

Aus der Klinik für Neurologie  
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. R. Dodel  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Identifizierung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung mittels  
REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire**

**Inaugural-Dissertation**

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

**Markus Michael Schymalla**  
aus Ruda Slaska, Polen

Marburg, 2015

**Angenommen vom Fachbereich Medizin**

der Philipps-Universität Marburg

am: 30.06.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Jens Carsten Möller

Korreferent: Prof. Dr. Heinrich Becker

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Kapitel 1: Einleitung und Zielsetzung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Der Schlaf.....	7
1.1.1 Einführung.....	7
1.1.2 Neurobiologie des Schlafes.....	8
1.1.3 Störungen neurobiologischer Prozesse.....	10
1.2 REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	11
1.2.1 Einführung.....	11
1.2.2 Demographische Daten.....	12
1.2.3 Terminologie.....	12
1.2.4 Diagnose.....	14
1.2.5 Pharmakologisch imitierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	14
1.2.6 Folgen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	15
1.3 Diagnosefindung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	16
1.3.1 Übersicht.....	16
1.3.2 Vorteile eines Screenings.....	17
1.4 Zielsetzung.....	17
<b>Kapitel 2: Patienten und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 Rekrutierung.....	18
2.1.1 Durchführung.....	18
2.1.2 RBDSQ.....	19
2.1.3 Schlafanamnese.....	21
2.1.4 Video-Polysomnographie.....	21
2.2 Studienpopulation.....	23

2.3 Versuchsdesign.....	23
2.4 Ethikantrag.....	23
<b>Kapitel 3: Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Gesamtpopulation.....	24
3.1.1 Inkorrekte Fragebögen.....	24
3.1.2 Eigenschaften.....	25
3.1.3 Scoreverteilung.....	25
3.1.4 Frequenz der Antworten.....	26
3.1.4.1 Die fünf häufigsten Antworten im RBDSQ.....	26
3.1.5 Geschlechterverteilung.....	27
3.1.6 Telefoninterview.....	27
3.1.6.1 Schlafanamnese – pOSAS.....	28
3.2 pRBD-Fälle.....	29
3.3 non-pRBD-Fälle.....	29
3.3.1 Antwortfrequenz: pRBD vs. non-pRBD.....	30
3.4 Stationäres Screening.....	31
3.4.1 Eigenschaften.....	31
3.4.2 Übersicht des stationären Kollektivs.....	32
3.5 Ambulantes Screening.....	33
3.5.1 Eigenschaften.....	34
3.5.1.1 Scoreverteilung: stationär vs. ambulant.....	34
3.5.1.2 Antwortfrequenz: stationär vs. ambulant.....	35
3.6 Medikamente und Nebenerkrankungen.....	37
3.7 Video-Polysomnographie.....	38

<b>Kapitel 4: Diskussion</b> .....	<b>39</b>
4.1 Bewertung der Ergebnisse.....	39
4.1.1 Übersicht.....	39
4.1.2 Gesamtpopulation.....	39
4.1.3 Unausgefüllte Fragebögen.....	40
4.1.4 Vergleich: stationärer vs. ambulanter Bereich.....	40
4.1.5 Telefoninterview.....	41
4.1.6 Erreichte Scores.....	42
4.1.7 Frequenz der Antworten.....	42
4.1.8 pRBD-Fälle vs. Non-pRBD-Fälle.....	43
4.1.9 Medikamente der stationären Population.....	43
4.1.10 Erkrankungen der Gesamtpopulation.....	43
4.1.11 Video-Polysomnographie.....	44
4.1.12 Korrektur der Störfaktoren.....	45
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	46
4.2.1 Vergleich mit publizierten Daten zum RBDSQ.....	46
4.2.2 Erster Ansatz – Der RBDSQ zeigt die korrekte pRBD-Häufigkeit an.....	47
4.2.3 Zweiter Ansatz – Der RBDSQ zeigt eine falsche Prävalenzabschätzung.....	48
4.2.4 Verbesserung des Screenings – Algorithmusvorschlag.....	55
4.2.5 Schlussfolgerung .....	57
 <b>Kapitel 5: Zusammenfassung</b> .....	 <b>58</b>
5.1 Zusammenfassung.....	58
5.2 Summary.....	60
 <b>Literaturverzeichnis</b> .....	 <b>62</b>

<b>Anhang</b> .....	<b>67</b>
I Abkürzungsverzeichnis.....	67
II Screeningunterlagen.....	68
Abbildung 1: RBDSQ stationäres Screening.....	68
Abbildung 2: RBDSQ ambulantes Screening.....	69
Abbildung 3: Fragebogen Schlafanamnese.....	71
Abbildung 4: Deckblatt.....	72
Abbildung 5: Einverständniserklärung.....	73
Abbildung 6: Informationsblatt.....	74
Abbildung 7: Einverständniserklärung Kopie.....	75
Abbildung 8: Aufklärung.....	76
III Curriculum vitae.....	79
IV Verzeichnis meiner akademischen Lehrer.....	82
V Ehrenwörtliche Erklärung.....	83
VI Danksagung.....	84

