswissenschaften (IZVW) der Universität Würzburg in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg unter den Mitgliedern der deutschen Parkinson-Vereinigung (dPV) durchgeführt wurde. Für diese Umfrage wurde ein Fragebogen (siehe Anhang, Seite 86-104) an 12.000 Mitglieder der dPV versandt, der unter anderem Fragen zur Krankheitsdauer, zur Medikation, zum Schlaf, zur Tagesmüdigkeit und zu Schlafattacken der Patienten enthielt. 63 % beantworteten diesen Fragebogen. Personen, die ihn nicht vollständig ausfüllten oder angaben, nicht an der Parkinson-Erkrankung zu leiden, wurden ausgeschlossen. Letztendlich wurden die Daten von 6620 Parkinson-Patienten analysiert (Körner et al. 2004).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und befürwortet.

2.1.1. Einschlusskriterien

Parkinson-Patienten mit Schlafattacken

Es wurden weibliche und männliche Patienten im Alter von 20 bis 80 Jahren eingeschlossen, die an der dPV-Umfrage teilgenommen hatten und Schlafattacken angaben. Dabei wurden Schlafattacken wie folgt definiert:

1. Plötzliches und völlig unerwartetes Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit. Das gleichzeitige Auftreten eines plötzlichen und unerwarteten Einschlafens mit

vorheriger Müdigkeit stellte dabei allerdings kein Ausschlusskriterium dar (siehe Anhang, Seite 95 und 96).

2. Angabe eines subjektiv völlig abrupten bzw. innerhalb weniger Sekunden auftretenden Einschlafens (siehe Anhang, Seite 97 und 98).

Es wurden, soweit möglich, die Patienten ausgewählt, die der obigen Definition am nächsten kamen (d.h., die völlig abrupt einschliefen und vorher keine Müdigkeit verspürten). Ein weiteres Einschlusskriterium stellte die aktuelle Einnahme des die Schlafattacken wahrscheinlich auslösenden Dopaminagonisten dar. Zudem wiesen die Patienten zumindest 2-4 Schlafattacken pro Monat auf.

Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken

In die Kontrollgruppe wurden weibliche und männliche Parkinson-Patienten im Alter zwischen 20 und 80 Jahren eingeschlossen, die an der dPV-Umfrage teilnahmen und keine Schlafattacken angaben. Dabei wurde das Ausbleiben der Schlafattacken wie folgt definiert:

1. Kein plötzliches Einschlafen in der Anamnese (siehe Anhang, Seite 95).

Die Kontrollpatienten wurden eins zu eins, hinsichtlich der Wichtigkeit in absteigender Reihenfolge, nach folgenden Kriterien zu den Patienten mit Schlafattacken gematcht:

1. Art des Dopaminagonisten und dessen Dosierung
2. L-Dopa-Dosierung
3. Krankheitsdauer
4. Krankheitsstadium
5. Alter
6. Geschlecht

Kamen mehrere Patienten als mögliche Kontrollpersonen in Frage, wurde eine zufällige Auswahl getroffen. Als wichtigste Match-Kriterien dienten die Arten der Dopaminagonisten und deren Dosierung sowie die L-Dopa-Dosierung, da insbesondere die dopaminerge Therapie im Zusammenhang mit dem Auftreten von Schlafattacken steht und die Patienten der Fall- und Kontrollgruppe äquivalente Grundvoraussetzungen haben sollten.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Von der Studie wurden Patienten beider Gruppen ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien gegeben war:

- Angabe einer signifikanten Tagesmüdigkeit mit „ja, häufig“ oder „ja, fast immer“ (siehe Anhang, Seite 95);
- ESS-Score > 15 für Patienten mit Schlafattacken bzw. > 10 für Patienten ohne Schlafattacken in der dPV-Umfrage 2000 (siehe Anhang, Seite 101);
- durchschnittliche Schlafdauer von < 5 Stunden;
- sedierende Begleitmedikation (Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, etc.);
- Beantwortung einer oder mehrerer folgender Fragen nach Ein- und Durchschlafstörungen sowie zu frühem Erwachen mit „ja, fast immer“ (siehe Anhang, Seite 94), außer durch Nykturie bedingte Durchschlafstörungen;
- Beantwortung einer oder mehrerer folgender Fragen mit „ja, dreimal oder häufiger pro Woche“: 1.) lange Atempausen während des Schlafs, 2.) Beinzuckungen während des Schlafs, 3.) zielgerichtete Körperbewegungen während des Schlafs, 4.) Bewegungsdrang, Unruhe oder Missempfindungen in den Beinen, welche sich durch Herumlaufen bessern (siehe Anhang, Seite 102 und 103);
- hoher Schweregrad der Behinderung durch die Parkinson-Krankheit, so dass die Durchführung der Untersuchungen nicht realisierbar gewesen wäre (Hoehn&Yahr-Stadium > IV);
- Bestehen einer kognitiven Beeinträchtigung, die eine ordnungsmäßige Durchführung der Studie in Frage stellte (< 25 Punkte im Mini-Mental-Status-Test);
- nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom

2.2. Untersuchungsverfahren

2.2.1. Zeitlicher Ablauf

Die anhand der dPV-Umfrage identifizierten Parkinson-Patienten wurden telefonisch kontaktiert und über die Studie aufgeklärt. Im Falle einer Zusage als Proband bekamen die Patienten ein sogenanntes Schlaftagebuch zugesandt, welches sie eine Woche lang führen sollten. Danach kamen die Patienten für drei Tage nach Marburg in die Neurologische Klinik. Am ersten Tag fand nochmals eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung über Zweck, Inhalt, Ablauf und Risiken der Studie statt. Anschließend unterschrieben die Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung. Dann folgte die gemeinsame Bearbeitung der Fragebögen. In der ersten Nacht fand die Polysomnographie statt. Der zweite Tag diente zur Durchführung des Multiplen Schlaf-Latenz-Tests und des Vigilanztests. Am Morgen des dritten Tages wurde Blut zur HLA-Bestimmung abgenommen, sowie der Schellong-Test und die Herzfrequenz-varianzanalyse ausgeführt.

Gemäß der Deklaration von Helsinki konnten die Patienten zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen die Studie abbrechen. Die entstandenen Fahrtkosten wurden von der Klinik erstattet. Alle Patientendaten wurden anonymisiert.

2.2.2. Schlaftagebücher

Das Schlaftagebuch besteht aus Abend- und Morgenprotokollen, die in dem Fall für sieben Tage und Nächte ausgefüllt werden sollten. Die Patienten erhielten dazu ein Informationsblatt, wie die Protokolle zu bearbeiten seien.

Anhand der Angaben für eine Woche wurden die Mittelwerte für folgende Parameter erhoben:

- Gesamtzeit im Bett
- Schlaflatenz
- Gesamtschlafzeit
- Häufigkeit und Dauer des nächtlichen Erwachens
- Erholsamkeit des Schlafs
- Häufigkeit und Dauer des Tagschlafs

2.2.3. Fragebögen

Es wurden gemeinsam von Patient und Untersucher folgende Fragebögen bearbeitet:

1. dPV-Umfragebogen (siehe Anhang, Seite 86 bis 104)
2. UPDRS II + III
3. Mini-Mental-Status-Test (MMST)
4. Patientenerhebungsbogen zur Studie

Der Fragebogen der deutschen Parkinson-Vereinigung wurde nochmals teilweise ausgefüllt, um die aktuellen Daten der Patienten zu erheben (d.h. die Medikation, den ESS-Wert, das Bestehen/Fehlen von Schlafattacken und Tagesmüdigkeit). Da in dem Zeitraum von der dPV-Umfrage bis zur Studie einige Patienten ihre Medikation geändert hatten oder/und auch ihre Schlafprobleme sich gewandelt hatten, wurde durch die Aktualisierung dieser Daten die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien und ein bestmögliches Matching der Kontrollpatienten zur Patientengruppe mit Schlafattacken gewährleistet.

Mit Hilfe der Epworth Sleepiness Scale (ESS) wurde die Schläfrigkeitsneigung gemessen (Johns 1991). Dabei wurden dem Patienten acht Situationen genannt (siehe Anhang, Seite 101), die er sich vorstellen sollte, um zu beurteilen, für wie wahrscheinlich er es hält, in der jeweiligen Situation einzuschlafen. Den Antwortmöglichkeiten wurden entsprechende Punktwerte zugeordnet (hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen = 3 Punkte, mittlere = 2 Punkte, geringe = 1 Punkt, Patient würde niemals einschlafen = 0 Punkte). Die Summation der Einzelergebnisse ergab einen Punktwert zwischen 0 und 24.

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Parkinson-Krankheit wurde der UPDRS-Score (Unified Parkinson's disease rating scale) Teil II und III erhoben (Martinez-Martin et al. 1994). Im Teil II wird die Beeinträchtigung des Patienten durch seine Krankheit im täglichen Leben erhoben, indem Fragen nach seiner Sprache, zum An- und Auskleiden, zum Gehen etc. gestellt werden. Teil III befasst sich mit der Untersuchung der Motorik. Es werden für jede Frage Punktwerte von 0 bis 4 vergeben, wobei 0 für normal/nicht beeinträchtigt steht und 4 die schwerste Ausprägung darstellt. Im Teil II können 0 bis 52 Punkte erreicht werden, im Teil III 56 Punkte. Es wurden für alle Patienten die Angaben in ihrer „on“-Phase gewertet.

Der Mini-Mental-Status-Test wurde durchgeführt, um eine kognitive Beeinträchtigung der Patienten auszuschließen (Folstein et al. 1975). Es mussten Aufgaben zum

zeitlichen und örtlichen Orientierungswissen (10 Punkte), Gedächtnis (6 Punkte), Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (5 Punkte) sowie zur Sprache, praktischem Handeln und visokonstruktiven Fähigkeiten (9 Punkte) gelöst werden. Es konnten insgesamt 30 Punkte erlangt werden. Da das Vorliegen eines dementiellen Syndroms bzw. einer kognitiven Beeinträchtigung bei Werten von unter 25 Punkten wahrscheinlich ist, wurden Patienten mit diesem Ergebnis von der Studie ausgeschlossen.

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

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

2.2.4. Polysomnographie

Für die Polysomnographie verbrachten die Patienten eine Nacht im Schlaflabor. Vor dem Zubettgehen wurden fünf Elektroden für das EEG angelegt (C4/A1, C3/A2, CZ als Erde). Für das EOG wurde eine Elektrode ca. 1 cm über und etwas seitlich vom äußeren Augenrand des rechten Auges platziert, die andere ca. 1 cm unter und etwas seitlich vom äußeren linken Augenrand. Für die Erfassung des Kinn-EMGs wurden zwei Elektroden auf den Muskelarealen (mental und submental) angebracht. Auf den M. tibialis anterior beider Beine wurden jeweils zwei Elektroden angelegt, um das Bein-EMG abzuleiten. Die Registrierung der Atmung erfolgte zum einen durch die Atemflussmessung mittels eines Fühlers in den Nasenlöchern, zum anderen durch die Messung der Atemexkursion mit Hilfe eines Thorax- und eines Abdomengurtes. Am Hals wurde ein Larynxmikrophon angelegt, um Schnarchgeräusche zu ermitteln. Zudem wurde die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz mit einem Fühler am Finger registriert. Das EKG wurde gemäß der Extremitätenableitung nach Goldberg angelegt.

Folgende Daten wurden dabei erhoben:

- Gesamtschlafzeit („total sleep time“ = TST): Schlafzeit abzüglich aller Wachzeiten und Pausen;

- Schlaffeffizienz („sleep efficiency“ = SE): Verhältnis von TST gegenüber TIB („time in bed“ = Gesamtzeit im Bett), angegeben in Prozent;
- prozentualer und absoluter Anteil der Schlafstadien (NREM 1/2, NREM 3/4, REM), wobei die Bestimmung der Schlafstadien nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen u. Kales 1968) anhand des EEG, des EOG und des EMG erfolgt;
- Arousal index: Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde (Dauer eines Arousals ≥ 3 sec);
- PLM index: Gesamtzahl der periodischen Beinbewegungen („periodic limb movements“ = PLM) pro Stunde der gesamten Registrierzeit (d.h. der Zeit im Bett);
- PLMS index: Gesamtzahl der periodischen Beinbewegungen im Schlaf („periodic limb movements in sleep“ = PLMS) pro Stunde Gesamtschlafzeit;
- PLMS arousal index: Anzahl der Weckreaktionen infolge von PLMS pro Stunde Gesamtschlafzeit;
- RDI („respiratory disturbance index“): Summe aus dem Apnoe- und Hypopnoeindex (Apnoeindex: Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlafzeit, wobei Apnoe als Abnahme der Atmungsamplitude auf weniger als 10 % der normalen Amplitude für eine Dauer von mindestens 10 sec definiert ist; Hypopnoeindex: Anzahl der Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit, wobei bei einer Hypopnoe eine Abnahme der Amplitude auf 50 % der normalen Amplitude vorliegt) (Penzel et al. 1993).

Für Gesunde werden die folgenden Normwerte verwendet: Sleep efficiency > 85 %, NREM 1/2: 60 %, NREM 3/4: 20 %, REM: 20 %, Arousal index: < 10 , PLMS index: < 5 , RDI: < 5 (Möller et al. 2002)

Die Aufzeichnung der Polysomnographie erfolgte mit „Alice 3“ und die Auswertung automatisiert mit dem Programm „Winday“.

2.2.5. Multipler Schlaf-Latenz-Test

Mit Hilfe des Multiplen Schlaf-Latenz-Tests (MSLT) sollte die Tagesschläfrigkeit der Patienten objektiviert und das Auftreten von SOREM-Perioden registriert werden (Carskadon et al. 1986).

Der Patient wurde in einem Bett in einem ruhigen, abgedunkelten Raum untergebracht. Für die polysomnographische Ableitung (EEG, EOG, EMG) wurde die Standardmontage nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen u. Kales 1968) beibehalten. Der Patient wurde aufgefordert, sich zu entspannen und möglichst bald einzuschlafen. Der jeweilige Testdurchgang wurde nach 20 Minuten beendet. Insgesamt wurden vier Testdurchgänge ausgeführt (8.00, 10.00, 12.00 und 14.00 Uhr).

Es wurden die Schlaflatenzen und die REM-Schlaflatenzen erhoben. Dabei ist die Schlaflatenz als die Zeit zwischen „Licht aus“ und dem Schlafstadium NREM 1 definiert. Wenn kein Schlaf auftritt, wird die Schlaflatenz mit 20 Minuten angegeben. Die Werte der vier Durchgänge werden gemittelt. Als SOREM wird ein REM-Schlaf bezeichnet, der innerhalb von 15 min nach Schlafeintritt eintritt.

Gemäß der American Sleep Disorders Association werden folgende Schweregrade der Schläfrigkeit mit Hilfe der Einschlaflatenzen im MSLT definiert (Thorpy et al. 1992):

- keine Schläfrigkeit (= Gesunde): Einschlaflatenzen von 15 bis 20 Minuten
- leichte Schläfrigkeit: Einschlaflatenzen von 10 bis 15 Minuten
- mäßige Schläfrigkeit: Einschlaflatenzen von 5 bis 10 Minuten
- schwere Schläfrigkeit: Einschlaflatenzen unter 5 Minuten

Das Auftreten von zwei oder mehr SOREM-Episoden wird als pathologisch gewertet.

In der vorliegenden Studie wurden die Einschlaflatenzen im MSLT als Hauptzielkriterium definiert. Alle anderen erhobenen Daten fungierten als Nebenzielkriterien.

Der MSLT wurde mit dem Sidas-System ausgeführt, während die Auswertung mit dem Programm „Winday“ erfolgte.

2.2.6. Vigilanztest

Um die Reaktionsbereitschaft der Probanden in monotonen Situationen zu erfassen, die bei Patienten mit einer exzessiven Tagesmüdigkeit beeinträchtigt ist, wurde ein 90-minütiger Vigilanztest durchgeführt. Dabei musste jeweils der Patient auf das Verschwinden von Rauten auf einem Computerbildschirm möglichst schnell und richtig reagieren. Es waren vier Rauten zu sehen, von denen abwechselnd jeweils eine in unregelmäßigen Abständen (zwischen 15 und 30 sec) und in zufälliger Reihenfolge verschwand. Der Patient musste daraufhin den entsprechenden Knopf der Tastatur

drücken. (Wenn z.B. die linke obere Raute auf dem Bildschirm verschwand, musste der linke obere Knopf der Tastatur gedrückt werden). Nach der richtigen Reaktion erschien die Raute wieder. Wenn das Drücken innerhalb von 10 sec versäumt wurde oder eine falsche Taste betätigt wurde, ertönte ein Warnton, und die Raute erschien von selbst wieder. Es wurden der prozentuale Anteil der versäumten Reaktionen und die mittlere Reaktionszeit ermittelt. Dabei ist ein Prozentsatz der ausgelassenen Reaktionen von über 2 % als pathologisch zu werten. Eine mittlere Reaktionszeit, die weniger als 1 Sekunde beträgt, ist normal, Reaktionszeiten von 1 bis 1,5 Sekunden sprechen für eine beeinträchtigte Vigilanz, und Werte über 1,5 Sekunden entsprechen einer insuffizienten Vigilanz (Weeß et al. 2000).

Der Test wurde mit dem Vigilanzprogramm „Vigimar“ durchgeführt und ebenfalls mit dem Programm „Winday“ ausgewertet.

2.2.7. Schellongtest

Der Schellongtest und die Herzfrequenzvarianzanalyse dienen der Testung des autonomen Nervensystems.

Beim Schellongtest wurden zunächst der Blutdruck und die Herzfrequenz des Patienten gemessen, nachdem der Patient bereits 10 min in liegender Position ruhte. Danach sollte sich der Patient rasch erheben, und anschließend wurden Blutdruck und Pulsfrequenz innerhalb der nächsten fünf Minuten im Minutenabstand registriert.

Im Normalfall kommt es unmittelbar nach dem Aufstehen zu einem flüchtigen Blutdruckanstieg bis zu 20 mm Hg. Innerhalb der nächsten Minuten bleibt der Blutdruck gleich oder sinkt höchstens bis zu 15 mm Hg systolisch ab und stabilisiert sich. Der diastolische Wert ändert sich nicht oder steigt etwas an. Die Pulsfrequenz kann vorübergehend zunehmen. Pathologisch ist z.B. ein Abfall des systolischen Blutdrucks um 20 mm Hg und mehr (Ziemssen et al. 2002).

Der Blutdruck wurde mit dem Gerät „boso Medicus“ gemessen.

2.2.8. Herzfrequenzvarianzanalyse

Zunächst wurde die Aktivität des Herzens in liegender Position des Patienten nach 10 min Ruhe erfasst. Dafür wurde ein EKG standardmäßig nach Goldberg an den Extremitäten abgeleitet. Dann sollte sich der Patient wiederum möglichst schnell erheben und das EKG wurde weiter in vertikaler Position geschrieben.

Beim Gesunden kommt es nach dem Aufstehen beim ca. 15. Herzschlag zu einem Maximum der Herzrate (kurzes R-R-Intervall), dann zu einer Abnahme und beim ca. 30. Herzschlag zu einer Stabilisierung. Der Quotient aus dem längsten R-R-Intervall um den 30. Herzschlag und dem kürzesten R-R-Intervall um den 15. Herzschlag wird berechnet (30/15 Ratio).

Physiologischerweise hat die 30/15-Ratio einen Wert von größer 1,04. Die für diese Studie relevanten altersbezogenen Normwerte sind (Ziemssen et al. 2002):

- 46 – 50 Jahre: 1,08
- 51 – 55 Jahre: 1,06
- 56 – 60 Jahre: 1,04
- 61 – 65 Jahre: 1,02
- 66 – 70 Jahre: 1,01
- 71 – 75 Jahre: 1,00

Das EKG wurde mit dem Gerät „Cardiotest EK 53“ registriert.

2.2.9. HLA-Typisierung

Für die Bestimmung des HLA-Typs wurde den Patienten 10 ml EDTA-Vollblut abgenommen. Die Typisierung erfolgte durch DNA-Extraktion aus den Leukozyten, anschließende Amplifikation mittels PCR und Auftrennung der DNA-Fragmente im Agarosegel. Die spezifischen PCR-Produkte wurden mit Hilfe eines UV-Transilluminators sichtbar gemacht und den jeweiligen HLA-Typen zugeordnet. Die einzelnen Analyseschritte wurden unter Verwendung von Standard-Laborprotokollen durchgeführt.

2.3. Statistik

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie mit 1:1-Matching. Die Nullhypothese, dass sich Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken nicht signifikant hinsichtlich ihrer Tagesmüdigkeit unterscheiden, wurde gegen die einseitige Alternativhypothese geprüft, dass die Patienten mit Schlafattacken signifikanter tagesmüder sind als die Patienten ohne Schlafattacken. Die Tagesmüdigkeit wurde mit der Einschlaf latenz im MSLT erfasst. Aus den bereits vorliegenden klinischen Daten einer Pilotstudie mit sechs Patienten (Möller et al. 2002) wurde die mittlere Einschlaf latenz der Parkinson-Patienten mit Schlafattacken auf 8 min geschätzt. Bei den Patienten ohne Schlafattacken wurde eine normale Einschlaf latenz von 15 – 20 min angenommen. Unter der Annahme einer Standardabweichung von 5 min ergab sich für die vorliegende Studie eine Fallzahl von insgesamt 20 Patienten (10 mit, 10 ohne Schlafattacken), um einen signifikanten Unterschied zu erlangen. Der Vergleich der Einschlaf latenzen, die als Hauptzielkriterium der Studie dienten, erfolgte unter Verwendung des einseitigen Mann-Whitney-U-Tests. Die Irrtumswahrscheinlichkeit alpha wurde auf 0,05 festgelegt. Die Ergebnisse der Nebenzielkriterien aus den Schlaftagebüchern, Fragebögen, Polysomnographie, Vigilanztest, Schellong-Test, Herzfrequenzvarianzanalyse und HLA-Typisierung wurden deskriptiv ausgewertet (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Das Signifikanzniveau zwischen beiden Patientengruppen wurde mittels t-Test und U-Test ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Daten zum Matching

Von 48 Patienten, die gemäß der dPV-Umfrage die Einschlusskriterien für die Patientengruppe mit Schlafattacken erfüllten und telefonisch kontaktiert wurden, nahmen 35 Patienten nicht an der Studie teil. Einigen war die lange Anfahrt nach Marburg auf Grund ihrer Erkrankung zu beschwerlich, andere waren mittlerweile bettlägerig bzw. verstorben. Zudem berichteten sechs Patienten, nicht mehr unter Schlafattacken zu leiden, wie sie es noch im Jahr 2000 zur Umfrage angaben. Von den 13 Patienten, die zur Studie anreisten, mussten zwei wegen fortgeschrittener Erkrankungsschwere ausgeschlossen werden, der dritte Patient zog kurzfristig seine Einwilligung zurück.

Die folgenden zwei Tabellen stellen die Match-Kriterien dar, nach denen jeweils ein Parkinson-Patient ohne Schlafattacken einem Parkinson-Patienten mit Schlafattacken als Kontrolle zugeordnet wurde. Dabei ist jeder einzelne Fall- und Kontrollpatient stets unter derselben Ordnungsziffer aufgeführt.

Tabelle 1 zeigt die Tagesdosis der verschiedenen Dopaminagonisten sowie der L-Dopa-Präparate.

Tabelle 1: Matching-Daten zur Medikation

	Dopaminagonisten-Dosierung (mg) / L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg)		L-Dopa-Dosierung (mg)	
	Fallpatienten	Kontrollpatienten	Fallpatienten	Kontrollpatienten
1	PPX 1,75 / 175	PPX 1,40 / 140	350	250
2	PPX 0,52 / 52	PPX 0,45 / 45	250	440
3	PPX 0,81 / 81	PPX 0,81 / 81	550	375
4	BRO 17,50 / 175	BRO 15 / 150	425	625
5	PER 1,75 / 175	PER 1,50 / 150	510	500
6	PER 1,25 / 125	PER 1,50 / 150	155	300
7	PER 0,75 / 75	PER 0,75 / 75	500	437,5
8	PPX 1,40 / 140	PPX 1,40 / 140	700	830
9	ROP 6 / 120	ROP 4,50 / 90	812,5	600
10	PER 4 / 400	PER 3 / 300	562,5	1000
m	151,8	132,1	481,5	535,8
s	97,73	70,32	197,30	235,10
p	0,61		0,58	

L-Dopa-Äquivalenzdosis = mit Hilfe eines Multiplikationsfaktors (MF) errechnete Dosis des jeweiligen Dopaminagonisten, die der Dosis von Levodopa äquivalent ist (Möller et al. 2005)

mg = Milligramm

PPX = Pramipexol (MF: x 100)

BRO = Bromocriptin (MF: x 10)

PER = Pergolid (MF: x 100)

ROP = Ropinirol (MF: x 20)

m = Mittelwert (bei Dopaminagonisten aus L-Dopa-Äquivalenzdosen)

s = Standardabweichung

p = Signifikanzniveau

In Tabelle 2 sind die Match-Kriterien Alter, Krankheitsdauer, Krankheitsschwere und Geschlecht der Fall- und Kontrollpatienten aufgeführt. Ein perfektes Matching für diese Parameter war nicht möglich, da primär die dopaminerge Medikation bei den zwei Patientengruppen äquivalent sein sollte und daraufhin nur noch eine begrenzte Anzahl an Kontrollpatienten zur Auswahl stand.

Tabelle 2: demographische Matching-Daten

	Alter (Jahren)		Krank.-dauer (Jahren)		Krank.-schwere (Hoehn & Yahr)		Geschlecht	
	Fallpat.	Kon- trollp.	Fallpat.	Kon- trollp.	Fallpat.	Kon- trollp.	Fallpat.	Kon- trollp.
1	60	70	20	13	2	2	m	m
2	62	73	13	8	2	2	w	m
3	58	57	11	9	2	3	w	m
4	61	70	24	12	3	3	m	w
5	67	59	15	9	3	2	m	m
6	68	47	6	18	1	3	m	m
7	63	61	8	7	3	3	m	m
8	58	69	10	10	1	2	m	m
9	64	71	22	5	3	2	m	m
10	75	73	5	14	3	4	m	m
m	63,6	65,0	13,4	10,5	2,3	2,6		
s	5,23	8,63	6,70	3,81	0,82	0,70		
p	0,67		0,25		0,39			

Krank.-dauer = Krankheitsdauer

Krank.-schwere = Krankheitsschwere

Fallpat. = Fallpatienten

Kontrollp. = Kontrollpatienten

w/m = weiblich/männlich

m = Mittelwert

s = Standardabweichung

p = Signifikanzniveau

3.2. Multipler Schlaf-Latenz-Test

Die aus den vier Einschlafversuchen jeweils gemittelte Einschlaflatenz ist Tabelle 3 zu entnehmen. Für die Fall- und Kontrollgruppe ist zudem der Mittelwert und die Standardabweichung aller 10 Patienten angegeben.

Tabelle 3: Einschlaflatenzen im MSLT

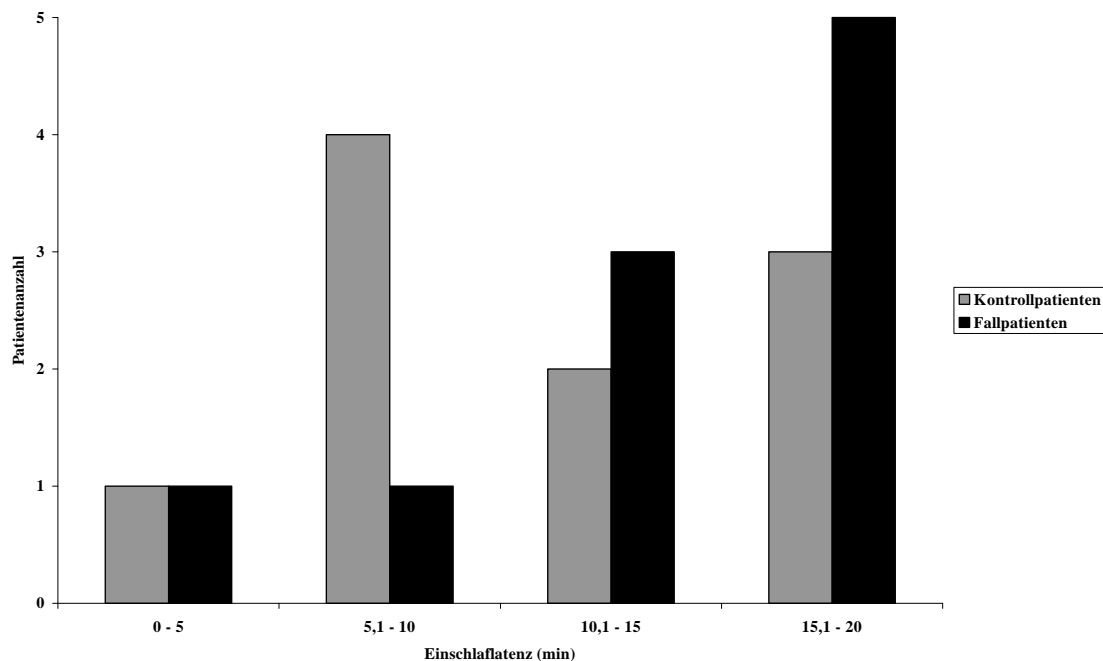
	Mittlere Einschlaflatenz (min)	
	Fallpatienten	Kontrollpatienten
1	5	20
2	9,6	13,3
3	13,7	8
4	19,5	16
5	17,5	12,5
6	16	8
7	19,5	19,5
8	12,5	3
9	13	9
10	20	7
m	14,63	11,63
s	4,86	5,62
p	0,22	

min = Minuten
m = Mittelwert
s = Standardabweichung
p = Signifikanzniveau

Der einseitige U-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,22. Somit kann die Nullhypothese bestätigt werden, dass sich die Einschlafneigung tagsüber bei Parkinson-Patienten mit Schlafattacken nicht signifikant von der bei Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken unterscheidet. Bei keinem der Patienten traten SOREM-Episoden auf.

Im Diagramm 1 sind die mittleren Einschlafzeiten der Patienten beider Gruppen entsprechend dem Grade der Schläfrigkeit in vier Untergruppen dargestellt. Auf der x-Achse befinden sich die Untergruppen der Einschlafzeiten. Die y-Achse gibt die Anzahl der Patienten wieder, die in die jeweilige Untergruppe fallen. Sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe gibt es Patienten mit mäßiger und schwerer Schläfrigkeit, als auch Patienten, die keine Anzeichen für Schläfrigkeit aufweisen. Im Mittelwert ergab sich für beide Gruppen ein Wert zwischen 10,1 und 15 Minuten, und der Mittelwert aller 20 Probanden betrug 13,13 +/- 5,34 min, was einer leichten Schläfrigkeit aller Parkinson-Patienten entspricht.

Diagramm 1: mittlere Einschlafzeiten im MSLT



mittlere Einschlafzeiten (Untergruppen)

- 0 – 5 min = schwere Schläfrigkeit
- 5,1 – 10 min = mäßige Schläfrigkeit
- 10,1 – 15 min = leichte Schläfrigkeit
- 15,1 – 20 min = keine Schläfrigkeit

3.3. Schlaftagebücher

Die folgenden drei Tabellen stellen die Auswertungen der Schlaftagebücher dar, die von jedem Patienten für eine Woche geführt wurden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen ergeben sich jeweils aus den durchschnittlichen Werten von sieben Nächten bzw. sieben Tagen eines jeden Patienten. In der letzten Zeile jeder Tabelle ist der Mittelwert und die Standardabweichung aller 20 Patienten gemeinsam aufgeführt.

Tabelle 4 stellt die Gesamtzeit, welche die Patienten pro Nacht im Bett verbracht haben, sowie die reine nächtliche Schlafzeit (Gesamtschlafzeit) und die Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen (Schlaflatenz) dar. Innerhalb der Gruppen sind mitunter große Unterschiede zu verzeichnen (z.B. beträgt das Minimum der Einschlafzeit in der Kontrollgruppe 3 min, das Maximum hingegen 97 min), jedoch gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Schlaftagebuch Teil I

	Gesamtzeit im Bett (h:min)		Gesamtschlafzeit (h:min)		Schlafzeit (h:min)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	8:02	8:00	6:41	6:25	0:13	0:24
Stand.-ab.	0:37	0:43	1:08	1:15	0:12	0:33
p-Wert	0,92		0,49		0,35	
insgesamt	8:01 +/- 0:39		6:36 +/- 1:10		0:18 +/- 0:25	

- h = Stunden
- min = Minuten
- Fallpat. = Fallpatienten
- Kontrollp. = Kontrollpatienten
- Stand.-ab. = Standardabweichung

Die 2. Tabelle des Schlaftagebuchs (Tabelle 5) befasst sich zum einen mit den nächtlichen Wachphasen. Dabei ist in der 1. Spalte die Anzahl des Erwachens zu sehen, in der 2. Spalte die gesamte Dauer der Wachphasen (nächtliche Wachzeit). Zum anderen lässt sich in der 3. Spalte die subjektive Einschätzung der Patienten zur Erholsamkeit ihres Schlafs entnehmen.

Die Phasen des nächtlichen Erwachens ähneln sich wiederum sehr in beiden Gruppen, wengleich auch hier größere Schwankungen innerhalb der Gruppe vorkommen. Die Erholsamkeit des Schlafs wird von allen 20 Patienten als mittelmäßig bis gut eingeschätzt (2 bis 3).

Tabelle 5: Schlaftagebuch Teil II

	nächtliches Erwachen (n/Nacht)		nächtliche Wachzeit (min)		Erholsamkeit des Schlafs*	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	2,1	2,3	12	8	2,7	2,7
Stand.-ab.	1,36	1,02	10,9	7,5	0,39	0,50
p-Wert	0,66		0,35		1,00	
insgesamt	2,2 +/- 1,17		10 +/- 9,3		2,7 +/- 0,44	

n = Anzahl
min = Minuten
Fallpat. = Fallpatienten
Kontrollp. = Kontrollpatienten
Stand.-ab. = Standardabweichung

* Erholsamkeit des Schlafs

0 = gar nicht erholsam
1 = kaum erholsam
2 = mittelmäßig erholsam
3 = ziemlich erholsam
4 = sehr erholsam

In Tabelle 6 ist die Häufigkeit von Schlafepisoden tagsüber aufgelistet. Der Tabelle sind die Anzahl der Schlafepisoden und ihre durchschnittliche Dauer zu entnehmen. Sowohl Parkinson-Patienten mit als auch ohne Schlafattacken schlafen selten tagsüber ($\emptyset < 1$ mal/Tag), dafür schlafen die Patienten mit Schlafattacken wenn im Durchschnitt länger.

Tabelle 6: Schlaftagebuch Teil III

	Tagschlaf (n/Tag)		Schlafzeit tagsüber (min)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	0,8	0,6	28	16
Stand.-ab.	0,66	0,78	18,4	18,7
p-Wert	0,56		0,15	
insgesamt	0,7 +/- 0,71		22 +/- 19,2	

- n = Anzahl
- min = Minuten
- Fallpat. = Fallpatienten
- Kontrollp. = Kontrollpatienten
- Stand.-ab. = Standardabweichung

3.4. Fragebögen

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der ESS-Scores zu sehen. Die ersten zwei Spalten beziehen sich auf die Werte, welche die Patienten bei der dPV-Umfrage im Jahre 2000 angaben. Die aktuellen Scores resultieren aus der erneuten Befragung der Patienten während der Studie. In beiden Fällen ist festzustellen, dass es einen auffälligen Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe im Punktwert der Epworth Sleepiness Scale gibt. Parkinson-Patienten mit Schlafattacken haben einen höheren Score. Bei Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests errechnen sich p-Werte, die für die Signifikanz dieser Unterschiede sprechen.

Tabelle 7: ESS-Scores

	ESS-Score in dPV-Umfrage		aktuell erhobene ESS-Score	
	Fallpatienten	Kontrollpat.	Fallpatienten	Kontrollpat.
Mittelwert	11,1	5,0	12,7	4,3
Standardabw.	3,41	2,71	4,11	2,41
p-Wert	<0,001		<0,001	
insgesamt	8,1 +/- 4,33		8,5 +/- 5,41	

ESS = Epworth Sleepiness Scale
dPV = deutsche Parkinson-Vereinigung
Kontrollpat. = Kontrollpatienten
Standardabw. = Standardabweichung

Diagramm 2 verdeutlicht noch einmal den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in dem aktuellen ESS-Score. Auf der x-Achse befinden sich die Patienten. Der ESS-Score ist auf der y-Achse aufgetragen. Parkinson-Patienten mit Schlafattacken sind durch schwarze Quadrate repräsentiert, Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken durch graue Punkte. Für beide Gruppen sind zudem lineare Trendlinien eingetragen. Bei dieser Auswertung ist zu beachten, dass für die beiden Gruppen unterschiedliche Ausschlusskriterien angewendet wurden.