## Kapitel 1 - Einleitung und Zielsetzung

### **1.1 Der Schlaf**

#### 1.1.1 Einführung

Der Schlaf ist eine Zustandsphase des menschlichen Bewusstseins, welche ein Gegenstück zum Wachzustand bildet. Er ist kein homogener Zustand, sondern ein Wechselspiel des REM-Schlafes und Non-REM-Schlafes. Objektivierend bei der Abgrenzung dieser drei Zustandsphasen ist das Vorhandensein oder Fehlen charakteristischer Frequenzen und deren Wiederholungsrhythmus. Es ist als Ausdruck neuronaler Potentialschwankungen mithilfe eines EEG verifizierbar. Dieses zeigt während des Schlafes unterschiedliche Aktivitäten, die als Wellen unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Morphologie abgeleitet werden können. Gemeinsamkeiten dieser dargestellten Wellen lassen eine Zuordnung zu vier Schlafstadien, N1 bis N3 sowie R, und dem Stadium des Wachzustandes W zu. Das Schlafstadium N1 zeigt sich durch niedrigamplitudige gemischtfrequente EEG-Aktivität sowie langsame Augenbewegungen. Im Stadium N2 zeigen sich als typische Merkmale K-Komplexe und Spindeln, im Stadium N3 langsame, hochamplitudige Deltawellen. Für das Stadium R ist ein niedrigamplitudiges, gemischtfrequentes EEG kennzeichnend. Ein gesunder Mensch beginnt seinen Schlaf im Wachzustand W. An Schlaftiefe gewinnend, durchläuft das Gehirn anschließend innerhalb von 30 Minuten die Stadien N1, N2 und letztlich N3, in dem es für eine Weile verbleibt. Im Durchschnitt sind dies 30-60 Minuten. Stadium N3 kennzeichnet den Tiefschlaf. Im Anschluss daran vollzieht sich ein abrupter Weg zurück über die Stadien N2 und N1 hin zum Stadium R. In diesem Stadium R verbleibt das Gehirn für ca. 30 Minuten. Der Buchstabe R steht hierbei abkürzend für den Begriff „rapid eye movement“, der damit charakterisierte Schlaf wird als REM-Schlaf bezeichnet. Ihm stehen die Stadien N1, N2 und N3 gegenüber, welche als Non-REM-Schlaf oder einfach nur NREM-Schlaf bezeichnet werden (Rechtschaffen et al., 1968). Die Abfolge aus Non-REM und der sich daran anschließenden REM-Phase ist definiert als ein

Schlafzyklus. Das Gehirn durchläuft innerhalb einer Nacht 3-5 solcher Schlafzyklen, die Zeit in der REM-Phase beträgt dabei bis zu einem Viertel des Gesamtschlafs. Beim Erwachen aus dem Stadium R heraus wird gehäuft von Träumen berichtet. Dies ist der Grund, weshalb diese REM-Phase als Traumphase oder Traumschlaf bezeichnet wird. Die Besonderheit des Traumschlafs liegt in charakteristischen Merkmalen:

den visuellen Traumbildern, einem desynchronisierten EEG, der Muskelatonie, einer autonomen Dysregulation und schnellen Augenbewegungen. Die autonome Dysregulation zeigt sich als generelle Zunahme des Sympathikus mit schnellerer Puls- und Atemfrequenz, einem Blutdruckanstieg und einer Poikilothermie. Während die Tiefschlafphasen im EEG abgeflachte Wellen aufweisen, ähneln die abgeleiteten desynchronisierten Wellen des REM-Schlafes elektroenzephalographisch dem Wachzustand. Das ZNS unterdrückt die Impulsweitergabe an die Muskulatur in diesem Zustand, weshalb im Bereich der quergestreiften Muskulatur eine Atonie vorliegt. Ausgenommen bleiben zumeist die Augenmuskeln, weshalb es in der REM-Schlafphase zu auffallend deutlichen, ruckartigen Augenbewegungen kommt. Vereinzelt können auch kleine Muskelpartien im Bereich der Ohren und Finger nicht atonisch sein, was sich mit kleinen Zuckungen bemerkbar macht (Diederich, 2007).

Ist nun die Atonie der quergestreiften Muskulatur nicht vorhanden und die Impulsweitergabe an die Muskulatur im gesamten Körper nicht blockiert, so kann es zur Umsetzung der visuellen Traum Inhalte mit aktiven Bewegungen in der Zustandsphase des REM-Schlafes kommen. Dieses Verhalten zeigt sich bei einer Erkrankung, die mit dem Begriff der REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder kurz RBD (engl. für REM-Sleep Behavior Disorder) beschrieben wird.