Diagramm 2: aktuelle ESS-Scores

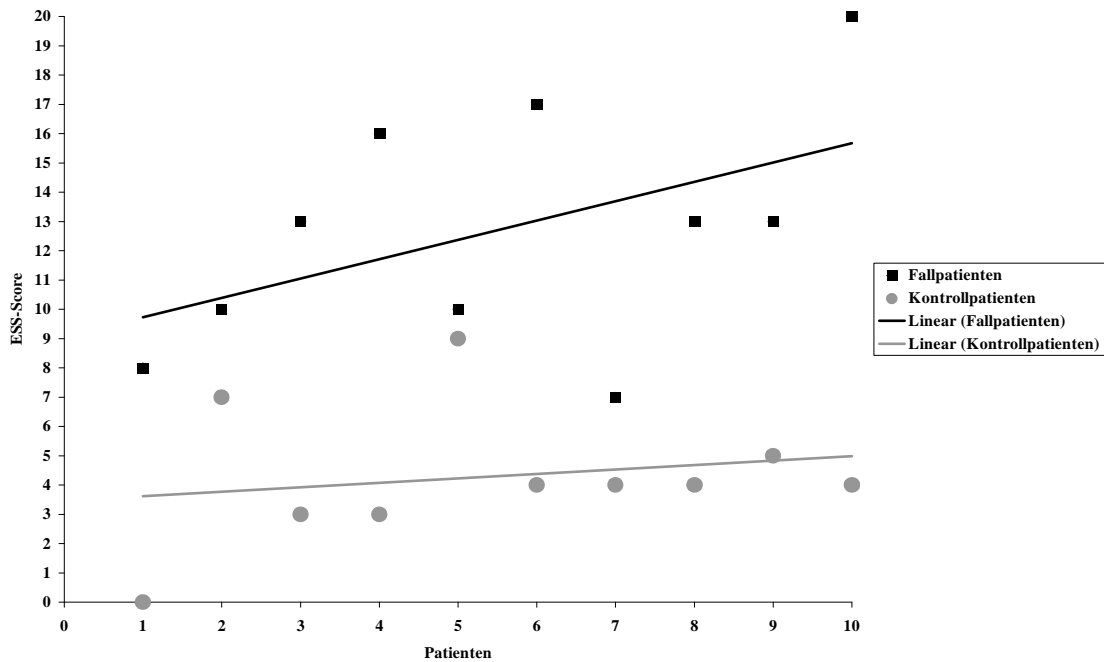


Tabelle 8 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Punktwerte der UPDRS II und III in der on-Phase aller Patienten zu entnehmen. Es ist ersichtlich, dass es keine ungleichmäßige Verteilung bezüglich der Beeinträchtigung durch die Parkinson-Erkrankung auf die Fall- und Kontrollgruppe gibt.

Tabelle 8: UPDRS II + III

	UPDRS II		UPDRS III	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	14,9	13,2	28,8	26,4
Stand.-ab.	5,15	4,49	9,16	8,14
p-Wert	0,44		0,54	
insgesamt	14,1 +/- 4,79		27,6 +/- 8,53	

UPDRS = Unified Parkinson's disease rating scale

Fallpat. = Fallpatienten

Kontrollp. = Kontrollpatienten

Stand.-ab. = Standardabweichung

3.5. Polysomnographie

Die vier folgenden Tabellen zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Polysomnographie (PSG). Dabei sind zunächst die Werte der Fall- und Kontrollgruppe in jeweils zwei Spalten gegenübergestellt, und schließlich ist in der letzten Zeile für jedes Item das Gesamtergebnis der 20 Patienten eingetragen.

Tabelle 9 zeigt die Gesamtschlafzeit der Patienten während der Polysomnographie und die Schlafeffizienz. Im Vergleich zu den Schlaftagebüchern fällt auf, dass die Patienten beider Gruppen unter den objektiven Untersuchungsbedingungen der Polysomnographie eine kürzere Schlafzeit haben. Das spiegelt auch die Schlafeffizienz wieder. Im Mittel schliefen die Patienten nur 59 % der Zeit, die sie während der Nacht im Bett lagen. Zwischen den Gruppen gab es keine nennenswerten Unterschiede.

Tabelle 9: PSG Teil I (Schlafzeit und Schlafeffizienz)

	Schlafzeit		Schlafeffizienz	
	(h:min)		(%)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	4:29	4:07	61,2	56,0
Stand.-ab.	1:41	1:35	23,00	21,17
p-Wert	0,63		0,61	
insgesamt	4:18 +/- 1:36		58,6 +/- 21,68	

- h = Stunden
- min = Minuten
- % = Prozent
- Fallpat. = Fallpatienten
- Kontrollp. = Kontrollpatienten
- Stand.-ab. = Standardabweichung

Die verschiedenen Schlafstadien sind in der Tabelle 10 aufgeschlüsselt, wobei NREM 1 und 2 sowie NREM 3 und 4 zusammengefasst sind. Fast $\frac{3}{4}$ der Schlafzeit befanden sich die Patienten im Leichtschlaf (NREM 1 und 2). Die Durchschnittswerte der Phasen NREM 3 und 4 und REM lagen mit 15,7 % bzw. 11 % unter den verwendeten Normwerten (20 %).

Tabelle 10: PSG Teil II (Anteile der Schlafphasen)

	NREM 1/2 (%)		NREM 3/4 (%)		REM (%)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	68,6	78,0	19,8	11,6	11,6	10,4
Stand.-ab.	10,47	13,82	10,63	11,60	5,17	8,70
p-Wert	0,10		0,12		0,71	
insgesamt	73,3 +/- 12,87		15,7 +/- 11,60		11,0 +/- 7,00	

% = Prozent

NREM = Non-REM-Schlaf (Schlafphasen 1-4)

REM = Rapid-eye-movement-Schlaf

Fallpat. = Fallpatienten

Kontrollp. = Kontrollpatienten

Stand.-ab. = Standardabweichung

Tabelle 11 befasst sich mit den periodischen Beinbewegungen. Auf den ersten Blick erscheinen die verschiedenen Indices bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Fallgruppe erhöht. Jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant sondern vielmehr Ausdruck der Schwankungen innerhalb der Kontrollgruppe, was auch die hohen Standardabweichungen darlegen. Das bedeutet, dass einige Patienten pathologische Werte aufwiesen, aber keine Gesamttendenz für eine Gruppe zu verzeichnen ist.

Tabelle 11: PSG Teil III (periodische Beinbewegungen)

	PLM index		PLMS index		PLMS arousal index	
	(n/h)		(n/h)		(n/h)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	2,2	9,1	2,2	15,0	0,6	2,4
Stand.-ab.	3,25	22,61	3,24	40,85	0,88	6,39
p-Wert	0,36		0,34		0,38	
insgesamt	5,6 +/- 16,11		8,6 +/- 28,96		1,5 +/- 4,54	

- PLM = periodic leg movement
- PLMS = periodic leg movement in sleep
- n/h = Anzahl pro Stunde
- Fallpat. = Fallpatienten
- Kontrollp. = Kontrollpatienten
- Stand-ab. = Standardabweichung

Die letzte Tabelle der polysomnographischen Untersuchungen (Tabelle 12) beinhaltet den Arousal index und den Respiratory disturbance index. Dabei sind wiederum mehr Aufwachreaktionen in der Kontrollgruppe zu verzeichnen, die aber ebenfalls nicht signifikant häufiger sind sondern auf einer großen Variation innerhalb der Gruppe basieren. Die Ergebnisse der schlafbezogenen Atmungsstörungen ähneln sich in der Fall- und Kontrollgruppe. Insgesamt ergeben sich bei beiden Gruppen sowohl für die Aufwachreaktionen als auch für die schlafbezogenen Atmungsstörungen im Durchschnitt Ergebnisse über den Normalwerten.

Tabelle 12: PSG Teil IV (Arousal index und Respiratory disturbance index)

	Arousal index (n/h)		RDI (n/h)	
	Fallpat.	Kontrollp.	Fallpat.	Kontrollp.
Mittelwert	26,8	42,2	7,1	6,0
Stand.-ab.	6,90	16,38	9,04	6,48
p-Wert	0,14		0,76	
insgesamt	34,5 +/- 14,56		6,5 +/- 7,67	

RDI = Respiratory disturbance index

n/h = Anzahl pro Stunde

Fallpat. = Fallpatienten

Kontrollp. = Kontrollpatienten

Stand.-ab. = Standardabweichung

3.6. Vigilanztest

In Tabelle 13 sind die versäumten Reaktionen und die mittleren Reaktionszeiten beim Vigilanztest aufgeführt. Die auffälligen Unterschiede in den Mittelwerten und Standardabweichungen zwischen Fall- und Kontrollgruppe sind auf einen Probanden in der Fallgruppe zurückzuführen, der mit 21 Fehlreaktionen und einer mittleren Reaktionszeit von 3,5 sec einen Ausreißer darstellt. Die p-Werte ergeben unter Einschluss dieses Ausreißers keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Patientengruppen.

Tabelle 13: versäumte Reaktionen und mittlere Reaktionszeit im Vigilanztest

	versäumte Reaktionen (n)		mittlere Reaktionszeit (sec)	
	Fallpatienten	Kontrollpat.	Fallpatienten	Kontrollpat.
Mittelwert	3,0	0,5	1,52	1,15
Standardabw.	6,38	0,71	0,80	0,26
p-Wert	0,23		0,17	
insgesamt	1,75 +/- 4,60		1,33 +/- 0,61	

n = Anzahl insgesamt

sec = Sekunden

Kontrollpat. = Kontrollpatienten

Standardabw. = Standardabweichung

Die versäumten Reaktionen jedes einzelnen Probanden im Vigilanztest stellt Diagramm 3 dar. Dabei sind auf der x-Achse die Patienten 1 bis 10 beider Gruppen zu finden, während auf der z-Achse die Anzahl der versäumten Reaktionen der einzelnen Patienten aufgetragen sind. Auf der y-Achse symbolisieren die schwarzen Balken die Fallgruppe, die grauen Balken die Kontrollgruppe. Im Kollektiv der Fallpatienten ist der Ausreißer mit den insgesamt 21 versäumten Reaktionen deutlich erkennbar.

Diagramm 3: versäumte Reaktionen im Vigilanztest

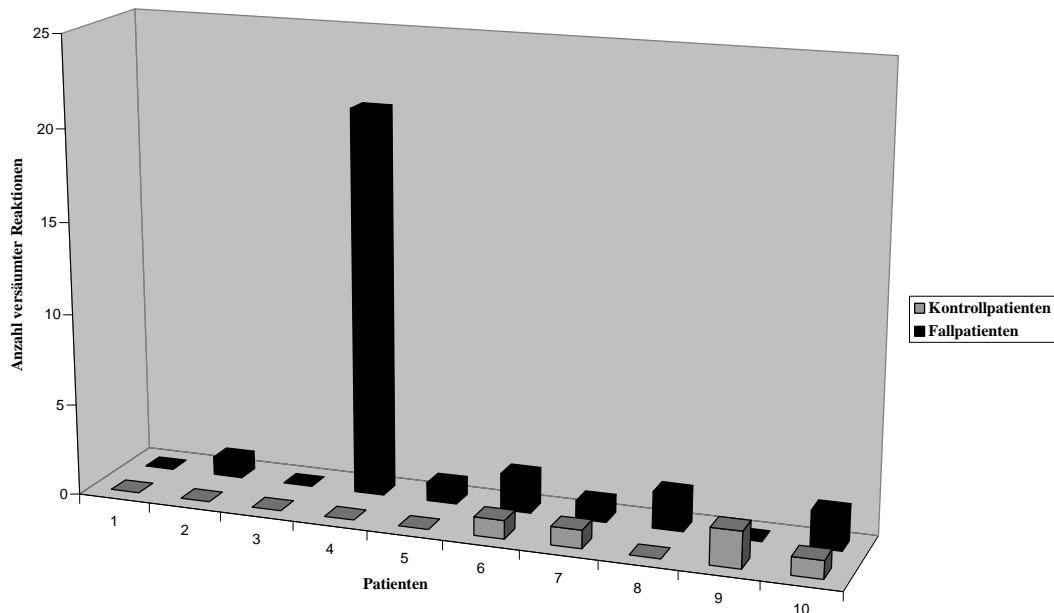
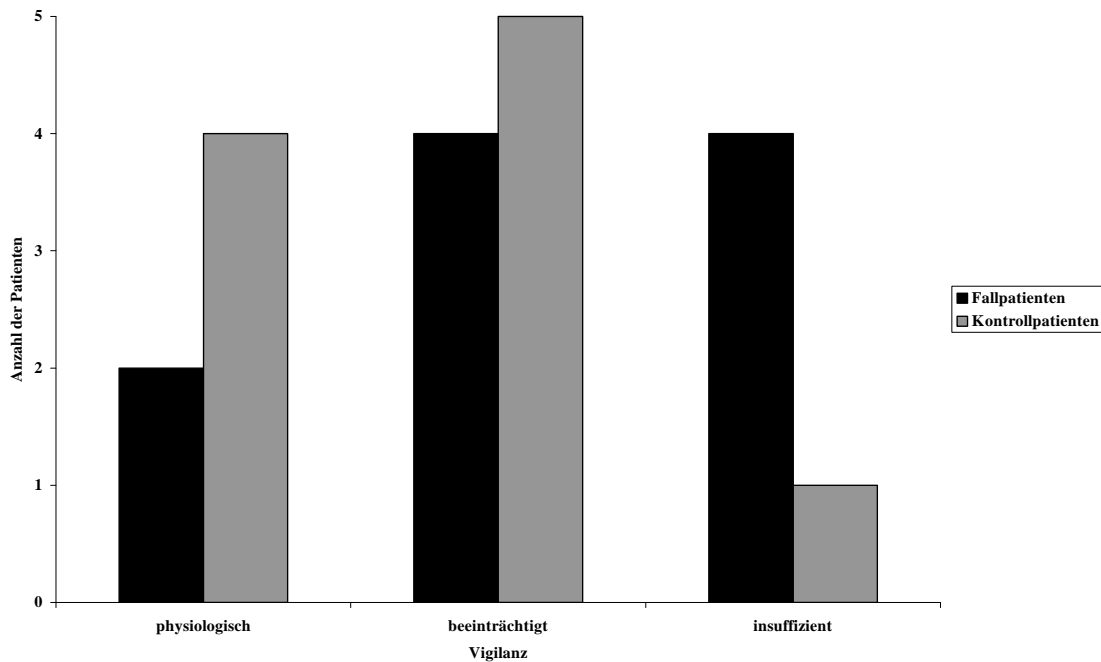


Diagramm 4 gibt die Einschätzung der Vigilanz anhand der mittleren Reaktionszeiten im Vigilanztest wieder. Die Fallgruppe ist durch die schwarzen Säulen gekennzeichnet, die Kontrollgruppe durch die grauen. Der Grad der Vigilanz ist grob in die 3 Untergruppen physiologisch, beeinträchtigt und insuffizient eingeteilt und auf der x-Achse dargestellt. 14 von 20 Patienten wiesen eine unphysiologische Reaktionszeit auf. Der Mittelwert aller Patienten liegt mit $1,33 \pm 0,61$ sec ebenfalls im Bereich einer beeinträchtigten Aufmerksamkeit. Unterteilt in die Kategorien physiologische, beeinträchtigte und insuffiziente Vigilanz scheint in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Tendenz zu pathologischen Werten zu bestehen. Beim Vergleich der Mediane der mittleren Reaktionszeiten beider Gruppen ist hingegen ersichtlich, dass keine auffälligen Unterschiede existieren (1,19 sec bei Patienten mit Schlafattacken versus 1,16 sec bei Patienten ohne Schlafattacken).

Diagramm 4: Beurteilung der Vigilanz anhand der mittleren Reaktionszeit



mittlere Reaktionszeit

< 1 sec

1 – 1,5 sec

> 1,5 sec

Vigilanz

= physiologisch

= beeinträchtigt

= insuffizient

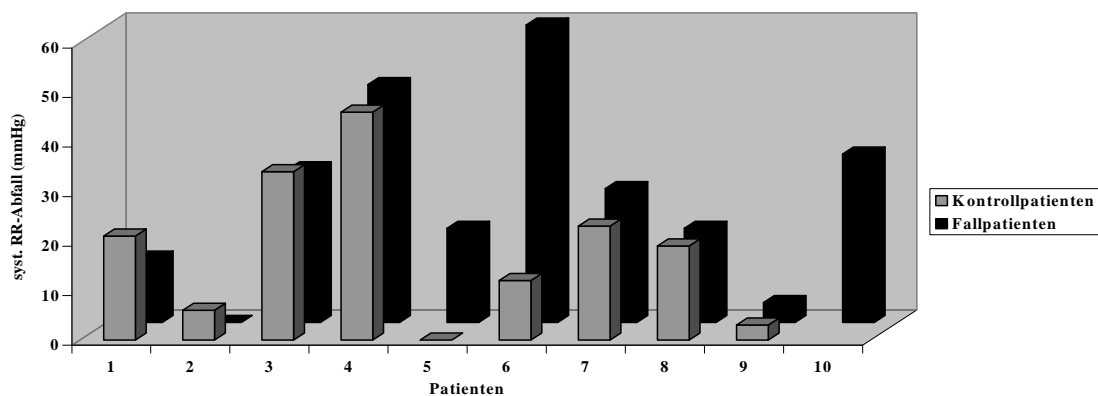
3.7. Schellongtest

Der Schellongtest konnte nur bei 19 Patienten exakt durchgeführt werden; bei einem Patienten in der Kontrollgruppe kam es wegen zu starker Bewegungsunruhe zu Schwierigkeiten bei der exakten Erfassung des Blutdrucks. Daher werden in die Ergebnisse nur neun von zehn Kontrollpatienten einbezogen.

Diagramm 5 zeigt die Werte der 19 bewerteten Patienten. Die zehn Patienten der Fallgruppe und die neun Patienten der Kontrollgruppe sind auf der x-Achse aufgetragen. In schwarzen Balken ist die Fallgruppe der Kontrollgruppe in grauen Balken auf der y-Achse gegenübergestellt. Die z-Achse gibt den systolischen Blutdruckabfall in der ersten Minute nach dem Aufstehen im Schellongtest wieder. Zu einem pathologischen systolischen Blutdruckabfall von über 20 mm Hg in der ersten Minute nach dem Aufstehen kam es bei insgesamt neun Patienten, fünf davon aus der

Fallgruppe und vier aus der Kontrollgruppe. Somit deutet dieses Ergebnis bei 47,4 % der Patienten auf eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems im Rahmen ihrer Parkinson-Erkrankung hin. Der durchschnittliche Blutdruckabfall betrug in der Fallgruppe 25,5 +/- 18,7 mm Hg, in der Kontrollgruppe 18,2 +/- 15,0 mm Hg (p=0,37).

Diagramm 5: systolischer Blutdruckabfall in mm Hg im Schellongtest



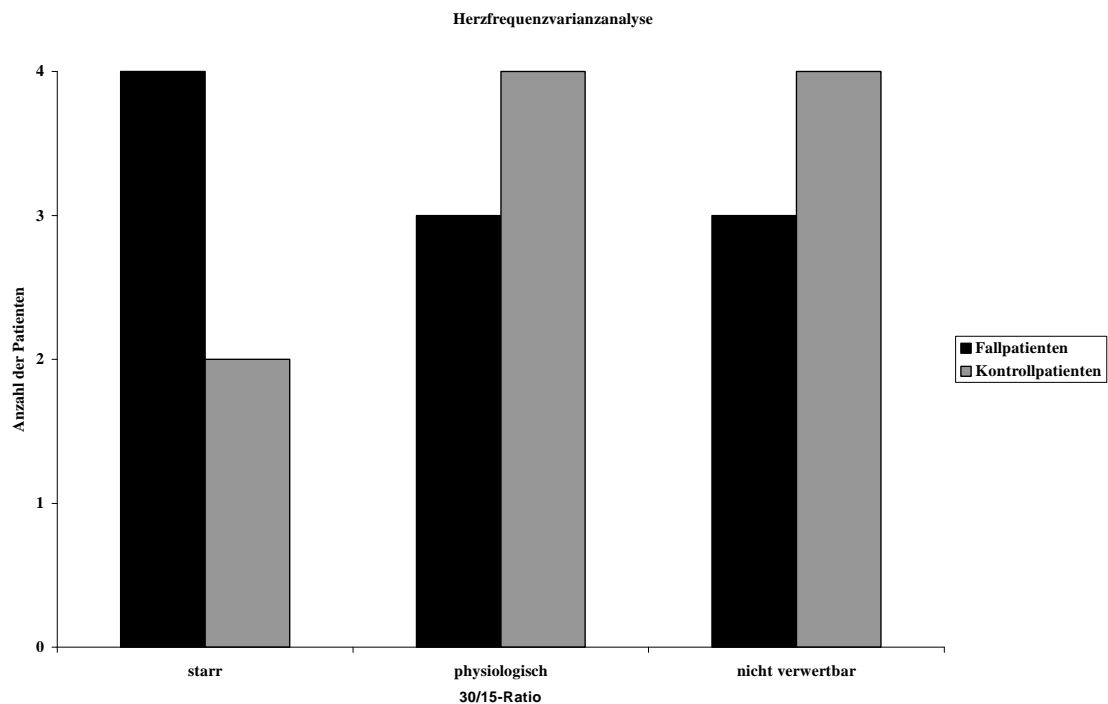
3.8. Herzfrequenzvarianzanalyse

Von 20 Patienten konnte bei sieben (drei Fall- und vier Kontrollpatienten) keine Analyse der Herzfrequenz durchgeführt werden. Zum einen war bei drei Patienten der 30/15-Quotient aufgrund von eingestreuten Extrasystolen im EKG nicht ermittelbar, zum anderen kam es bei zwei Patienten zu starker Bewegungsunruhe, die das EKG-Schreiben beeinträchtigte. Zwei weitere Probanden wiesen Herzrhythmusstörungen auf.

Diagramm 6 stellt die Ergebnisse der Herzfrequenzvarianzanalyse dar. Dabei sind jeweils die Patienten aus der Fallgruppe (schwarze Säulen) und der Kontrollgruppe (grauen Säulen) in den folgenden Untergruppen zusammengefasst: starre und physiologische Herzfrequenzvarianz und nicht ermittelbare Herzfrequenzvarianz. Sieben von den insgesamt 13 Patienten mit ermittelbarem 30/15-Quotient wiesen eine für ihr Alter physiologische Varianz auf, sechs eine starre Herzfrequenzvarianz. Knapp die Hälfte der Patienten (46,2 %) besitzt folglich auch in diesem Test Anzeichen für

eine Beeinträchtigung ihres autonomen Nervensystems. Zwischen den zwei Patientengruppen lässt sich kein Unterschied feststellen ($p=0,59$). Von den sechs Patienten mit starrer Herzfrequenz zeigten lediglich zwei auch pathologische Werte im Schellong-Test.

Diagramm 6: Herzfrequenzvarianz



Eine starre Herzfrequenzvarianz liegt vor, wenn die 30/15-Ratio unter den altersbezogenen Normwerten liegt.

Normwerte:

- 46 – 50 Jahre: 1,08
- 51 – 55 Jahre: 1,06
- 56 – 60 Jahre: 1,04
- 61 – 65 Jahre: 1,02
- 66 – 70 Jahre: 1,01
- 71 – 75 Jahre: 1,00

3.9. HLA-Typisierung

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der HLA-Subtypen in der Fall- und Kontrollgruppe, ohne Zuordnung zu einzelnen Patienten. Deskriptiv ist keine sichere Häufung eines Subtypen in einer der zwei Patientengruppen ersichtlich. Bemerkenswert ist, dass sich der HLA-Typ DRB1*01 bei drei Fallpatienten, aber bei keinem Kontrollpatienten nachweisen ließ. Allerdings zeigte sich keine Häufung des HLA-Typs DQB1*06 in Patienten mit Schlafattacken. Dieser Genotyp mit dem Allel-Subtyp 02 wird sonst bei Narkolepsie-Patienten beobachtet.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der HLA-Subtypen

HLA-Subtyp	Fallpatienten (n)	Kontrollpatienten (n)
DRB1*01	3	0
DRB1*03	3	2
DRB1*04	1	3
DRB1*07	4	3
DRB1*09	0	1
DRB1*11	1	3
DRB1*12	1	0
DRB1*13	2	4
DRB1*14	1	1
DRB1*15	2	1
DQB1*02	5	5
DQB1*03	3	6
DQB1*05	4	2
DQB1*06	4	4

HLA = human leukocyte antigen

n = Häufigkeit

4. Diskussion

4.1. Methodik

1999 wurden erstmals sogenannte Schlafattacken bei Parkinson-Patienten unter einer Therapie mit Pramipexol und Ropinirol, zwei neuartigen Non-Ergolin-Dopaminagonisten, beschrieben (Frucht et al. 1999). Es folgten weitere Studien, die zeigten, dass jene Schlafattacken auch unter anderen herkömmlichen Ergolin-Dopaminagonisten wie z.B. Pergolid als auch unter L-Dopa-Präparaten auftreten können (Schapira 2000, Ferreira et al. 2000, Ferreira et al. 2001, Montastruc et al. 2001, Tracik u. Ebersbach 2001, Ulivelli et al. 2002, Pacchetti et al. 2003). Diese Studien konzentrierten sich aber überwiegend auf Parkinson-Patienten mit Schlafattacken. Daraufhin wurden weitere Studien durchgeführt, in denen Patienten mit Schlafattacken, unerwarteten Schlafepisoden bzw. pathologischen MSLT-Ergebnissen mit Parkinson-Patienten ohne diese Auffälligkeiten unter epidemiologischen und z.T. auch schlafmedizinischen Gesichtspunkten verglichen wurden (Rye et al. 2000, Montastruc et al. 2001, Arnulf et al. 2002, Hobson et al. 2002, Paus et al. 2003, Roth et al. 2003, Körner et al. 2004, Rissling et al. 2004). Die vorliegende Studie stellt die erste Fall-Kontroll-Studie dar, in der Parkinson-Patienten mit Schlafattacken Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken in verschiedenen schlafmedizinischen Tests gegenübergestellt und die Kontrollen unter strengen Match-Kriterien dem jeweiligen Fall zugeordnet wurden. Da die Dopaminagonisten als eine der Hauptauslöser der Schlafattacken gelten, wurden Dopaminagonistentyp und dessen Dosierung zum obersten Matchkriterium erklärt. Weil ebenso L-Dopa Einfluss auf die Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten besitzt, wurde die L-Dopa-Dosierung als zweites Matchkriterium bestimmt. Ondo et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Schläfrigkeit signifikant mit der Länge der Parkinson-Erkrankung, der Schwere und dem männlichen Geschlecht korreliert, so dass diese Variablen als weitere Matchkriterien einbezogen wurden (Ondo et al. 2001). Schließlich wurde noch das Alter gematcht, da gerade schlafmedizinische Variablen wie z.B. Tagesmüdigkeit altersabhängig sind (Morewitz 1988). Das strenge Matching und die vielen Ein- und Ausschlusskriterien bedingten, dass es trotz der Zahl von 6620 Teilnehmern an der dPV-Umfrage nur wenige geeignete Paare für die Studie gab. Zudem waren seit der Umfrage im Jahre 2000 einige Patienten verstorben bzw. konnten mitunter die langen Anreisewege aufgrund der Parkinson-Erkrankung nicht bewältigt werden. Es konnten

jedoch trotzdem wie geplant zehn Paare untersucht werden. Nach einer Pilotstudie mit sechs Parkinson-Patienten, die unter Schlafattacken litten, sollte diese Anzahl für ein signifikantes Ergebnis im MSLT ausreichen, da aufgrund dieser Pilotstudie die mittlere Einschlaf latenz bei Patienten mit Schlafattacken auf 8 min bzw. bei Kontrollpatienten auf 15 min und die Standardabweichung auf 5 min geschätzt wurden (Möller et al. 2002). Letztendlich ist die Zahl der Fall- und Kontrollpatienten jeweils nicht groß genug, um für alle erhobenen Parameter eindeutige Aussagen für die Allgemeinheit treffen zu können, aber es sind verschiedene deskriptive Unterschiede zu erkennen. Ein eindeutiges Ergebnis wurde jedoch wie geplant hinsichtlich des MSLT erzielt.

Ziel der Studie war es, mit Hilfe des MSLT herauszufinden, ob sich Parkinson-Patienten mit Schlafattacken in ihrer Tagesmüdigkeit von denen ohne Schlafattacken unterscheiden. Außerdem sollten beide Patientengruppen schlafmedizinisch charakterisiert werden, um einen eventuellen Prädiktor für das Auftreten von Schlafattacken ausfindig machen zu können. Folglich wurden vielfältige Untersuchungen durchgeführt, da bisher in keiner wissenschaftlichen Studie ein geeignetes Messinstrument aufgeführt wurde, mit dem die Vorhersage von Schlafattacken möglich gewesen wäre.

4.2. Multipler Schlaf-Latenz-Test

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der mittleren Einschlaf latenz im MSLT zwischen Parkinson-Patienten mit Schlafattacken und Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken festgestellt werden. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab ein p-Wert von 0,22. In der Kontrollgruppe war sogar die durchschnittliche Einschlaf latenz mit 11,63 +/- 5,62 min geringer als in der Fallgruppe mit 14,63 +/- 4,86 min. Somit kann die Nullhypothese angenommen werden, dass sich beide Gruppen hinsichtlich der im MSLT gemessenen Tagesmüdigkeit nicht auffällig unterscheiden. Ferner gab es sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe keinen Patienten, bei dem SOREM-Episoden auftraten.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Tracik und Ebersbach in einem Fallbericht über einen Parkinson-Patienten (Tracik u. Ebersbach 2001). Während einerseits mittels einer 48-h-Polysomnographie Schlafattacken aufgezeichnet wurden, konnte im MSLT kein Narkolepsie-ähnlicher Phänotyp erfasst werden. Die mittlere

Einschlaflatenz lag bei 7,0 min, und es traten keine SOREM-Episoden auf. Die Arbeitsgruppe um Roth wiederum verglich 16 Parkinson-Patienten mit unwillkürlichen Schlafepisoden mit 8 Patienten ohne diese (Roth et al. 2003). Alle 24 rekrutierten Patienten hatten einen ESS-Score > 10 . 42 % von ihnen wiesen eine pathologische Einschlaflatenz von unter 5 min im MSLT auf, was einer objektiv nachweisbaren Tagesmüdigkeit entspricht, und bei 29 % traten SOREM-Episoden auf. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich die unwillkürlichen Schlafepisoden im Rahmen der Tagesmüdigkeit manifestieren. Die vorliegende Studie erbrachte eine gegensätzliche Schlussfolgerung: Schlafattacken können auch ohne objektiv nachweisbare Tagesmüdigkeit auftreten, und pathologische Werte im MSLT sind nicht zwangsläufig mit Schlafattacken verbunden. Das widersprüchliche Ergebnis beider Studien ist wahrscheinlich in der unterschiedlichen Rekrutierung der Patienten begründbar. Zum einen wurden Patienten mit signifikanter Tagesmüdigkeit bei der vorliegenden Studie ausgeschlossen, und Probanden der Kontrollgruppe wiesen einen ESS-Score von < 10 auf. Zum anderen wurden vornehmlich die Patienten der Fallgruppe zugeordnet, die unter Schlafattacken ohne vorherige Müdigkeit litten, während Roth et al. Patienten mit vorausgehender Müdigkeit untersuchten.

Die mittlere Einschlaflatenz aller unserer untersuchten Patienten betrug $13,13 \pm 5,34$ min. Die Mittelwerte beider Gruppen lagen damit im diagnostischen Graubereich (10 – 15 min) des MSLT.

Diese Einschlaflatenzen sind mit den Ergebnissen von Rye et al. konform (Rye et al. 2000). Die Arbeitsgruppe fand bei 27 Parkinson-Patienten eine mittlere Einschlaflatenz von $11,0 \pm 6,1$ min. Die Werte der einzelnen Patienten streuten ähnlich stark wie in der vorliegenden Studie zwischen pathologischen Einschlaflatenzen (< 5 min) und physiologischen Ergebnissen. Selbst im Vergleich zu gleichaltrigen Personen ohne Parkinson-Erkrankung fanden Rye et al. keinen Unterschied (mittlere Einschlaflatenz = $11,8 \pm 5,3$ min). Jedoch wiesen sechs ihrer untersuchten Patienten SOREM-Ereignisse auf. Als einen potentiellen Verursacher der SOREMs identifizierten sie den selektiven Monoaminoxidase-Typ-B-Hemmer Selegilin. Acht von unseren 20 Patienten nehmen ebenso regelmäßig Selegilin ein, aber bei keinem trat eine SOREM-Phase auf. In einer anderen Studie wurden bei 80 Parkinson-Erkrankten eine durchschnittliche Einschlaflatenz von $12,1 \pm 5,1$ min ermittelt (Razmy et al. 2004). Pathologische Latenzen von weniger als 5 min wurden bei 18,8 % gemessen und waren positiv mit

einer höheren dopaminergen Dosis korreliert. Arnulf et al. untersuchten 54 Parkinson-Patienten mit exzessiver Tagesmüdigkeit (Arnulf et al. 2002). Die mittlere Einschlaf latenz betrug bei diesen Patienten 6,3 +/- 0,6 min. 50 % wiesen eine Latenz von unter 5 min auf. 39 % erfüllten die polysomnographischen Kriterien für Narkolepsie mit zwei oder mehr SOREM-Perioden während der fünf Durchgänge im MSLT. Gleichzeitig war die Einschlaf latenz bei diesen Patienten kürzer als bei denen ohne SOREM-Episoden. Diese abweichenden Ergebnisse rühren jedoch wahrscheinlich daher, dass Patienten mit starker Tagesmüdigkeit für die Studie ausgewählt wurden, während in der vorliegenden Studie Parkinson-Patienten mit einer signifikanten Tagesmüdigkeit im Vorfeld ausgeschlossen wurden, um möglichst nur die Patienten mit Schlafattacken ohne begleitende Tagesmüdigkeit charakterisieren zu können.

Abgesehen von den patientenbezogenen Einflüssen auf die Ergebnisse im MSLT muss auch weiterhin der Test an sich kritisch bewertet werden. Einige Autoren zweifeln, ob mit dem MSLT überhaupt Tagesschläfrigkeit gemessen werden kann (Johnson et al. 1991). Die Frage ist, ob mit dem Test nicht vielmehr erfasst wird, ob ein Patient einfach nur fähig ist „abzuschalten“ und einzuschlafen. Selbst gesunde Personen zeigen mitunter pathologische Einschlaf latenzen bzw. SOREM-Episoden (Bishop et al. 1996, Harrisson et al. 1996).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in unserer Untersuchung kein Hinweis darauf bestand, dass die Patienten mit Schlafattacken einen Narkolepsie-ähnlichen Phänotyp aufweisen, wie es Rye et al. und Arnulf et al. postuliert haben (Rye et al. 2000, Arnulf et al. 2002). Verkürzte Einschlaf latenzen im MSLT lassen nicht automatisch auf ein höheres Risiko für das Auftreten von Schlafattacken schließen. Genauso lässt ein physiologisches Ergebnis im MSLT nicht das Auftreten von Schlafattacken ausschließen. Das bedeutet, dass sogenannte Schlafattacken auch bei Parkinson-Patienten auftreten können, die keine objektiven Hinweise auf eine erhöhte Tagesmüdigkeit haben.

4.3. Schlaftagebücher

Die Ergebnisse der verschiedenen Parameter aus den Schlaftagebüchern ähnelten sich in der Fall- und Kontrollgruppe sehr. Durchschnittlich verbrachten die Patienten 8:01 +/- 0:39 Stunden im Bett und schliefen davon 6:36 +/- 1:10 Stunden. Die Schlaflatenz war

mit 13 +/- 12 min im Mittelwert etwas kürzer bei den Patienten mit Schlafattacken als mit 24 +/- 33 min in der Kontrollgruppe. Da es bereits zwischen den Patienten der jeweiligen Gruppe zu einer großen Streubreite kam, ergab sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Schlafattacken. Bei einer höheren Probandenzahl könnte herausgefunden werden, ob der deskriptive Unterschied in den Einschlafzeiten eventuell signifikant würde. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe gaben die Patienten Episoden nächtlichen Erwachens an (2,2 +/- 1,17), die im Durchschnitt 10 +/- 9,3 min dauerten. Lediglich ein Patient berichtete, dass er durchschlafe. Trotzdem beurteilten 19 von 20 Patienten ihren Schlaf als mittelmäßig bis ziemlich erholsam (2,7 +/- 0,44). Nur ein Kontrollpatient empfand seinen Schlaf als kaum bis mittelmäßig erholsam (1,7). Tagsüber legten sich die Patienten aus beiden Gruppen zwischen kein- bis zweimal zum Schlafen hin. Die durchschnittliche Schlafzeit betrug in der Gruppe der Fallpatienten 28 +/- 18,4 min, während sie in der Gruppe der Kontrollpatienten 16 +/- 18,4 min betrug. Die jeweilige Schlafdauer variierte von Patient zu Patient sehr und war in der Fallgruppe deskriptiv etwas höher.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Lees et al. in einer Umfrage mit 220 Parkinson-Patienten (Lees et al. 1988). Die durchschnittliche Schlafzeit betrug 6,5 – 7 Stunden. 8 % ihrer Patienten gaben eine Schlafdauer von unter 5 Stunden an; von den 20 Patienten unserer Studie betraf diese kurze Schlafdauer einen Patienten (= 5 %). Die mittlere Einschlafzeit von 29 min ist vergleichbar mit den Latenzen der zehn Patienten ohne Schlafattacken. 44 % der befragten 220 Patienten schätzten ihren Schlaf als gut, 37 % als akzeptabel und nur 18 % als unzureichend ein. Die sechs Patienten aus der Pilotstudie von Möller et al. beurteilten ihren Schlaf als mittelmäßig (Möller et al. 2002). Es scheint eine hohe Variabilität in Hinsicht auf das subjektive Empfinden der Schlafqualität und -quantität zu geben. Die Subjektivität der Schlaftagebücher dürfte einen Teil der unterschiedlichen Ergebnisse erklären, wenngleich sie trotzdem als geeignetes komplementäres Messinstrument in der Schlafmedizin gelten (Hoffmann et al. 1997).