### 1.1.2 Neurobiologie des Schlafes

Der Wach-Schlaf-Rhythmus des menschlichen Körpers lässt sich in den Zustand der Wachheit, des Non-REM- und des REM-Schlafes unterteilen. In diesen Kreislauf sind Hirnregionen mit der Ausschüttung unterschiedlicher Neurotransmitter eingebunden. Aktuell wird zum



Verständnis dieses Kreislaufes ein Modell diskutiert, das die Zusammenhänge und Abhängigkeiten zwischen dem Zustand der Wachheit und des Schlafes eröffnen soll. Hierbei handelt es sich um ein zweigeteiltes Modell, welches aus dem Prozess C und dem Prozess S besteht (Borbély et al., 1999). Beide Prozesse interagieren miteinander. Ihre Effekte führen dazu, dass ein Mensch schläft oder wach ist. Als Prozess S wird hierbei ein Mediator gesehen, welcher über den normalen Tag hinweg akkumuliert. Er hat somit seinen niedrigsten Wert nach dem Erwachen und seinen höchsten Wert beim Einschlafen. Ein solcher Faktor könnte z.B. das freie Adenosin sein. In Analogie zum Bild einer Batterie ist der Körper aufgeladen, wenn Adenosin als ATP (Adenosintriphosphat) gebunden wird und jeder Zelle als Energielieferant zur Verfügung steht. Über den Tag hinweg verbraucht der Körper diese Reserve und über den Energie liefernden Prozess der Abspaltung des Adenosins akkumuliert das freie Adenosin im Körper. Dieses wirkt als inhibitorischer Modulator auf Neuronen, welche den Wachzustand des Körpers gewährleisten. Diese Neuronen gehören zu der Gruppe, welche für den Prozess C relevant sind. Sie sind für die circadiane Rhythmik des Schlaf-Wach-Zustands verantwortlich. Ein möglicher Ort ihres Vorkommens wird im suprachiasmatischen Nucleus (SCN) vermutet. Beeinflusst werden die SCN Neurone z.B. über retinale Neurone, die in Abhängigkeit der über die Augen wahrgenommenen Helligkeit, Mediatoren zum SCN hin freisetzen. Diese Informationen werden nun verarbeitet und an Hirnregionen wie den dorsomedialen Nucleus des Hypothalamus, den Locus coeruleus, die VLPO (ventrolaterales präoptisches Areal) und den lateralen Hypothalamus weitergegeben. Die in dieses zweiteilige Modell eingebundenen Hirnregionen interagieren über die Ausschüttung unterschiedlicher Neurotransmitter, wie z.B. GABA, Acetylcholin, Norepinephrin, Serotonin, Dopamin, Histamin, Orexin/Hypocretin und Melanin-concentrating hormone (España et al., 2011).

### 1.1.3 Störungen neurobiologischer Prozesse

Bei einigen Hirnregionen und Neurotransmittern konnte bereits gezeigt werden, dass sich Aktivitäts- und Konzentrationsänderungen auf die Biologie des Schlafes auswirken können. Im speziellen sind dies Auswirkungen auf die Kontrolle des REM-Schlafes. Das derzeitige Modell von Lu et al. beschreibt einen Wechsel zwischen GABAergen REM-off und REM-on Neuronen. Die genaue Lokalisation der REM-off Neurone wird zum einen im ventrolateralen periaquäduktalen grauen Tegmentum (vlPAG) und dem lateralen pontinen Tegmentum gesehen. Die REM-on Neurone haben ihren Sitz im sublaterodorsalen Nukleus und der Procoeruleus Region. Die REM-on Kerne des sublaterodorsalen Nukleus projizieren ihre Axone mit exzitatorischem Glutamat auf Interneurone im Vorderhorn des Rückenmarks. Diese Interneurone inhibieren wiederum mit Glycin und GABA die Motoneurone, welche die Skelettmuskeln innervieren. Somit ist sichergestellt, dass im Zustand der REM-Phase keine Signalweiterleitung an die Skelettmuskulatur weitergegeben wird. Eine Läsion des sublaterodorsalen Nukleus führt hingegen zur Aktivierung der Muskeln im REM-Schlaf. Dies zeigt sich bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Sobald die REM-off Neurone aktiviert werden, erfolgt ihrerseits die Ausschüttung von GABA an die REM-on Neurone, welche somit inhibiert werden. Umgekehrt können aktivierte REM-on Neurone ebenfalls über GABA die REM-off Neurone inhibieren. Man spricht hierbei von einem Flip-Flop-Mechanismus, der jeweils nur einen Zustand ohne ein intermediäres Stadium zulässt. REM-off Neurone werden ohne Rückkopplung durch Neurone aus den dorsalen Raphe-Kernen mit dem Transmitter Serotonin und mit noradrenergen Transmittern aus dem Locus coeruleus aktiviert (Lu, 2006). Wird nun die erste Region dieser Kaskade selbst inhibiert oder zerstört, hört am Ende der Kaskade die Inhibierung der Motoneurone auf. Auch ein Übergewicht auf Seiten aktivierender Transmitter, wie Norepinephrin und Serotonin, kann zur Aufhebung der Unterdrückung der Motoneurone führen. Folglich sind Bewegungen der Muskeln möglich. Diese Bewegungen zeigen sich in der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