Der Tagschlaf von Parkinson-Patienten wurde bei der dieser Untersuchung zugrunde liegenden Umfrage unter 6620 Erkrankten ähnlich beurteilt (Körner et al. 2003). Im Mittel legten sich die 6620 Patienten 1,2 mal tagsüber zum schlafen. Durchschnittlich dauerten diese Tagschlafphasen 61 Minuten. Dabei korrelierte ein höherer Anteil an Tagschlaf mit einer gleichzeitig vermehrten Tagesmüdigkeit. Unter der Annahme, dass

die Schlafattacken Ausdruck einer erhöhten Tagesmüdigkeit sind, wäre bei der aktuellen Studie auch eine höhere Schlafzeit am Tage in der Fallgruppe zu erwarten gewesen. Ein geringer Unterschied in diese Richtung zeichnete sich zwar ab, jedoch war aufgrund des Studiendesigns kein signifikantes Ergebnis erreichbar gewesen, auf dessen Grundlage eine verallgemeinernde Aussage zu treffen möglich wäre.

In einer Studie mit Parkinson-Patienten und gleichaltrigen Gesunden schätzten die Erkrankten die gesamte Dauer ihrer Tagschlafphasen auf 44 +/- 24 min, was signifikant länger war als bei den Gesunden (24 +/- 16 min) (Högl et al. 2003). Dies lässt einen höheren Schlafbedarf tagsüber bei Parkinson-Erkrankten vermuten. Die geschätzten Aufwachereignisse während des Nachtschlafs ergaben keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (2,3 +/- 1,4 vs. 2,0 +/- 1,4). Die Häufigkeit des Aufwachens in der Parkinson-Gruppe entspricht auch den Daten von unseren 20 Patienten. Diese Ergebnisse spiegeln die allgemeine Auffassung vom nächtlichen Schlaf der Parkinson-Patienten wieder, bei dem es zur typischen Schlafragmentierung kommt, die auf die nächtliche Akinese, die Medikamentenwirkung und assoziierte Symptome zurückzuführen ist (Högl et al. 2001). Andererseits bestätigt sich, dass gestörter Nachtschlaf nicht nur ein Problem von Parkinson-Patienten darstellt, sondern auch bei gesunden, älteren Menschen besteht, wie es bereits schon früher von Carskadon beschrieben wurde (Carskadon et al. 1982).

Insgesamt sind die vorliegenden Daten im Vergleich zu anderen Studien nicht ohne Einschränkung zur Gegenüberstellung geeignet, da unter anderem die Einnahme von sedierenden Medikamenten ein Ausschlusskriterium der Studie war, während in der Gesamtpopulation der Parkinson-Patienten ungefähr 1/3 jene Medikamente einnimmt (Lees et al. 1988), was folglich auch Auswirkungen auf die Beurteilung des Schlafs in anderen Studien besitzt. Im allgemeinen entsprechen jedoch die Angaben aller von uns Untersuchten den bisherigen Ergebnissen zur subjektiven Einschätzung des Tag- und Nachtschlafs bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und scheinen auch nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Schlafattacken zu differieren.

4.4. Epworth Sleepiness Scale

Bei den Punktwerten der Epworth Sleepiness Scale ergab sich unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Parkinson-Patienten mit Schlafattacken und denen ohne Schlafattacken. Patienten mit Schlafattacken hatten sowohl in der dPV-Umfrage 2000 (11,1 +/- 3,41 vs. 5,0 +/- 2,71; $p < 0,001$) als auch bei den aktuell erhobenen Werten während der Studie (12,7 +/- 4,11 vs. 4,3 +/- 2,41; $p < 0,001$) einen signifikant höheren Wert. Bei dieser Auswertung ist zu beachten, dass Kontrollen bei den Einschlusskriterien einen ESS-Score ≤ 10 aufweisen mussten, während nur vier Patienten (40 %) mit Schlafattacken ebenfalls normale ESS-Werte mit ≤ 10 Punkten hatten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Körner et al. bei der Gesamtauswertung der 6620 Fragebögen der dPV-Umfrage, aus welcher die vorliegenden Patienten rekrutiert wurden (Körner et al. 2004). Je höher der Punktwert im ESS war, um so höher wurde auch das Risiko für das Auftreten von Schlafattacken. Zudem war die Frequenz der Schlafattacken ebenso stark mit der Höhe des ESS-Scores korreliert. In dem Patientenkollektiv, das schon einmal Schlafattacken erlebt hatte, betrug der mediane ESS-Punktwert 12, was mit den ermittelten Werten von den zehn Patienten aus der Fallgruppe konform ist. Ebenso gaben 35 % der Patienten mit normalem ESS-Score (≤ 10) Schlafattacken an, so dass geschlussfolgert wurde, dass der ESS-Wert allein nicht geeignet ist, Schlafattacken verlässlich vorauszusagen. Paus et al. fanden ebenfalls 25 % unter ihren 177 Parkinson-Patienten mit Schlafattacken, die einen ESS-Score ≤ 10 aufwiesen (Paus et al. 2003). In der Zusammenschau ergaben sich aber ebenfalls signifikant höhere ESS-Scores bei den Patienten mit Schlafattacken im Vergleich zu den Kontrollen (13,5 +/- 4,5 vs. 6,3 +/- 3,0). Diese Ergebnisse sind nur wenig erstaunlich, wenn man bedenkt, dass in der Epworth Sleepiness Scale die Wahrscheinlichkeit erfragt wird, in vorgegebenen Situationen einzuschlafen. Ein Parkinson-Patient mit Schlafattacken wird auch ohne begleitende Tagesmüdigkeit einen hohen Score auf dieser Skala erreichen, weswegen wir als Ausschlusskriterium für die Fallgruppe lediglich einen ESS-Score > 15 wählen konnten.

In verschiedenen Studien wurde versucht, den idealen Cut-off-Wert der Epworth Sleepiness Scale zu definieren, um Schlafattacken vorauszusagen. Tan et al. erzielten eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 88,4 % für ESS-Werte ≥ 10 (Tan et al. 2002). Um Schlafattacken am Steuer vorauszusagen ermittelten Hobson et al. bei ihrer Umfrage mit 638 Parkinson-Patienten einen Cut-off-Wert von 7 mit einer Sensitivität um die 70 % und einer Spezifität um die 50 % (Hobson et al. 2002). Das IZVW in Würzburg errechnete unter diesen Bedingungen eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 51 % (Meindorfner et al. 2005). Die Spezifität konnte unter

Erhöhung des Cut-off-Wertes auf 15 Punkte bis auf 94 % gesteigert werden, jedoch mit der starken Einbuße der Sensivität auf 37 %. Daraus ist ersichtlich, dass es nicht möglich ist, allein mittels Erhebung des ESS-Scores die Mehrheit der von Schlafattacken bedrohten Patientenpopulation ausfindig zu machen, ohne eine hohe Anzahl nicht Betroffener mit einzuschließen.

Zudem ist es nicht möglich, zwischen Patienten mit pathologischen ESS-Werten zu differenzieren, die lediglich unter einer erhöhten Tagesmüdigkeit leiden und solchen, bei denen zudem oder ausschließlich Schlafattacken auftreten. Denn erhöhte ESS-Scores kommen nicht nur bei Patienten mit Schlafattacken vor, sondern ebenso bei jenen mit Tagesmüdigkeit (Arnulf et al. 2002). Des Weiteren haben Studien ergeben, dass Parkinson-Patienten an sich signifikant höhere Scores aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (Fabbrini et al. 2002, Högl et al. 2003). In einer Studie konnte dabei gezeigt werden, dass dies speziell auf Patienten zutrifft, die bereits medikamentös behandelt werden (Fabbrini et al. 2002). Dies ist nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass einerseits die dopaminerge Therapie den Schlaf-Wach-Rhythmus bei Parkinson-Erkrankten beeinflusst, andererseits auch die Erkrankung selbst sich auf den Nachtschlaf und die Konstitution tagsüber auswirkt.

Da sowohl die Epworth Sleepiness Scale als auch der Multiple Schlaf-Latenz-Test Messinstrumente zur Erfassung der Tagesmüdigkeit sind, könnte man erwarten, dass sich die Ergebnisse beider Tests entsprechen. In der vorliegenden Studie ergab sich jedoch – im Gegensatz zum MSLT – ein Unterschied in den ESS-Scores zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Diese fehlende Korrelation wurde bereits in anderen Publikationen beschrieben (Benbadis et al. 1999, Merino-Andreu et al. 2003, Razmy et al. 2004). Lediglich die Arbeitsgruppe um Arnulf konnte einen schwachen Zusammenhang zwischen beiden Tests erheben, wobei auch sie Patienten mit normalen ESS-Scores und gleichzeitig pathologischen MSLT-Ergebnissen vorfanden (Arnulf et al. 2002). Razmy et al. stellten fest, dass insbesondere Patienten mit einer hohen dopaminergen Dosis und auffälligen Werten im MSLT ihre subjektive Tagesmüdigkeit unterschätzten, was die Untersucher auf eine mögliche Gewöhnung der Patienten an die chronische Schläfrigkeit und die konsekutive Fehleinschätzung der aktuellen Müdigkeit zurückführten (Razmy et al. 2004). Die fehlende Korrelation der Ergebnisse im MSLT und den ESS-Werten auch bei Patienten ohne Parkinson-Syndrom lässt vermuten, dass

die beiden Messinstrumente unterschiedliche Aspekte von Schläfrigkeit erfassen (Benbadis et al. 1999).

Somit sollte man die Epworth Sleepiness Scale nicht als alleiniges Messinstrument zur Risikoabschätzung für Schlafattacken nutzen. Zum einen sind die beobachteten Sensitivitäten und Spezifitäten nicht ausreichend hoch, zum anderen besteht keine starke Korrelation mit den Ergebnissen im Multiplen Schlaf-Latenz-Test, der als Standardverfahren zur Erfassung von Tagesmüdigkeit gilt (Weeß et al. 2000). Dennoch ist in der klinischen Praxis ein erhöhter ESS-Punktwert als ein möglicher Hinweis auf das Auftreten von Schlafattacken zu interpretieren.

4.5. Polysomnographie

Die Ergebnisse der nächtlichen Polysomnographie wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe auf. Die Mittelwerte wichen beim PLM index, PLMS index sowie PLMS arousal index wegen eines Ausreißers in der Kontrollgruppe etwas voneinander ab, die Mediane beider Gruppen entsprachen jedoch einander. Der Arousal index war mit $42,2 \pm 16,38$ in der Kontrollgruppe ebenfalls höher als in der Fallgruppe mit $26,8 \pm 6,90$, was aber keinen signifikanten Unterschied ergab. Die tiefen Schlafphasen NREM 3 und 4 waren im Vergleich zur Fallgruppe tendenziell verkürzt ($11,6 \pm 11,60\%$ vs. $19,8 \pm 10,63\%$), während die Leichtschlafphasen 1 und 2 länger waren ($78,0 \pm 13,82\%$ vs. $68,6 \pm 10,47\%$). Der REM-Schlafanteil nahm in beiden Gruppen gleichviel Zeit ein. Bei der Beurteilung dieser Messwerte ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass ein so genannter „first-night effect“ nicht sicher auszuschließen ist und dass Patienten mit berichteten Schlafstörungen bereits im Vorfeld ausgeschlossen wurden, da die Probanden nicht unter Tagesmüdigkeit leiden sollten.

Ähnliche Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe um Arnulf (Arnulf et al. 2002). Sie verglichen 21 Parkinson-Patienten mit einem Narkolepsie-ähnlichen Phänotyp, den sie im MSLT detektiert hatten, mit 33 Parkinson-Patienten ohne mehrere SOREM-Episoden im MSLT. In den polysomnographischen Untersuchungen ergaben sich wie bei unserer Studie keine signifikanten Unterschiede bei den einzeln erfassten Parametern. Auch Roth et al. konnten keine Auffälligkeiten bei ihren Parkinson-Patienten mit unwillkürlichen Schlafepisoden im Vergleich zu den Patienten ohne diese

Episoden feststellen (Roth et al. 2003). Zu signifikanten Unterschieden kamen jedoch Rye und seine Mitarbeiter beim Vergleich des Schlafes von 21 Parkinson-Patienten ohne SOREM-Episoden im MSLT mit dem von 6 Parkinson-Patienten mit SOREMs (Rye et al. 2000). Die Patienten mit SOREM-Episoden im MSLT wiesen in der Polysomnographie eine verkürzte Schlaflatenz, eine längere Gesamtschlafzeit, eine höhere Schlafeffizienz und einen prozentual verminderten Anteil der Schlafphasen 3 und 4 auf. In unserer Studie konnte deskriptiv ebenfalls eine etwas längere Gesamtschlafzeit und höhere Schlafeffizienz in der Gruppe mit Schlafattacken vermerkt werden, während der Anteil an Tiefschlafphasen höher war als in der Kontrollgruppe. Wenn man von der Annahme ausgeht, dass die Subgruppe mit SOREM-Episoden bei Rye et al. bevorzugt unter Schlafattacken leidet, könnte man aus diesen Untersuchungen schlussfolgern, dass die Werte in der Polysomnographie durchaus im Zusammenhang mit einem größeren Risiko für Schlafattacken stehen. Jedoch waren die Patienten dieser Studie nicht nach Erkrankungsdauer und Medikamenteneinnahme gematcht. Zudem fielen nur sechs von 27 Patienten in die Gruppe mit SOREM-Episoden, was eine geringe Probandenzahl für statistisch abgesicherte Ergebnisse darstellt.

Bei Betrachtung unserer Ergebnisse von allen 20 Patienten zusammen ergaben sich eine durchschnittlich verkürzte Gesamtschlafzeit von 4:18 +/- 1:36 h und eine verminderte Schlafeffizienz von 58,6 +/- 21,86 %. Die Leichtschlafphasen NREM 1/2 waren mit 73,3 +/- 12,87 % erhöht, die Tiefschlafphasen NREM 3/4 mit 15,7 +/- 11,60 % und die REM-Phasen mit 11,0 +/- 7,00 % vermindert. 5,6 +/- 16,11 betrug der PLM index im Mittel, der PLMS index 8,6 +/- 28,96 (normal: < 5) und der PLMS arousal index 1,5 +/- 4,54. Mit 34,5 +/- 14,56 Weckreaktionen pro Stunde war der Arousal index erhöht. Der Respiratory disturbance index war im Durchschnitt ebenso mit Werten von 6,5 +/- 7,67 leicht erhöht.

Vergleichbare Beobachtungen konnten Wetter et al. erzielen, die den Nachtschlaf von Patienten mit Morbus Parkinson mit dem von Patienten mit Multisystematrophie und gleichaltrigen Gesunden verglichen (Wetter et al. 2000). Dabei zeigte sich, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine kürze Gesamtschlafzeit, eine geringere Schlafeffizienz und vermehrte Aufwachereignisse aufwiesen. Nächtliche periodische Beinbewegungen und damit verbundene Aufweckreaktionen waren bei Parkinson-Patienten signifikant häufiger. Der Apnoe-Hypopnoe-Index ergab sowohl für die Patienten mit Morbus Parkinson als auch die

gesunden Kontrollen einen leicht erhöhten Wert. Ebenso fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der prozentualen Anteile der verschiedenen Schlafstadien, denn der relativ verminderte Anteil der Tiefschlafphasen und des REM-Schlafs war nicht nur bei den Parkinson-Erkrankten auffällig sondern auch den gesunden älteren Kontrollen. Somit ließe sich schlussfolgern, dass die veränderte Schlafstruktur und die nächtlichen respiratorischen Beeinträchtigungen vielmehr Ausdruck des biologischen Alters als der Parkinson-Erkrankung sind, so wie es bereits an anderen Stellen publiziert wurde (Carskadon u. Dement 1981, Carskadon et al. 1982, Ferrini-Strambi et al. 1992). Die meisten Autoren beschreiben allerdings das Gegenteil, nämlich dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine gestörte Schlafarchitektur besitzen und häufiger unter nächtlichen Apnoen leiden (Apps et al. 1985, Hardie et al. 1986). Die bei Parkinson-Patienten beschriebene REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Comella et al. 1998, Wetter et al. 2000) konnte von uns nicht beobachtet werden. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass Patienten mit Hinweisen auf eine solche Störung im dPV-Fragebogen von der Studie ausgeschlossen wurden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in fast allen Untersuchungen übereinstimmend eine gestörte Schlafstruktur bei Parkinson-Patienten festgestellt wurde, die nicht allein auf das Alter, sondern vor allem auf die Erkrankung zurückzuführen ist (Kales et al. 1971, Bergonzi et al. 1975, Mouret 1975, Myslobodsky et al. 1982, Apps et al. 1985, Hardie et al. 1986, Factor et al. 1990, Askenasy 1993, van Hilten et al. 1994, Greulich et al. 1998, Wetter et al. 2000). In der Literatur wird angegeben, dass 74 bis 98 % der Parkinson-Erkrankten unter Schlafstörungen leiden (Nausieda et al. 1982, Lees et al. 1988). Dies ist auf die beeinträchtigte nächtliche Mobilität (Akinese, Tremor), den erkrankungsspezifischen Dopaminmangel, die dopaminerge und nicht-dopaminerge Therapie, Komorbidität, Lifestyle-Faktoren (wie z.B. Alkoholkonsum) als auch auf eine mögliche genetische Veranlagung zurückzuführen (Poewe u. Högl 2000). Zudem geben fast 80 % der Patienten an, ein- bis mehrmals nachts zur Toilette zu müssen, und fast die Hälfte leidet unter lebhaften bzw. Albträumen (Lees et al. 1988). In den polysomnographischen Aufzeichnungen sind oftmals eine Fragmentierung des Nachtschlafs mit geringer Schlaffeffizienz, Reduktion der Schlafstadien 3 und 4 und des REM-Schlafs auffällig (Kales et al. 1971, Bergonzi et al. 1975, Apps et al. 1985). Ferner können gehäuft periodische Beinbewegungen im Schlaf auftreten und Atemstörungen (Apps et al. 1985, Askenasy 1993).

Eine Korrelation von polysomnographisch erfassbaren Parametern und dem Auftreten von Schlafattacken scheint es nicht zu geben.

4.6. Vigilanztest

Die versäumten Reaktionen im Vigilanztest lagen bei 19 Patienten mit null bis zwei Versäumnissen während der 90-minütigen eintönigen Computeraufgabe im Normbereich. Ein Fallpatient verpasste 21 Reaktionen und hatte zudem mit 3,5 sec mittlerer Reaktionszeit einen sehr auffälligen Vigilanzbefund. Der Median der mittleren Reaktionszeiten betrug in der Patientengruppe mit Schlafattacken 1,19 sec, in der Gruppe ohne Schlafattacken 1,16 sec, was keinen signifikanten Unterschied bedeutet. Setzt man den Cut-off bei 1,5 sec an, wie er von den Herstellern des „Vigimar“ empfohlen wird, zeigt sich, dass in der Fallgruppe mehr Patienten Vigilanzstörungen aufwiesen (vier Fallpatienten im Vergleich zu einem Kontrollpatienten). Jedoch basiert der angegebene Grenzwert von 1,5 sec nur auf einer empirischen Datenbasis. Es liegen keine Normdaten von gesunden Probanden zur Beurteilung pathologischer Vigilanzleistungen vor (Weeß et al. 2000).

Nach dieser Definition zeigten fünf von sechs Patienten aus der Pilotstudie ebenfalls fünf völlig unauffällige Werte im Vigilanztest, während es wiederum einen Ausreißer gab, der hohe Reaktionszeiten hatte (Möller et al. 2002). Die mittleren Reaktionszeiten der anderen fünf Patienten betrugen alle unter 1,5 sec. Drei der fünf Patienten mit normalem Vigilanzergebnis zeigten aber gleichzeitig verkürzte Einschlaf latenzen im MSLT (< 10 min). In der aktuellen Studie betrug die Einschlaf latenz des Ausreißers mit den pathologischen Vigilanzwerten 19,5 min, was wiederum ein völlig normales Ergebnis darstellt. Die vorliegende und die Pilotstudie konnten folglich keinen Zusammenhang zwischen Vigilanztest und MSLT erbringen.

Allgemein sind in der Literatur Hinweise auf eine verzögerte Reaktionszeit und eine verminderte Vigilanz bei Parkinson-Patienten zu finden (Stern et al. 1984). In einer kontrollierten Studie mit altersentsprechenden Gesunden wurden bei Parkinson-Patienten mehr Fehler bei einem kontinuierlichen Leistungstest registriert, was einer verminderten Vigilanzleistung entspricht (Hart et al. 1998). Auch Ballard und Mitarbeiter stellten bei Parkinson-Patienten eine größere Beeinträchtigung der

kognitiven Reaktionszeit im Vergleich zu gesunden älteren Probanden fest (Ballard et al. 2002). Dabei beobachteten sie keine Fluktuation der Aufmerksamkeit.

Bei der Interpretation eines Vigilanztestes sollte bedacht werden, inwiefern der allgemeine Vigilanzzustand eines Parkinson-Patienten mit Hilfe eines Tests zu einem bestimmten Zeitpunkt repräsentiert werden kann, da gerade die Medikamente große Vigilanzschwankungen während eines Tages verursachen (Schäfer u. Greulich 2000). Es wäre also denkbar, dass einige Patienten während der Vigilanztestung gerade ein „Hoch“ hatten, während andere sich in einer beginnenden Schläfrigkeitsphase befanden, was die Beurteilung der Ergebnisse erschwert. Da der Test jedoch 90 min dauert und die monotone Aufgabe Schläfrigkeit provozieren bzw. verstärken kann, ist davon auszugehen, dass die Vigilanz der Patienten auch in dieser begrenzten Messphase hinreichend erfasst werden kann.

In dieser Studie konnte zwar deskriptiv eine gewisse Beeinträchtigung der Vigilanz bei Patienten mit Schlafattacken beobachtet werden, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen aber nicht signifikant war und eine Vigilanzstörung somit auch nicht als Charakteristikum dieser Patientengruppe gelten kann.

4.7. Autonome Testung

Im Schellongtest zeigten neun von 19 Patienten einen pathologischen systolischen Blutdruckabfall von über 20 mm Hg in der ersten Minute nach dem Aufstehen. Fünf Patienten stammten aus der Patientengruppe mit Schlafattacken und vier aus der Patientengruppe ohne Schlafattacken. In der Fallgruppe betrug der mittlere systolische Blutdruckabfall $25,5 \pm 19,7$ mm Hg, in der Kontrollgruppe $18,2 \pm 15,0$ mm Hg. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

Die Arbeitsgruppe um Montastruc stellte hingegen eine signifikante Assoziation zwischen einer autonomen Dysregulation und dem Auftreten von Schlafattacken bei Parkinson-Patienten fest (Montastruc et al. 2001). Während 70 % der Patienten mit einem pathologischen Schellongtest-Ergebnis (systolischer Blutdruckabfall von mindestens 20 mm Hg im Stehen) bzw. einer anderen Auffälligkeit des autonomen Nervensystems (wie Harninkontinenz, Anhidrosis, kardiale Arrhythmie) Schlafattacken angaben, waren es im Kollektiv der autonom unauffälligen Patienten nur 17,8 %. Als pathophysiologische Erklärung für die Korrelation von autonomen Fehlregulationen

und dem Auftreten von Schlafattacken bzw. starker Tagesmüdigkeit nannten sie vor allem zwei potentielle Ursachen: einerseits könne die bei autonomer Dysregulation auftretende postprandiale Hypotension zu begleitenden Schlafepisoden führen, andererseits könne bei Patienten, die empfindlich auf die Nebenwirkungen ihrer Medikation z.B. in Form von autonomen Beeinträchtigungen reagieren, auch gleichzeitig eine höhere Sensitivität für die Medikamenten-induzierte Müdigkeit bestehen.

Es ist bekannt, dass der Morbus Parkinson im allgemeinen zu einer systemischen autonomen Dysregulation führen kann (Bannister 1983). In diesem Kontext sind auch die Ergebnisse unserer Studie zu werten, bei der 47,4 % der Patienten Zeichen für eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems im Schellongtest zeigten. Van Dijk et al. fanden ebenfalls im Schellongtest eine reduzierte autonome Funktion bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu altersgematchten gesunden Kontrollen (van Dijk et al. 1993). Sie stellten eine Korrelation von Krankheitsdauer und dem systolischen Blutdruckabfall fest. Ferner waren die beeinträchtigten autonomen Reaktionen allgemein mit einem höheren Alter der Patienten, einem schwereren Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr sowie mit der Antiparkinson-Medikation assoziiert.

Von den 13 Patienten, bei denen die Herzfrequenzvarianz analysiert werden konnte, wiesen sieben eine für ihr Alter physiologische Varianz und sechs eine starre Herzfrequenz auf. Das bedeutet, dass wiederum fast die Hälfte der Patienten (46,2 %) Hinweise auf eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems hatten. Vier Patienten mit einer unphysiologischen Herzfrequenzvarianz befanden sich in der Fallgruppe und zwei in der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten nur zwei dieser sechs Patienten mit Herzfrequenzstarre gleichzeitig auch einen pathologischen systolischen Blutdruckabfall im Schellongtest, wobei diese beiden Patienten zur Fallgruppe gehörten.

Die Ergebnisse unserer Herzfrequenzvarianzanalyse stimmen mit anderen Studienbeobachtungen bei Parkinson-Patienten überein. Turkka et al. fanden in einer Studie bei diesen Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden eine verminderte Herzfrequenzvarianz beim tiefen Atmen, Valsalva-Manöver und dem Tiltingtest (Turkka et al. 1987). Haapaniemi und seine Mitarbeiter kamen ebenfalls bei der Erfassung der Herzfrequenzvariabilität zu dem Schluss, dass die Parkinson-Erkrankung eine Dysfunktion der diurnalen autonomen kardiovaskulären Regulation verursacht, wobei die Dysregulation bei Patienten mit schwererem Krankheitsstadium verstärkt zu

sein scheint (Haapaniemi et al. 2001). In anderen Studien wurde hingegen kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und alterskontrollierten gesunden Probanden hinsichtlich der Herzfrequenzvarianz in Ruhe, beim tiefen Atmen, Aufstehen und im Valsalva-Manöver festgestellt (van Dijk et al. 1993). Die Arbeitsgruppe um Turkka kam in einer placebokontrollierten Studie zu dem Schluss, dass der selektive MAO-B-Hemmer Selegilin einen negativen Einfluss auf die Reaktionsbereitschaft des autonomen Nervensystems besitzt (Turkka et al. 1997). Unter Selegilin verminderte sich zum einen die Herzfrequenzvariabilität in den diesbezüglichen Tests, zum anderen zeigte sich ein verstärkter systolischer Blutdruckabfall beim Wechsel von der liegenden in die stehende Position. Von den acht Patienten unserer Studie, die Selegilin einnahmen, wiesen genau die Hälfte pathologische Werte im Schellongtest bzw. in der Herzfrequenzvarianzanalyse auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Bezug auf die Funktionen des autonomen Nervensystems eine große Variabilität zwischen den Parkinson-Patienten existiert. Während ein Teil eine physiologische Regulation aufweist, zeigen sich bei einem anderen Teil eine verminderte Regulationsfähigkeit, wobei dies oftmals Parkinson-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu betreffen scheint (van Dijk et al. 1993, Haapaniemi et al. 2001, Jost 2003). Insgesamt ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung deskriptiv nur geringe Unterschiede bezüglich der Häufigkeit oder Ausprägung von autonomen Funktionsstörungen bei Parkinson-Patienten mit und ohne Schlafattacken. Weitere Studien sind nötig, um den Zusammenhang von autonomen Dysregulationen und dem Auftreten von Schlafattacken zu klären.

4.8. HLA-Typisierung

Die HLA-Typisierung zeigte – mit der möglichen Ausnahme des HLA-Typs DRB*01 – deskriptiv kein gehäuftes Vorkommen eines Subtypen in nur einer der beiden Patientengruppen. Die Verteilung aller HLA-Typen war relativ gleichmäßig, wobei lediglich der HLA-Typ DRB1*01 bei drei Fallpatienten, aber keinem Kontrollpatienten auftrat.

Sowohl in der Pilot- als auch in der aktuellen Studien fanden sich somit keine vergleichbaren Ergebnisse wie bei den HLA-Typisierungen von Narkolepsie-Patienten (Möller et al. 2002). Auf eine Parallele zur Genetik von Narkolepsie-Patienten wurde spekuliert, weil diese Patienten ebenfalls unter einer erhöhten Tagesmüdigkeit leiden, die in kurzen Einschlafattacken gipfelt (Bierbrauer et al. 2000). Da bei dieser Erkrankungsbild von einem multifaktoriellen Erbmodus ausgegangen wird (Mignot et al. 1999, Bierbrauer et al. 2000, Nishino et al. 2000), wurde gleichsam ein genetischer Einfluss auf die Schlafattacken bei Parkinson-Patienten vermutet. Narkolepsie-Patienten weisen in der HLA-Region zu einem hohen Prozentsatz das Allel DQB1*06 mit dem Allel-Subtyp 02 auf, welches oft in Kombination mit dem Allel DRB1*15 auftritt (Hayduk et al. 1997, Bierbrauer et al. 2000, Nishino et al. 2000). In unserer Studie hatten zwei Fallpatienten und ein Kontrollpatient den HLA-Typen DRB1*15 sowie jeweils vier Patienten aus jeder Gruppe den HLA-Typen DQB1*06. Ein Narkolepsie-ähnlicher Genotyp wurde somit nicht gehäuft bei den Patienten mit Schlafattacken gefunden.

4.9. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Ein Ziel der Studie war es, Parkinson-Patienten mit Schlafattacken im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken schlafmedizinisch und anderwertig zu charakterisieren, um potentielle Tests ausfindig zu machen, deren Ergebnisse mit dem Auftreten von Schlafattacken korrelieren. In der Hauptsache sollte mit Hilfe des MSLT überprüft werden, ob die Schlafattacken nicht vielmehr auf einer erhöhten Tagesmüdigkeit beruhen als ein plötzliches und unerwartetes Ereignis ohne Vorwarnungen darzustellen.

Im MSLT konnten durchaus Parkinson-Patienten mit erhöhter Tagesmüdigkeit identifiziert werden, jedoch gab es sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe pathologische wie auch physiologische Einschlaflatenzen, so dass der MSLT zumindest bei Parkinson-Patienten mit fehlender subjektiver Tagesmüdigkeit kaum als Prädiktor für Schlafattacken genutzt werden kann. Gleichzeitig bedeutet das Ergebnis, dass es auch Patienten mit Schlafattacken gibt, die unter keiner erhöhten Tagesmüdigkeit im MSLT leiden, wie im Vorfeld angenommen, und dass es wiederum auch Patienten mit verkürzter Schlaflatenz gibt, die keine Schlafattacken erleben.

Bis auf die ESS-Punktwerte, obwohl keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Patientengruppen ausgemacht werden. Während der ESS-Score bei den Parkinson-Patienten mit Schlafattacken - auch aufgrund des Studiendesigns - höher lag, gab es bei den übrigen Tests (MSLT, Schlaftagebücher, Polysomnographie, Vigilanztest, Schellong-Test, Herzfrequenzvarianzanalyse, HLA-Typisierung) jeweils in beiden Gruppen pathologische und physiologische Ergebnisse. Mit Ausnahme des MSLT sind die Daten jedoch statistisch nicht ausreichend abgesichert, um ein falsch-negatives Ergebnis auszuschließen. Dennoch ist wahrscheinlich, dass mit keinem der hier durchgeführten Tests eine klinisch relevante Vorhersage zum Risiko für Schlafattacken bei Parkinson-Patienten möglich ist. Schlafmedizinisch gesehen unterscheiden sich nach unseren Beobachtungen Parkinson-Patienten mit Schlafattacken nicht wesentlich von Parkinson-Patienten ohne Schlafattacken. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass Schlafattacken nicht als bloßes Epiphänomen einer vermehrten Tagesmüdigkeit zu werten sind sondern durchaus als eigenständiges Phänomen existieren können. Weitere Studien sind notwendig, um Schlafattacken näher zu definieren, wobei sich methodisch insbesondere polysomnographische 24-Stunden-Ableitung anbieten, die über die bisher vereinzelt beschriebenen Fallstudien hinausgehen.

5. Zusammenfassung

1999 wurden erstmals sogenannte Schlafattacken bei Parkinson-Patienten unter der Therapie mit Nonergolin-Dopaminagonisten berichtet. Später zeigten Studien, dass diese Schlafattacken unter jeglicher dopaminergener Therapie auftreten können. Bis heute ist jedoch die Pathophysiologie dieses Phänomens nicht hinreichend geklärt. Es wird diskutiert, ob diese Attacken als paroxysmales Symptom überhaupt bestehen oder nicht vielmehr Ausdruck einer erhöhten Tagesmüdigkeit sind. Unter der Annahme, dass sie auf extremer Tagesmüdigkeit beruhen, wurde vermutet, dass bei den betroffenen Patienten im Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT), der als objektives Messinstrument zur Erfassung von Tagesmüdigkeit gilt, eine verkürzte Einschlaf latenz zu messen sei und SOREM-Episoden zu verzeichnen sind.

In der vorliegenden Studie wurden zehn Parkinson-Patienten mit Schlafattacken mit zehn Kontroll-Patienten ohne Schlafattacken hinsichtlich des Nachtschlafes und der Tagesmüdigkeit verglichen. Die Patienten wurden bezüglich ihrer dopaminergen Medikation, ihrer Erkrankungsdauer und -schwere sowie Alter und Geschlecht gematcht. Bei allen Patienten wurden folgenden Untersuchungen durchgeführt: MSLT, Polysomnographie, Auswertung von Schlaftagebüchern über eine Woche, Erhebung des ESS-Scores, Vigilanztest, Schellongtest, Herzfrequenzvarianzanalyse und HLA-Typisierung. Das Hauptzielkriterium war die Einschlaf latenz im MSLT, womit erfasst werden sollte, ob sich die Patienten mit Schlafattacken von denen ohne diese hinsichtlich der Tagesmüdigkeit unterscheiden.

Es zeigte sich, dass es diesbezüglich keine Differenzen zwischen Parkinson-Patienten mit Schlafattacken und der Kontrollgruppe gab. Ferner traten bei keinem der 20 Patienten SOREM-Episoden auf. Einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen erbrachte der ESS-Score, ein subjektives Messinstrument zur Erfassung von Tagesmüdigkeit, der bei den Patienten mit Schlafattacken höher lag. Deskriptive Differenzen in den anderen Untersuchungen bedürfen aufgrund des Studiendesigns einer Überprüfung in Untersuchungen mit einer höheren Probandenzahl. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Parkinson-Patienten mit Schlafattacken keine verkürzte Einschlaf latenz oder SOREM-Episoden im MSLT aufweisen. Zudem scheinen auch die Ergebnisse weiterer (schlafmedizinischer) Untersuchungen, bis auf den ESS-Score, nicht mit dem Auftreten von Schlafattacken korreliert zu sein. Das

bedeutet, dass Schlafattacken auch ohne objektiv nachweisbare Tagesmüdigkeit auftreten können.