## **1.2. REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

### **1.2.1 Einführung**

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Kennzeichnend für sie sind Bewegungen der Gliedmaßen während der Traumschlafphase bei gleichzeitig vorkommenden, häufig aktionsgeladenen und aggressiven, Traumgehalten (Schenck, 1986; Olson et al., 2000; Schenck, Mahowald, 2002). Diese Bewegungen können so kraftvoll sein, dass sie zu ernststen Verletzungen des Erkrankten als auch des Bettpartners führen können (Schenck et al., 1989; Gross, 1992; Dyken et al., 1995). Auch verbale Entäußerungen wie Lachen, Stöhnen, Sprechen oder Schreien gehören zu den Merkmalen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Die Beschreibung eines aggressiven Bewegungsmusters im Schlafzustand erfolgte im Tierversuch bereits 1968. Jouvett beobachtete Katzen, in welchen die periodische Muskelatonie durch extensive Koagulation der pontinen Formatio reticularis aufgehoben wurde. Diese Tiere zeigten daraufhin Phasen von „Halluzinationen“, in denen sie, trotz eines als Schlaf erkennbaren Zustandes, mit einem Gegner zu kämpfen schienen. Rund 20 Jahre später, 1986, beobachteten Schenck und Mahowald ein ähnliches Verhalten beim Menschen und beschrieben dies als „neue REM-Parasomnie“. Es war nicht die alleinige Beschreibung dieses Symptomenkomplexes, welche das Aufsehen der Wissenschaft erregte und großes Interesse auf die REM-Schlaf-Verhaltensstörung lenkte. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung erlangte zunehmend an Bedeutung, als Schenck et al. zeigen konnten, dass sich bei zahlreichen RBD-Patienten im zeitlichen Verlauf ein Parkinson-Syndrom entwickelte. Diese Beobachtung war bedeutend war, da diese Patientengruppe eine viel höhere Erkrankungsrate aufwies, als die bekannte Inzidenzrate der Gesamtbevölkerung (Schenck et al., 1996). Hiermit war die Bedeutung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Parkinson-Syndroms bzw. anderer  $\alpha$ -Synukleinopathien geboren. Das Auftreten einer RBD im Vorfeld eines sich entwickelnden Morbus Parkinson läßt sich auch anhand des Modells nach Braak erklären. Dieses besagt, dass Lewy-Körper nicht zeitgleich, sondern zeitlich

aufeinanderfolgend in unterschiedlichen Regionen des Gehirns, unter anderem in Kernen entstehen, die bei der Regulation des REM-Schlafes eine Rolle spielen, wie dem Locus coeruleus (Braak et al., 2004). Diese werden befallen, noch bevor beim Parkinson-Syndrom die Substantia nigra betroffen ist. Es erscheint daher wichtig, eine genauere Analyse aller Folgen der RBD und seiner Zusammenhänge durchzuführen.

### 1.2.2 Demographische Daten

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung betrifft vorrangig Männer mit einem Verhältnis von 9:1. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen 40 und 70 Jahren (Schenck et al., 1987; Olson et al., 2000). Die Prävalenz der REM-Schlaf-Verhaltensstörung wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf unter 0,5% geschätzt. Diese Schätzung ist jedoch ungenau und basiert auf einer Querschnittstudie, in welcher mit Hilfe des Sleep-Eval Systems in einem Telefoninterview mit 4972 Personen im Alter von 15-100 Jahren 25 Probandeninterviews als hoch wahrscheinlich für eine RBD angesehen wurden (Ohayon, 1997).

Eine weitere Studie, die „Mayo Clinic Study of Aging“, wies eine Prävalenz von 8,9% auf, welche mithilfe des Mayo-Sleep-Questionnaire erhoben wurde (Molano et al., 2009). In beiden beschriebenen Schätzungen sind Fragebögen verwendet worden, welche eine geringe Spezifität in Validierungsstudien aufwiesen oder es finden sich keine Angaben zu der Spezifität des Fragebogens hinsichtlich einer RBD.

### 1.2.3 Terminologie

In der Benennung der Sachverhalte im Zusammenhang mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigt sich eine uneinheitliche Verwendung der Terminologie. Diese äußert sich darin, dass der Begriff RBD gebraucht wird, auch wenn eine RBD nach der Classification of Sleep Disorders, ICSD, nicht vorliegt (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding

Manual, 2005). Liegt eine sicher diagnostizierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung vor, entscheidet das Vorkommen oder Fehlen einer zeitgleich vorhandenen neurologischen Erkrankung darüber, ob nun im ersten Fall von einer sekundären bzw. symptomatischen RBD gesprochen werden muss oder im zweiten Fall von einer idiopathischen RBD zu sprechen ist.