6. Literaturverzeichnis

- Alvir** J. M., Liebermann J. A., Safferman A. Z., Schwimmer J. L., Schaaf J. A.: Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-167
- Andreu** N., Chale J. J., Senard J. M., Thalamas C., Montatsruc J. L., Rascol O.: L-dopa induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 15-23
- Apps** M. C., Sheaff P. C., Ingram D. A., Kennard C., Empey D. W.: Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1240-1245
- Arevalo** G. J., Gershanik O. S.: Modulatory effect of clozapine on levodopa response in Parkinson's disease: a preliminary study. *Movement Disorders* 1993; 8: 349-354
- Arnulf** I., Konofal E., Merino-Andreu M., Houeto J. L., Mesnage V., Welter M. L., Lacomblez L., Golmard J. L., Derenne J. P., Agid Y.: Parkinson's disease and sleepiness – An integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019-1024
- Askenasy** J. J. M.: Sleep disturbances in Parkinsonism. *Neural Transm* 2003; 110: 125-150
- Askenasy** J. J. M.: Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 167-170
- Ballard** C. G., Aarsland D., McKeith I., O'Brien J., Gray A., Cormack F., Burn D., Cassidy T., Starfeldt R., Larsen J. P., Brown R., Tovee M.: Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714-1720
- Bannister** R.: Clinical studies of autonomic function and dysfunction. *J Auton Nerv Syst* 1983; 7: 233-237
- Benbadis** S. R., Mascha E., Perry M. C., Wolgamuth B. R., Smolley L. A., Dinner D. S.: Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med* 1999; 130: 289-292
- Bennett** J. P. J., Landow E. R., Schuh L. A.: Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Increasing daily clozapine does suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms. *Neurology* 1993; 43: 1551-1555
- Bergonzi** P., Chiurulla C., Gambi D., Mennuni G., Pinto F.: L-dopa plus dopa-decarboxylase inhibitor. Sleep organization in Parkinson's syndrome before and after treatment. *Acta Neurol Belg* 1975; 75: 5-10
- Bhatt** M. H., Keenan S. P., Fleetham J. A., Calne D. B.: Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol* 1991; 30: 613-616

Bierbrauer J., Heidenreich T., Hilwerling L., von Nessen S., Fey P., Kögel P., Pflug B., Dahmen N.: Narkolepsie: eine Erkrankung im Aufbruch. *Nervenarzt* 2000; 71: 807-812

Bishop C., Rosenthal L., Helmus T., Roehrs T., Roth T.: The frequency of multiple sleep onset REM periods among subjects with no excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1996; 19: 727-730

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

Brown R. G., Marsden C. D.: Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 323-345

Carskadon M. A., Dement W. C.: Respiration during sleep in the aged human. *J Gerontol* 1981; 36: 420-423

Carskadon M. A., Brown E. D., Dement W. C.: Sleep fragmentation in the elderly: Relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 321-327

Carskadon M. A., Dement W. C., Mitler M. M., Roth T., Westbrook P. R., Keenan S.: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524

Chaudhuri K. R., Dhawan V., Basu S., Jackson G., Odin P.: Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. *Movement Disorders* 2004; 19: 1522-1523

Clarenbach P.: Parkinson's disease and sleep. *Neurology* 2000; 247: 20-23

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

Comella C. L., Nardine T. M., Diederich N. J., Stebbins G. T.: Sleep-related violence, injury, and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 526-529

De Smet Y., Ruberg M., Serdaru M., Dubois B., Lhermitte F., Agud Y : Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982 ; 45 : 1161-1164

Devinsky O., Honigfeld G., Patin J.: Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41: 369-371

Dooley M., Markham A.: Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 12: 495-514

- Etminan M., Samii A., Takkouche B., Rochon P. A.:** Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Drug Saf* 2001; 24: 863-868
- Fabbrini G., Barbanti P., Aurilia C., Vanacore N., Pauletti C., Meco G.:** Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002; 17: 1026-1030
- Factor S. A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J. R., Weiner W. J.:** Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1990; 5: 280-285
- Factor S. A., Brown D., Molho E. S., Podskalny G. D.:** Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 1994; 44: 544-546
- Fearnley J. M., Lees A. J.:** Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301
- Ferini-Strambi L., Franceschi M., Pinto P., Zucconi M., Smirne S.:** Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. *Gerontology* 1992 ; 38: 92-98
- Ferreira J. J., Galitzky M., Montastruc J. L., Rascol O.:** Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000; 355: 1333-1334
- Ferreira J. J., Thalamas C., Montastruc J. L., Castro-Caldas A., Rascol O.:** Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001; 248: 426-427
- Ferreira J. J., Galitzky M., Thalamas C., Tiberge M., Montastruc J. L., Sampaio C., Rascol O.:** Effect of ropinirole on sleep onset: a randomized placebo controlled study in healthy volunteers. *Neurology* 2002; 58: 460-462
- Fischer P. A., Baas H., Hefner R.:** Treatment of parkinsonian tremor with clozapine. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2: 233-238
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R.:** „Mini-Mental State“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
- Friedmann J. H., Lannon M. C.:** Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1990; 5: 225-229
- Friedmann J. H., Lannon M. C.:** Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1219-1221
- Frucht S. J., Greene P. E., Fahn S.:** Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Movement Disorders* 2000; 15: 601-603

- Frucht S.**, Rogers J. D., Greene P. E., Gordon M. F., Fahn S.: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908-1910
- Garcia-Borreguero D.**, Larrosa O., Bravo M.: Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 115-129
- Garcia-Borreguero D.**, Schwarz C., Larrosa O., De La Llave Y., Garcia De Yebenes J.: L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: A placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003; 61: 1008-1010
- Gibb W. R.**, Lees A. J.: The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 27-44
- Gingrich J. A.**, Caron M. G.: Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 299-321
- Greulich W.**, Schäfer D., Georg W. M., Schläfke M. E.: Schlafverhalten bei Patienten mit Morbus Parkinson. *Somnologie* 1998; 2: 163-171
- Haapaniemi T. H.**, Pursiainen V., Korpelainen J. T., Huikuri H. V., Sotaniemi K. A., Myllylä V. V.: Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 305-310
- Hardie R. J.**, Efthimiou J., Stern G. M.: Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1326
- Harrison Y.**, Bright V., Horne J. A.: Can normal subjects be motivated to fall asleep faster? *Physiol Behav* 1996; 60: 681-684
- Hart R. P.**, Wade J. B., Calabrese V. P., Colenda C. C.: Vigilance performance in Parkinson's disease and depression. *Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 11-117
- Hayduk R.**, Flodman P., Spence M. A., Erman M. K., Mitler M. M.: HLA haplotypes, polysomnography, and pedigrees in a case series of patients with narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 850-857
- Hobson D. E.**, Lang A. E., Martin W. R. W., Razmy A., Rivest J., Fleming J.: Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; 287: 455-463
- Högl B.**, Wetter T. C., Trenkwalder C.: Pathophysiologie, Klinik und Therapie von Schlafstörungen beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2001; 72: 416-424
- Högl B.**, Seppi K., Brandauer E., Glatzl S., Frauscher B., Niedermüller U., Wenning G., Poewe W.: Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Movement Disorders* 2003; 18: 319-323

- Hofer A.**, Gasser T.: New aspects of genetic contributions to Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2004; 24: 417-424
- Hoffmann R. M.**, Müller T., Hajak G., Cassel W.: Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin – Ein Standardinstrumentarium für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie* 1997; 1: 103-109
- Hohagen F.**, Lis S., Riemann D., Krieger S., Meyer C., Montero R. F., Grunze H., Berger M.: Influence of biperiden and bornaprine on sleep in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 29-32
- Homann C. N.**, Wenzel C., Suppan K., Ivanic G., Kriechbaum N.: Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002; 324: 1483-1487
- Huete B.**, Varona L.: Insomnia during treatment with amantadine. *Rev Neurol* 1997; 25: 2062
- Hughes A. J.**, Bishop S., Kleedorfer B., Turjanski N., Fernandez W., Lees A. J., Stern G. M.: Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Movement Disorders* 1993; 8: 165-170
- Iizuka J.**, Fischer R.: Beeinflussung des Parkinson-Tremors durch Budipin. Eine Vergleichsstudie mit Amantadin. *Nervenarzt* 1986; 57: 184-186
- Jann M. W.**: Clozapine. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 179-195
- Jellinger K.**, Bliesath H.: Adjuvant treatment of Parkinson's disease with budipine: a double-blind trial versus placebo. *J Neurol* 1987; 234: 280-282
- Johns M. W.**: A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545
- Johnson L. C.**, Freeman C. R., Spinweber C. L., Gomez S. A.: Subjective and objective measures of sleepiness: effect of benzodiazepine and caffeine on their relationship. *Psychophysiology* 1991; 28: 65
- Jost W. H.**: Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 250: 128-130
- Kales A.**, Ansel R. D., Markham C. H., Scharf M. B., Tan T. L.: Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clinical Pharmacology Therapy* 1971; 12: 397-406
- Karlsen K.**, Larsen J. P., Tandberg E., Jorgensen K.: Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1999; 14: 237-241
- Kebabian J. W.**, Calne D. B.: Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-96

- Klein C.**, Kompf D., Pulkowski U., Moser A., Vieregge P.: A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 244: 371-377
- Klockgether T.**, Wüllner U., Steinbach J. P., Petersen V., Turski L., Löschmann P.-A.: Effects of the antiparkinsonian drug budipine on central neurotransmitter systems. *Eur J Pharmacol* 1996; 301: 67-73
- Körner Y.**, Meindorfner C., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Haja D., Cassel W., Oertel W., Kruger H.-P.: Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004; 19: 1298-1305
- Körner Y.**, Meindorfner C., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Haja D., Cassel W., Oertel W. H., Krüger H.-P.: Zusammenhang zwischen selbstberichteter Tagesmüdigkeit und selbstberichteten Schlafstörungen vor und nach einer Erkrankung an M. Parkinson – Fragebogendaten von 6620 Parkinson-Patienten. *Somnologie* 2003; 7: 79-88
- Kornhuber J.**, Bormann J., Hubers M., Rusche K., Riederer P.: Effects of the 1-amino-adamantes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol* 1991; 206: 297-300
- Kostic V. S.**, Susic V., Przedborski S., Sternic N.: Sleep EEG in depressed and nondepressed patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 176-179
- Kreczy-Kleedorfer B.**, Wagner M., Bosch S., Poewe W.: Langzeitergebnisse kontinuierlicher subkutaner Apomorphinpumpentherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. *Nervenarzt* 1993; 64: 221-225
- Lachenmayer L.**: Parkinson's disease and the ability to drive. *Neurology* 2000; 247: 28-30
- Laihinen A.**, Alihanka J., Raitasuo S., Rinne U. K.: Sleep movements and associated autonomic nervous activities in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 64-68
- Lavie P.**, Wajsbort J., Youdim M. B.: Deprenyl does not cause insomnia in parkinsonian patients. *Commun Psychopharmacol* 1980; 4: 303-307
- LeWitt P. A.**, Ward C. D., Larsen T. A., Raphaelson M. I., Newman R. P., Foster N., Dambroisa J. M., Calne D. B.: Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology* 1983; 33: 1009-1014
- Lees A. J.**, Blackburn N. A., Campbell V. L.: The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1988; 11: 512-519

- Martinez-Martin P.**, Gil-Nagel A., Morlan Gracia L., Balseiro Gomez J., Martinez-Sarries J., Bermejo F., and the cooperative multicentric group: Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Movement Disorders* 1994; 9: 76-83
- Meindorfner C.**, Körner Y., Möller J. C., Stiasny-Kolster K., Oertel W. H., Krüger H.-P.: Driving in Parkinson's disease: Mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Movement Disorders* 2005; 20: 832-842
- Meltzer H. Y.** : Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci* 1995; 3: 64-75
- Menza M. A.**, Rosen R. C.: Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 1995; 36: 262-266
- Merello M.**, Lees A. J., Webster R., Bovingdon M., Gordin A.: Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 186-189
- Merino-Andreu M.**, Arnulf I., Konofal E., Drenth J. P., Agid Y.: Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2003; 60: 1553-1554
- Mignot E.**, Young T., Lin L., Finn L.: Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1*0602. *Sleep* 1999; 22: 347-352
- Möller J. C.**, Stiasny K., Cassel W., Peter J. H., Krüger H. P., Oertel W. H.: „Schlafattacken“ bei Parkinson-Patienten. *Nervenarzt* 2000; 71: 670-676
- Möller J. C.**, Körner Y., Dodel R. C., Meindorfner C., Stiasny-Kolster K., Spottke A., Krüger H. P., Oertel W. H.: Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *J Neurol* 2005; 8: 926-935
- Möller J. C.**, Stiasny K., Hargutt V., Cassel W., Tietze H., Peter J. H., Krüger H. P., Oertel W. H.: Evaluation of sleep and driving performance in six patients with Parkinson's disease reporting sudden onset of sleep under dopaminergic medication: a pilot study. *Movement Disorders* 2002; 17: 474-481
- Montastruc J.-L.**, Brefel-Courbon C., Senari J.-M., Bagheri H., Ferreira J., Rascol O., Lapeyre-Mestre M.: Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clinical Neuropharmacology* 2001; 24: 181-183
- Morewitz J. H.**: Evaluation of excessive daytime sleepiness in the elderly. *JAGS* 1988; 36:324-330
- Morris H. R.**: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med* 2005; 37: 86-96

- Mouret J.:** Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 653-657
- Myslobodsky M., Mintz M., Ben-Mayor V., Radwan H.:** Unilateral dopamine deficit and lateral EEG asymmetry: sleep abnormalities in hemi-Parkinson's patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54: 227-231
- Nausieda P. A., Weiner W. J., Kaplan L. R., Weber S., Klawans H. L.:** Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clinical Neuropharmacology* 1982; 5: 183-194
- Nishino S., Okura M., Mignot E.:** Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 57-99
- Ondo W. G., Dat Vuong K., Khan H., Atassi F., Kwak C., Jankovic J.:** Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1392-1396
- Pacchetti C., Martignoni E., Terzaghi M., Zangaglia R., Mancini F., Nappi G., Manni R.:** Sleep attacks in Parkinson's disease: a clinical and polysomnographic study. *Neurol Sci* 2003; 24: 195-196
- Pakkenberg H., Pakkenberg B.:** Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 295-297
- Pal S., Bhattacharya K. F., Agapito C., Ray Chaudhuri K.:** A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *Neural Transm* 2001; 108: 71-77
- Parkinson J.:** *Essay on the Shaking Palsy*. London, Sherwood, Neely, and Jones. 1817
- Paus S., Brecht H. M., Koster J., Seeger G., Klockgether T., Wullner U.:** Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003; 18: 659-667
- Penzel T., Hajak G., Hoffmann R. M., Lund R., Podszus T., Pollmächer T., Schäfer T., Schulz H., Sonnenschein W., Spieweg I.:** Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Zeitschrift EEG-EMG* 1993; 24: 65-70
- Poewe W., Högl B.:** Parkinson's disease and sleep. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 423-426
- Puca F. M., Bricolo A., Turella G.:** Effect of L-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35: 327-330

- Razmy A., Lang A. E., Shapiro C. M.:** Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004; 61: 97-102
- Rechtschaffen A., Kales A.:** A manual of standardized terminology: Techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service / Brain Research Institute, 1968
- Reyner L. A., Horne J. A.:** Falling asleep whilst driving: are drivers aware of prior sleepiness? *Int J Legal Med* 1998; 111: 120-123
- Rissling I., Geller F., Bandmann O., Stiasny-Kolster K., Körner Y., Meindorfner C., Krüger H.-P., Oertel W. H., Möller J. C.:** Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting „sleep attacks”. *Movement Disorders* 2004; 19: 1279-1284
- Roos R. A. C., Jongen J. C. F., van der Welde E. A.:** Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1996; 11: 236-242
- Roth T., Rye D. B., Borchert L. D., Bartlett C., Bliwise D. L., Cantor C., Gorell J. M., Hubble J. P., Musch B., Olanow C. W., Pollak C., Stern M. B., Watts R. L.:** Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med.* 2003; 4: 275-280
- Ruottinen H. M., Rinne U. K.:** Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 36-40
- Rye D. B., Jankovic J.:** Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002; 58: 341-346
- Rye D. B., Bliwise D. L., Dihenia B., Gurecki P.:** Daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep Res* 2000; 9: 63-69
- Sadeh M., Braham J., Modan M.:** Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1982; 39: 666-667
- Schäfer D., Greulich W.:** Vigilanzschwankungen unter dopaminerger Medikation bei einem Patienten mit Morbus Parkinson: Ein Fallbericht. *Somnologie* 2000; 4: 84-92
- Schapira A. H.:** Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000; 355: 1332-1333
- Scholz E., Dichgans J.:** Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985; 235: 60-64

- Seiler S.**, Perleth B., Gasser T., Ulm G., Oertel W. H., Ellgring H.: Partnership and depression in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1992; 5: 75-81
- Spieker S.**, Löschmann P., Jentgens C., Boose A., Klockgether T., Dichgans J.: Tremorolytic activity of budipine: a quantitative study with long-term tremor recordings. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 266-272
- Starkstein S. E.**, Preziosi T. J., Robinson R. G.: Sleep disorders, pain, and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1991; 31: 352-355
- Stern Y.**, Mayeux R., Cote L.: Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. Possible role of altered norepinephrine metabolism. *Arch Neurol* 1984; 41: 1086-1089
- Stibe C. M.**, Lees A. J., Kempster P. A., Stern G. M.: Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988; 1: 403-406
- Tan E. K.**, Lum S. Y., Fook-Chong S. M., Teoh M. L., Yih Y., Tan L., Tan A., Wong M: C.: Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* 2002; 58: 465-468
- Tandberg E.**, Larsen J. P., Karlsten K.: Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Movement Disorders* 1999; 14: 922-927
- Thornton C.**, Dore C. J., Elsworth J. D., Herbert M., Stern G. M.: The effect of deprenyl, a selective monoamine oxidase B inhibitor, on sleep and mood in man. *Psychopharmacology* 1980; 70: 163-166
- Thorpy M. J.**, Westbrook P., Ferber R., Fredrickson P., Mahowald M., Perez-Guerra F., Reite M., Smith P.: The clinical use of the multiple sleep latency test. *Sleep* 1992; 15: 268-276
- Tracik F.**, Ebersbach G.: Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: polysomnographic recordings. *Movement Disorders* 2001; 16: 500-506
- Trenkwalder C.**: Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 107-114
- Turkka J. T.**, Tolonen U., Myllyla V. V.: Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 26: 104-112
- Turkka J.**, Suominen K., Tolonen U., Sotaniemi K., Myllyla V. V.: Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 662-667

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

van Dijk J. G., Haan J., Zwinderman K., Kremer B., van Hilten B. J., Roos R. A.: Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1090-1095

van Hilten J. J., Weggeman M., van der Velde E. A., Kerkhof G. A., van Dijk J. G., Roos R. A.: Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 235-244

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

Wauquier A.: Pharmacology of the catecholaminergic system. In: A Kales, ed. *Pharmacology of sleep. Handbook of experimental pharmacology*, Vol 116, Springer, Berlin Heidelberg New York 1995, Seite 65-90

Weeß H.-G., Lund R., Gresele C., Böhning W., Sauter C., Steinberg R., Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien. *Theoretische Grundlagen. Somnologie* 1998; 2: 32-41

Weeß H.-G., Sauter C., Geisler P., Böhning W., Wilhelm B., Rotte M., Gresele C., Schneider C., Schulz H., Lund R., Steinberg R., Arbeitsgruppe Vigilanz der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit – Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie* 2000; 4: 20-38

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

Wolters E. C., Hurwitz T. A., Mak E., Teal P., Peppard F. R., Remick R., Calne S., Calne D. B.: Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990; 40: 832-834

Ziemssen T., Süß M., Reichmann H.: Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine Einführung. *Neurophysiologie-Labor* 2002; 24: 57-77

7. Anhang

7.1. dPV-Fragebogen (gekürzte Version)

Persönliche Daten:

Datum: . .