Das alleinige Vorkommen eines REM-Schlafes ohne typische Atonie für eine RBD, welches im EEG verifiziert werden kann, wird durch den Begriff der „RSWA“ (REM Sleep without atonia) beschrieben. Es ist gleich zu setzen mit den Begriffen der sub- oder präklinischen RBD, die in der Literatur Verwendung finden (Kimura et al., 1997; Pareja et al., 1996). Es zeigt sich hierbei im EMG ein erhöhter Muskeltonus zum Zeitpunkt des REM-Schlafes, wobei ein abnormes Verhalten weder in der Video-Polysomnographie noch in der Anamnese erhoben werden kann.

Eine andere Parasomnie ist das Ausleben der Träume ohne das gleichzeitige Fehlen der Atonie in der Polysomnographie. In der angelsächsischen Literatur wird dies als „dream enactment“

oder „dream enactment behavior“, kurz „DEB“, d.h. als Traumumsetzung (-verhalten) beschrieben. Wichtig ist die Abgrenzung zur RBD, da das „dream enactment“ in ähnlicher Ausprägung bei Erkrankungen, wie obstruktiven Schlafstörungen (Iranzo et al., 2005), psychiatrischen Erkrankungen und als Nebenwirkung zahlreicher Substanzen vorkommen kann (Schenck et al., 1989, 2002).

Ein Verdacht auf RBD, welcher sich aus der RBD typischen Anamnese ergibt, jedoch nicht in der Video-Polysomnographie bestätigt werden kann, hat keinen fest stehenden Begriff. Zur besseren Abgrenzung werden in der Literatur verschiedene Begrifflichkeiten gewählt. Gehäuft und auch in dieser Arbeit wird für den beschriebenen Sachverhalt der Begriff „clinically probable RBD“ oder „probable RBD“ [(klinisch) wahrscheinliches RBD], kurz „pRBD“, verwendet (e.g. Boot et al., 2012; Zibetti et al., 2010). Kann die Diagnose einer pRBD in der Video-Polysomnographie bestätigt werden, so sind die Diagnosekriterien für die RBD erfüllt, sodass in solchen Fällen fortan der allein stehende Begriff „RBD“ verwendet werden kann.

#### 1.2.4 Diagnose

Die Diagnose einer RBD kann nach der zweiten Auflage der ICSD gestellt werden, wenn nachfolgende Kriterien zutreffen:

1. Auftreten eines REM-Schlafes mit in der Polysomnographie bestätigter fehlender Atonie
2. Zugehörigkeit zu mindestens einer der folgenden zwei Symptomengruppen:
  - 2.1) Schlafbezogenes, verletzendes, potentiell verletzendes oder unruhiges Verhalten in der Anamnese (im Sinne eines Traumaerlebens)
  - 2.2) In der Video-Polysomnographie festgestelltes abnormales REM-Schlaf-Verhalten
3. Das Fehlen einer epileptiformen Aktivität im EEG während des REM-Schlafes, es sei denn es ist eine Unterscheidung zwischen der RBD und einer mit der RBD konkurrierenden Anfallserkrankung möglich.
4. Die Schlafstörung kann nicht besser durch eine andere Schlafstörung, neurologische oder sonstige Erkrankung oder Medikamentenwirkung erklärt werden.

#### 1.2.5 Pharmakologisch imitierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Medikamente scheinen den Kreislauf des Schlafzyklus dahingehend modulieren zu können, dass eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung ausgelöst oder nachgeahmt wird. Besondere Bedeutung kommt folgenden Wirkstoffklassen zu: Trizyklische Antidepressiva wie z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Clomipramin, Desipramin, Protryptilin, Trimipramin; Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram (Mayer 1999, Teman, 2009); Selektive Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Venlafaxin (Winkelmann, James 2004), Beta-Blocker (Kuriyama et al., 1994; Iranzo et al., 1999) und Mirtazapin (Onofrij et al., 2003).

### 1.2.6 Folgen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung scheint in ihrem Verlauf in Verbindung zu zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen zu stehen (Iranzo et al., 2006). Genauer betrachtet lassen sich diese Erkrankungen in die Gruppe der  $\alpha$ -Synucleinopathien eingrenzen. Dies ist ein Sammelbegriff für Erkrankungen mit einer gemeinsamen Pathohistologie. Als  $\alpha$ -Synucleinopathien werden eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen bezeichnet, in welchen es zur einen fehlerhaften Faltung eines als  $\alpha$ -Synuclein bezeichneten Proteins kommt, so dass dieses seine eigentliche Wirkung als Transportprotein nicht aufnehmen und ungünstigerweise nicht von der Zelle abgebaut werden kann. Es kommt zur Anhäufung des Proteins, was im Funktionsausfall der Zelle mündet. Verbindungen zwischen RBD und  $\alpha$ -Synucleinopathien sind für die Parkinson Krankheit (e.g. Comella et al., 1998), die Lewy-Körper Demenz (e.g. Boeve et al., 1998; Uchiyama, 1995) sowie die Multisystematrophie (e.g. Iranzo et al., 2005) bekannt. Es zeigen sich nicht nur höhere Prävalenzen der RBD in Gruppen der an den genannten  $\alpha$ -Synucleinopathien erkrankten Patienten, sondern es konnte auch im umgekehrten Sinne gezeigt werden, dass Patienten mit einer idiopathischen RBD im Laufe der Jahre in erhöhtem Maße zur Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen neigen. Patienten mit idiopathischer RBD konnten in 17,7 - 45% der Fälle innerhalb von 5 Jahren, 52,4% innerhalb von 10 Jahren und 80,8% innerhalb von 16 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung aufweisen (Schenk et al., 2013). Dies ist eine Erkenntnis, die der RBD als Vorstufe vieler Erkrankungen starke Beachtung schenken lässt.

Auch bei Tauopathien lassen sich ähnliche Verbindungen aufweisen (De Cock et al., 2007). Als Tauopathien werden Erkrankungen bezeichnet, in welchen es in den Zellen zu einer pathologischen Anhäufung eines Stützproteins, des sogenannten Tau-Proteins kommt. Es zeigt sich, dass die Entwicklung von Tauopathien bei der RBD seltener ist als die Entwicklung einer  $\alpha$ -Synucleinopathie.

Zudem zeigen sich in der Literatur Fälle gemeinsamen Vorkommens der RBD mit zahlreichen weiteren neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (Boeve et al., 2010). Inwiefern es sich hierbei um zufällige Koinzidenzen oder aber um ätiologisch zusammenhängende Erkrankungen handelt, muss indessen noch aufgearbeitet und bewertet werden.

### **1.3 Diagnosefindung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

#### 1.3.1 Übersicht

Genauere Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz der RBD existieren zum heutigen Zeitpunkt nicht. Dies hat vielerlei Ursachen. Die Symptome der RBD sind weitreichend und unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass sie von den Patienten evtl. bei seltener Wiederholung und leichter Ausprägung nicht wahrgenommen bzw. nicht als pathologisch empfunden werden mögen. Der Weg zum Arzt blieb somit nur Fällen vorbehalten, bei denen die Symptome der RBD zu Verletzungen führten oder einen erholsamen Schlaf verhinderten.

Der Herausforderung nach einer frühen und einfach durchzuführenden Diagnose begegnete man mit der Konzipierung von Fragebögen. Hierbei existiert zum einen der RBDSQ von Stiasny-Kolster et al. und die von Miyamoto et al. abgeänderte Variante des RBDSQ-J. Erstgenannter zeigt eine hohe Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 56 – 92% in Abhängigkeit des Kollektivs. Auch die von Miyamoto angewendete japanische Variante bestätigte im angewendeten Kollektiv die hohe Sensitivität (88,5% - 88,9%) und Spezifität (88,6% - 96,9%).

Als Standard in der Diagnose der RBD wird nach aktueller Leitlinie das Zustandekommen zweier Bedingungen gesehen: Ein Ausleben der Träume, welches sich durch Bewegungen, Sprechen oder Verletzungen im Schlaf zeigt und das Fehlen einer Muskelatonie in der Video-Polysomnographie (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual., 2005).



Mit der Video-Polysomnographie nimmt man ein Instrument der objektivierenden Entscheidungshilfe hinzu. Diese Hilfe erfährt ihre Grenzen jedoch in solchen Fällen, in denen die Symptome der RBD sich nicht in jeder Nacht manifestieren. Als Standard wird eine zweimalige Video-Polysomnographie in aufeinanderfolgenden Nächten angesehen. Dieser scheint eine einmalige Video-Polysomnographie in einer Nacht in der Detektionsrate gleichwertig gegenüberzustehen (Zhang et al., 2008).

### 1.3.2 Vorteile eines Screenings

Die Diagnose und Behandlung kann die Symptome der RBD kontrollieren (Trotti, 2010). Eine frühe Diagnose kann dem Patienten eine lange Leidenszeit ersparen und ihm einen Gewinn an Lebensqualität verschaffen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Ausprägung der Symptome in einigen beschriebenen Fällen zu bedrohlichen Verletzungen wie Brüchen und subduralen Hämatomen führen können, ist eine frühzeitige Diagnose umso wichtiger für den Patienten.

Zeigt sich die RBD in Zukunft sicher als Vorstufe anderer neurologischer Erkrankungen, wird die Bedeutung einer frühen Diagnosefindung umso weitreichender.

Auch wenn es momentan ein rein theoretisches Konstrukt darstellt, lässt sich der Gedanke nicht abweisen, dass eine frühe RBD-Diagnose in Zukunft helfen kann, Therapien zu untersuchen, die den Ausbruch neurodegenerativer Erkrankungen hinauszuzögern oder vollkommen unterdrücken können.