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: . .

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

Derzeitige Behandlung: Hausarzt
 Facharzt Neurologie
 Ambulanz

Geschlecht: männl.
 weibl.

Familienstand: ledig, verwitwet, geschieden
 verheiratet, in Lebensgemeinschaft

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

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

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

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

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

Anzahl der Personen **insgesamt:** _____

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

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



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

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



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

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

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

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

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

Weitere Parkinson-Medikamente:

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

Welche sonstigen Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

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

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

ja nein

- Wenn ja, welche Krankheit _____

Fragen zum Schlaf:



- Wie viele Stunden schlafen Sie durchschnittlich pro Nacht?

_____ Stunden

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

_____ mal _____ (Minuten/Stunden)

- Hatten Sie vor Auftreten Ihrer Parkinson-Erkrankung Schlafstörungen?

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

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

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

- Haben Sie zur Zeit Schlafstörungen?

Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein

Durchschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja, fast immer	ja, häufig	ja, manchmal	ja, selten	nein

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

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

1.: _____

2.: _____

- Sind Sie zur Zeit tagsüber müde?

ja, fast immer

ja, häufig

ja, manchmal

ja, selten

nein

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

1.: _____

2.: _____



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

ja

nein

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

ja, seit _____ (Monat/Jahr)

täglich

2-4-mal pro Woche

2-4-mal pro Monat

seltener

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

täglich

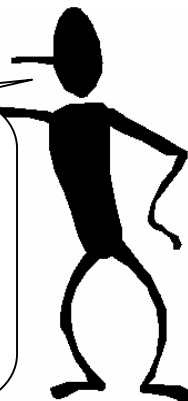
2-4-mal pro Woche

2-4-mal pro Monat

seltener

nein

Wenn es **nicht** vorkommt, dass Sie plötzlich einschlafen, lassen Sie bitte die nächsten Seiten (auch die gelben und die grünen) aus und gehen zur **SEITE 16** über.



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

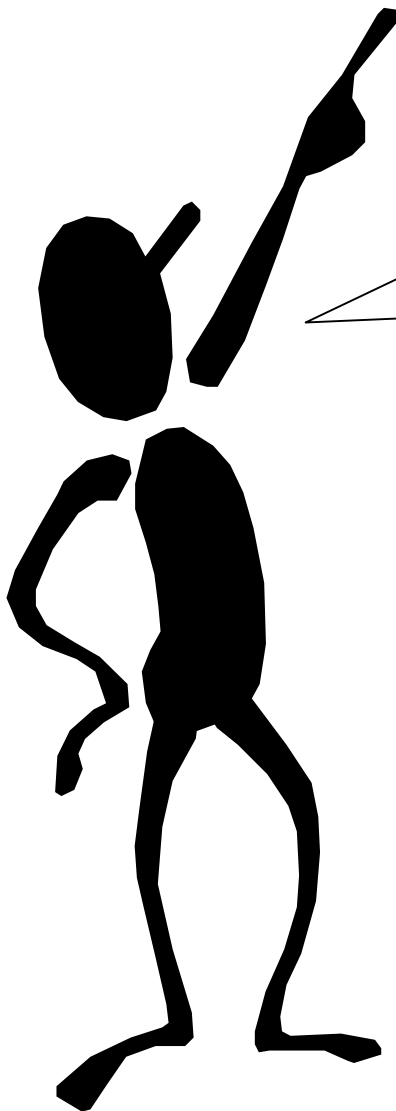


Wenn Sie plötzlich einschlafen, waren Sie dann vorher müde oder sind Sie völlig unerwartet eingeschlafen? (Bitte ankreuzen und die entsprechenden Seiten bearbeiten!)

<input type="checkbox"/> ja, ich war vorher müde
↓
Bitte nun die Seiten 14 und 15 bearbeiten, die grünen Seiten brauchen Sie nicht beantworten.

<input type="checkbox"/> nein, ich bin völlig unerwartet eingeschlafen
↓
Bitte nun die Seiten 12 und 13 bearbeiten, die gelben Seiten brauchen Sie nicht beantworten.

<input type="checkbox"/> manchmal vorher müde, manchmal unerwartet
↓
Bitte erst die Seiten 12 und 13 ausfüllen. Wenn Sie damit fertig sind, bearbeiten Sie bitte die Seiten 14 und 15.



Sie haben jetzt einen Kasten gewählt, schauen Sie bitte noch mal nach, welche der Seiten Sie nun bearbeiten müssen.

Beschreibung von plötzlichen Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit.
 Im folgenden möchten wir Sie bitten, ein solches typisches, plötzliches Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit, das Sie erlebt haben, näher zu beschreiben.

- Gehen dem plötzlichen Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit Besonderheiten oder eine Warnung voraus?

- nein
 ja, und zwar



- manchmal, und zwar

- Bei welchen Gelegenheiten passiert Ihnen das plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)

- in ruhigen Situationen, wie
- beim Lesen
 - beim Fernsehen
 - bei Sonstigem _____

- in Situationen aktiver Tätigkeit, wie
- beim Autofahren **als Fahrer**
 - bei der Haus- oder Gartenarbeit
 - beim Telefonieren
 - im Gespräch
 - beim Schreiben
 - bei Sonstigem _____

- Geschieht das plötzliche Einschlafen ohne vorherige Müdigkeit zu bestimmten Tageszeiten?

- nein, zu keiner bestimmten Zeit
- ja, vormittags
 - ja, um die Mittagszeit
 - ja, nachmittags
 - ja, abends

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

- überhaupt nicht sehr wenig wenig mittel stark sehr stark

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

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

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

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| überhaupt
nicht | sehr
wenig | wenig | mittel | stark | sehr
stark |

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

- nein ja, und zwar _____

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

- | | | | |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| nur einige
Sekunden | bis zu mehreren
Minuten | noch länger | weiß nicht |

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

- | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| völlig abrupt | innerhalb weniger
Sekunden | bis zu mehreren
Minuten | weiß nicht |

- Wenn Sie angegeben haben, dass sie auch schon Einschlaf-Episoden mit vorheriger Müdigkeit erlebt haben, bearbeiten Sie bitte nun die Seiten 14 und 15.
- Wenn Sie angegeben haben, nur Einschlaf-Episoden ohne vorherige Müdigkeit erlebt zu haben, lassen Sie bitte die Seiten 14 und 15 aus und blättern zu der Seite 16.

Beschreibung von plötzlichen Einschlaf-Episoden mit vorheriger Müdigkeit
Im folgenden möchten wir Sie bitten, ein solches typisches, plötzliches

Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit, das Sie erlebt haben, näher zu beschreiben.

- Gehen dem plötzlichen Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit Besonderheiten oder eine Warnung voraus, **außer der Müdigkeit**?

nein

ja, und zwar

manchmal, und zwar

- Bei welchen Gelegenheiten passiert Ihnen das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit? (Mehrfachantworten sind möglich)

in ruhigen Situationen, wie

beim Lesen

beim Fernsehen

bei Sonstigem _____

in Situationen aktiver Tätigkeit, wie

beim Autofahren **als Fahrer**

bei der Haus- oder Gartenarbeit

beim Telefonieren

im Gespräch

beim Schreiben

bei Sonstigem _____

- Geschieht das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit zu bestimmten Tageszeiten?

nein, zu keiner bestimmten Zeit

ja, vormittags

ja, um die Mittagszeit

ja, nachmittags

ja, abends

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

überhaupt
nicht

sehr
wenig

wenig

mittel

stark

sehr
stark

- Wie erklären Sie sich dieses plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit?
(Mehrfachantworten sind möglich)

Ich kann es mir überhaupt nicht erklären.

Ich habe in der Nacht zuvor schlecht oder wenig geschlafen.

Ich war schon am Vortag sehr müde.

Ich war schon den ganzen Tag sehr müde.

Ich war unmittelbar vorher sehr müde.

Ich war vorher krank.

Meine Parkinsonmedikation hat sich kurz vorher geändert.

Meine sonstige Medikation hat sich kurz vorher geändert.

Ich habe vorher meinen Alkohol- oder Nikotinkonsum verändert.

Sonstiges: _____

- Wie gut glauben Sie, das plötzliche Einschlafen mit vorheriger Müdigkeit kontrollieren zu können?

überhaupt
nicht

sehr
wenig

wenig

mittel

stark

sehr
stark

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

nein ja, und zwar _____

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

nur einige
Sekunden

bis zu mehreren
Minuten

noch länger

weiß nicht

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

völlig abrupt

innerhalb weniger
Sekunden

bis zu mehreren
Minuten

weiß nicht

Bearbeiten Sie nun bitte die nächsten Seiten.

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

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

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

- Teilen Sie sich mit einer anderen Person ihr Schlafzimmer?

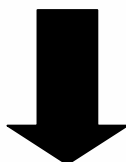
ja

nein

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



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



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

Lautes Schnarchen

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

Lange Atempausen während des Schlafes

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

Beinzuckungen während des Schlafes

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

Sprechen im Schlaf

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

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

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

- Haben Sie sich (oder Ihren Bettpartner) **während des Schlafes** verletzt (z.B. aus dem Bett fallen)? ja nein
- Verspüren Sie nachts einen Bewegungsdrang bzw. eine Unruhe in den Beinen oder haben Sie nachts Missempfindungen und bessern sich die Beschwerden durch Herumlaufen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche
- Fühlen Sie sich früh morgens **für Sekunden** wie gelähmt, unfähig sich zu bewegen oder zu sprechen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche
- Wenn Sie lachen oder aufgeregt sind, verlieren Sie dann plötzlich die Kraft in Ihren Beinen oder anderen Körperteilen?
 - nein
 - früher, aber nicht zur Zeit
 - ja, weniger als einmal pro Woche
 - ja, ein- bis zweimal pro Woche
 - ja, dreimal oder häufiger in der Woche
- Haben sich Ihre Träume in letzter Zeit geändert?
 - nein ja, sie wurden

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



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

Freezing

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

- Erleben Sie Freezing? ja nein
- Wenn ja, wie häufig erleben Sie Freezing?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
täglich	2-4-mal	2-4-mal	seltener	nie
	pro Woche	pro Monat		
- Ist Ihnen Freezing schon einmal während des Autofahrens als Fahrer passiert?
 - ja nein

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie und therapeutische Ansatzpunkte bei der Parkinson-Erkrankung.....	11
Abbildung 2: Einflussfaktoren auf Schlafattacken.....	18

7.3. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: mittlere Einschlafzeiten im MSLT.....	40
Diagramm 2: aktuelle ESS-Scores.....	45
Diagramm 3: versäumte Reaktionen im Vigilanztest.....	51
Diagramm 4: Beurteilung der Vigilanz anhand der mittleren Reaktionszeit.....	52
Diagramm 5: systolischer Blutdruckabfall in mm Hg im Schellongtest.....	53
Diagramm 6: Herzfrequenzvarianz.....	54

7.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matching-Daten zur Medikation.....	37
Tabelle 2: demographische Matching-Daten.....	38
Tabelle 3: Einschlafzeiten im MSLT.....	39
Tabelle 4: Schlaftagebuch Teil I.....	41
Tabelle 5: Schlaftagebuch Teil II.....	42
Tabelle 6: Schlaftagebuch Teil III.....	43
Tabelle 7: ESS-Scores.....	44
Tabelle 8: UPDRS II + III.....	45
Tabelle 9: PSG Teil I (Schlafzeit und Schlafeffizienz).....	46
Tabelle 10: PSG Teil II (Anteile der Schlafphasen).....	47
Tabelle 11: PSG Teil III (periodische Beinbewegungen).....	48
Tabelle 12: PSG Teil IV (Arousal index und Respiratory disturbance index).....	49
Tabelle 13: versäumte Reaktionen und mittlere Reaktionszeit im Vigilanztest....	50
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der HLA-Subtypen.....	55

7.5. Abkürzungsverzeichnis

BRO	Bromocriptin
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
dPV	deutsche Parkinson-Vereinigung
D ₍₁₋₅₎ -Rezeptoren	Dopamin ₍₁₋₅₎ -Rezeptoren
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDS	excessive daytime sleepiness
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
et al.	et alii (und andere)
GABA	Gammaaminobuttersäure
h	Stunden
HLA	human leucocyte antigen
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IZVW	Interdisziplinäres Zentrum für Verkehrswissenschaften
L-Dopa	Levodopa
m	Mittelwert
MAO-B	Monoamin-Oxidase-B
mg	Milligramm
min	Minuten
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MSLT	Multipler Schlaf-Latenz-Test
n	Anzahl
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NREM	Non-REM
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
PCR	polymerase chain reaction
PER	Pergolid
PLM	periodic limb movements
PLMS	periodic limb movements in sleep

PPX	Pramipexol
PSG	Polysomnographie
RBD	REM behavior disorder
RDI	respiratory disturbance index
REM	rapid eye movement
ROP	Ropinirol
s	Standardabweichung
SE	sleep efficiency
sec	Sekunden
SOREM	Sleep-onset-REM
TIB	time in bed
TST	total sleep time
u.	und
UPDRS	Unified Parkinson´s disease rating scale
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HT ₂ -Rezeptoren	5-Hydroxytryptamin-2-Rezeptoren
%	Prozent

7.6. Publikationen

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

Rethfeldt M., Möller J. C., Körner Y., Stiasny K., Roth C., Cassel W., Krüger H. P., Oertel W. H.: Analysis of sleep and daytime sleepiness in PD patients with and without sudden onset of sleep under dopaminergic medication. *The Movement Disorder Society's 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 10. – 14. November 2002, Miami, USA.

7.7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen/Herren:

Alfke, Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Basler, Baum, Becker, Bertalanffy, Beyer, Bien, Bolm, Cetin, Christ, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Grzeschick, Gudermann, Hamer, Happle, Hasilik, Heeg, Hellinger, Höffken, Hörle, Hofmann, Jungclas, Kaluza, Kern, Klaus, Klenk, Klose, König, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühnert, Lammel, Lang, Lange, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Möller, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schneyer, Schnabel, Seitz, Schüffel, Schwarz, Sekundo, Seyberth, Sommer, Spenner, Steiniger, Suske, Vogelmeier, Voigt, Wagner H.-J., Wagner U., Weihe, Werner, Westermann, Wulf

7.8. Danksagung

Die Arbeit wurde unter Anleitung von Dr. Jens Carsten Möller angefertigt.

Ich danke Herrn Möller für die kompetente und engagierte Betreuung sowie für die intensive kritische Durchsicht und Diskussion des Manuskripts. Seine Zuversicht, Geduld, Zuverlässigkeit und freundschaftliche Unterstützung waren mir eine große Hilfe.

Mein Dank gilt zudem Prof. Dr. W. H. Oertel, der mir das Thema dieser Arbeit überlies und für die Rahmenbedingungen verantwortlich ist, unter denen ich die Arbeit erstellen konnte.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Ida Rissling aus der selben Arbeitsgruppe für die hilfreiche Zusammenarbeit, gegenseitige Unterstützung und die gemeinsame Zeit auch außerhalb der Klinik. Und ich danke Frau Yvonne Körner, die mit der Erstellung der Datenbank aus den 6620 beantworteten Fragebögen der deutschen Parkinson-Vereinigung die Rekrutierung der Patienten und das spezifische Matching ermöglicht hat.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter, welche den schnellen und reibungslosen Ablauf aller Untersuchungen für die Patienten sicher gestellt haben und dafür gesorgt haben, dass sich die Patienten während ihres Aufenthalts in der Klinik gut aufgehoben gefühlt haben. Besonders danke ich Frau Gisela Knecht, die sich um die Organisation der Polysomnographie, des MSLT, des Vigilanztests und der Fahrten zwischen dem Ortenberg und den Lahnbergen zuverlässig und engagiert gekümmert hat und mir stets freundlich zugewandt war. Frau Agata Czempka gilt mein Dank für die Durchführung des MSLT und des Vigilanztests. Für die autonome Testung (Schellongtest und Herzfrequenzvarianzanalyse) bedanke ich mich bei Frau Heike Rindock. Frau Andrea Kraft und Herrn Achim Gorski danke ich für die Typisierung der HLA-Gruppen.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich all die Zeit mit Geduld begleitet haben und mir mit Ratschlägen sowie Korrekturen geholfen haben.

7.9. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name, Vorname: Rethfeldt, Mira
Geburtsdatum, -ort: 27.06.1979, Erfurt

Schulbildung

09/86 – 07/88 Sportschule F. Noack, Erfurt
09/88 – 07/91 Russischschule A. Puschkin, Erfurt
09/91 – 07/98 Königin-Luise-Gymnasium, Erfurt
07/98 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

10/98 – 11/05 Studium der Humanmedizin
10/98 – 08/00 Philipps-Universität Marburg
09/00 – 06/01 Université de Poitiers (Frankreich)
10/01 – 09/04 Philipps-Universität Marburg
10/04 – 11/05 Technische Universität Dresden
09/00 Ärztliche Vorprüfung
08/02 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/04 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/05 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Medizinische Praktika

07/98 – 09/98 Krankenpflegepraktikum, Klinikum Erfurt
10/00 – 09/03 Famulaturen
Kardiologie, Universitätsklinikum Poitiers
Pneumologie, Universitätsklinikum Poitiers
Rheumatologie, Universitätsklinikum Poitiers
Neurologie, Universitätsklinikum Poitiers
Neurochirurgie, Belegarztpraxis, Marburg
Dermatologie, Universitätsklinikum Kiel

Praktisches Jahr

10/04 – 02/05	Innere Medizin , Universitätsspital Basel (Schweiz)
02/05 – 06/05	Neurologie , Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt
06/05 – 10/05	Chirurgie (Neurochirurgie und Notfallambulanz), Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt

Studienbegleitende

Tätigkeiten

03/99 – 03/00	Nacht- und Sonderwachen, Klinikum Erfurt
04/00 – 07/00	Studentische Hilfskraft in der Neuroanatomie, Philipps-Universität Marburg
07/01 – 10/01	Studentische Hilfskraft in der Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg

Ärztliche Tätigkeit

seit 03/06	Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Erfurt
------------	--

7.10. Ehrenwörtliche Erklärung

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

Auszüge der vorliegenden Arbeit wurden in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Movement Disorders“ veröffentlicht.

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

Erfurt, den 22.04.2006

Mira Rethfeldt