## 1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es aufzuzeigen, inwiefern der RBDSQ im stationären und ambulanten Bereich als Screening-Instrument eingesetzt werden kann, um ein Kollektiv mit einer pRBD zu identifizieren. Die Prävalenz der pRBD soll hiermit überprüft werden. Risikofaktoren und Einflüsse auf die pRBD sollen erfasst werden.

## **Kapitel 2 - Patienten und Methoden**

### **2.1 Rekrutierung**

Der RBDSQ wurde im stationären und ambulanten Bereich eingesetzt, um ein möglichst repräsentatives Kollektiv untersuchen zu können.

Für diese Probandengruppe mussten die nachfolgenden Studienkriterien erfüllt sein:

1. Das Alter der Probanden lag zwischen 50 und 75 Jahren.
2. Eine schriftliche Einverständniserklärung war unterschrieben.
3. Der Fragebogen wurde fehlerfrei und komplett ausgefüllt.

#### 2.1.1 Durchführung

Im ambulanten Bereich wurden hierzu Hausarztpraxen mit allgemeinmedizinischem und internistischem Schwerpunkt im Landkreis Marburg-Biedenkopf und Wetterau telefonisch kontaktiert und um eine Teilnahme am Screening angefragt. Sich dazu bereit erklärende Praxen erhielten daraufhin die Fragebögen, die im Wartebereich der Praxis auszulegen waren. Die Probanden waren auf den Fragebogen nicht mündlich aufmerksam zu machen, sondern es sollte lediglich ein leichter Zugriff auf den Fragebogen für die Patienten der Praxis gewährleistet werden. Ausgefüllte Bögen konnten jederzeit an die Neurologische Klinik zurückgesendet werden.

Das stationäre Screening erfolgte in der Klinik für Orthopädie, Kardiologie, Gynäkologie, Dermatologie und Viszeral-Thorax-Gefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg.

Im stationären Bereich wurden die Patienten/Patientinnen bzw. Besucher/Besucherinnen in den teilnehmenden Kliniken von der das Screening durchführenden Person auf die Möglichkeit einer Teilnahme an einer Befragung zum Schlafverhalten für Personen im Alter von 50 – 75 Jahren in einem kurzen Gespräch aufmerksam gemacht. Bei Interesse wurde diesen Probanden

der Fragebogen mit Erläuterung ausgehändigt. Die Probanden arbeiteten den Bogen eigenständig durch und beantworteten Fragen nach ihrem eigenen Ermessen. Bei nicht ausgefüllten Fragen wurden die Probanden, wenn möglich gebeten, die Beantwortung nachzuholen. Probanden, die zu Fragen ein fehlendes Verständnis äußerten, wurden gebeten, die Fragen so zu beantworten, wie sie persönlich aufgefasst und verstanden wurden. Damit sollte eine mögliche Beeinflussung unterbunden und gewährleistet werden, dass der Fragebogen als Screening-Instrument ohne ärztliche oder medizinische Hilfe angewendet werden kann.

Probanden mit einem Score von mindestens 5 Punkten im RBDSQ, d.h. einer pRBD, wurden nochmals in der Zeit von Juni 2009 bis Januar 2012 telefonisch kontaktiert. Hierbei wurde der RBDSQ erneut abgefragt. Zeigten die Probanden im telefonischen Gespräch Verständnisschwierigkeiten bezüglich der Fragen, wurden sie aufgefordert, ohne weitere Erklärung eigenständig eine Entscheidung zu fällen. Zudem wurde der Fragebogen „Schlafanamnese“ erhoben, welcher die Wahrscheinlichkeit einer RBD weiter eingrenzen oder das Vorliegen einer anderen Diagnose als Ursache eines auffälligen RBDSQ Scores aufzeigen sollte.

Probanden, die auch im telefonischen Gespräch ein positives Ergebnis zeigten, wurden gefragt, ob sie bereit seien, an einer Untersuchung im Schlaflabor teilzunehmen. Bei dieser stichprobenartigen Untersuchung wurde in zwei aufeinanderfolgenden Nächten eine Video-Polysomnographie durchgeführt.

### 2.1.2 RBDSQ

Der RBDSQ umfasst folgende Fragen:

Geschlecht

Alter

Q1: Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.

Q2: Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.

- Q3: Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.
- Q4: Mir ist bekannt, dass ich meine Arme und Beine im Schlaf bewege.
- Q5: Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.
- Q6: Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:
- Q6.1 laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen
- Q6.2 plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen/“Kämpfen“
- Q6.3 Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind, wie z.B winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett.
- Q6.4 um das Bett herum umgefallene Gegenstände, wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille
- Q7: Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.
- Q8: Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.
- Q9: Mein Schlaf ist häufiger gestört.
- Q10: Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns). Falls ja, welche?

*Zusätzlich im stationären Screening:*

Bitte geben Sie noch Ihre derzeitige Medikation an:

### 2.1.3 Schlafanamnese

Zur Einschätzung, ob ein pOSAS vorliegt, wurden die Probanden im Telefoninterview nach dem Vorhandensein folgender Merkmale gefragt:

- Schnarchen
- Tagesmüdigkeit
- Sekundenschlaf/Schlafattacken
- Morgendliche Kopfschmerzen

Lagen mindestens drei dieser Merkmale vor, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein solches Ergebnis als pOSAS gewertet. Die Festlegung dieses cut-off Wertes diente in dieser Studie einer besseren Einschätzung der Anamnese, durch z.B. nicht medizinisch geschultes Personal, und ist kein validiertes Instrument.

### 2.1.4 Video-Polysomnographie

Die Video-Polysomnographie setzt sich aus der Filmaufnahme des Patienten während des Schlafes mithilfe einer im Zimmer fest montierten Kamera und einer gleichzeitigen Messung von Herz-Kreislauf-Verhalten, Muskelaktivitäten sowie Herz- und Hirnströmen.

Dabei werden nachfolgende Messungen erhoben:

- Bewegung der Augenmuskulatur mit einer am Augenwinkel angebrachten Elektrode (EOG, Elektrookulografie). Sie dient zur Messung der Muskelaktivität zur Einteilung in die NREM- und REM-Phasen.
- Bewegungen der Bein- und Kinnmuskulatur mit angebrachten Elektroden am Musculus tibialis anterior und Musculus mentalis et submentalis (EMG, Elektromyogramm).

Hiermit lassen sich drei Werte berechnen: der Periodic-Limb-Movement-Index (PLM-Index), welcher die Anzahl periodischer Muskelbewegungen, während der Proband im Bett liegt, wiedergibt; der Periodic-Limb-Movement-in-Sleep-Index (PLMS-Index), der diese Muskelbewegungen nur in der Schlafzeit registriert sowie der PLMS-Arousal-Index, welcher das

Erwachen aufgrund der Muskelbewegungen wiedergibt. Ein PLMS-Index von  $<5/h$  ist als normwertig anzusehen.

- Hirnstrommessung mit am Schädel des Probanden angebrachten Elektroden (nach Kales und Rechtschaffen). Hierbei werden unterschiedliche Hirnströme gemessen, die eine Einteilung in Schlaf und Wachzustand sowie die einzelnen Schlafstadien NREM 1-4 und REM erlauben. Als Normwerte gelten hierbei NREM-Phase 1 und 2: 60 %, NREM-Phase 3 und 4: 20 %, REM-Phase: 20 % des Gesamtschlafes.

Über die Videoaufnahme und die Schlafzeitregistrierung lässt sich die Schlaffeffizienz berechnen, die als ein Anteil von normalerweise 85% Prozent des Verhältnisses von Schlafzeit zur im Bett verbrachten Zeit angibt.

Im Weiteren lässt das EEG die Registrierung des Arousal-Index zu, welcher das Erwachen für die Dauer von mindestens 3 Sekunden pro Schlafstunde wiedergibt. Geschieht dies weniger als zehnmal pro Stunde, ist dies als Normalbefund zu deuten.

- Atemmessung mithilfe eines Thorax und Abdomengurtes sowie Luftstromfühlern an den Nasenlöchern. Dies dient der Mitbeurteilung von sogenannten Hypopnoe- (Abnahme der Atemamplitude auf 50% des Normwertes) und Apnoephasen (Abnahme der Atemamplitude auf 10% des Normwertes für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden). Hierbei können die Hypopnoe- und Apnoe-Indices (Anzahl pro Schlafzeit) und als deren Summe der sogenannte RDI (Respiratory-Disturbance-Index) berechnet werden. Ein RDI von mindestens 5/h ist hierbei pathologisch und Zeichen eines Apnoe-Syndroms. Die aufgeführten Normwerte ergeben sich aus Möller et al. (2002).

## **2.2 Studienpopulation**

In die Studie eingeschlossen wurden männliche und weibliche Probanden im Alter von 50 bis einschließlich 75 Jahren, die sich bereit erklärten, den RBDSQ auszufüllen. Ausschlusskriterien waren Probanden mit einem von oben genanntem abweichendem Alter. Durchgeführt wurde die Befragung in der Klinik für Chirurgie, Orthopädie, Kardiologie, Gynäkologie, Dermatologie sowie in Hausarztpraxen.

## **2.3 Versuchsdesign**

Die Studie ist als Querschnittsstudie zur Prävalenzabschätzung und Erhebung von Risikofaktoren einer wahrscheinlichen RBD-Diagnose, mithilfe des REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire angelegt.

## **2.4 Ethikantrag**

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

## Kapitel 3 - Ergebnisse

### 3.1 Gesamtpopulation

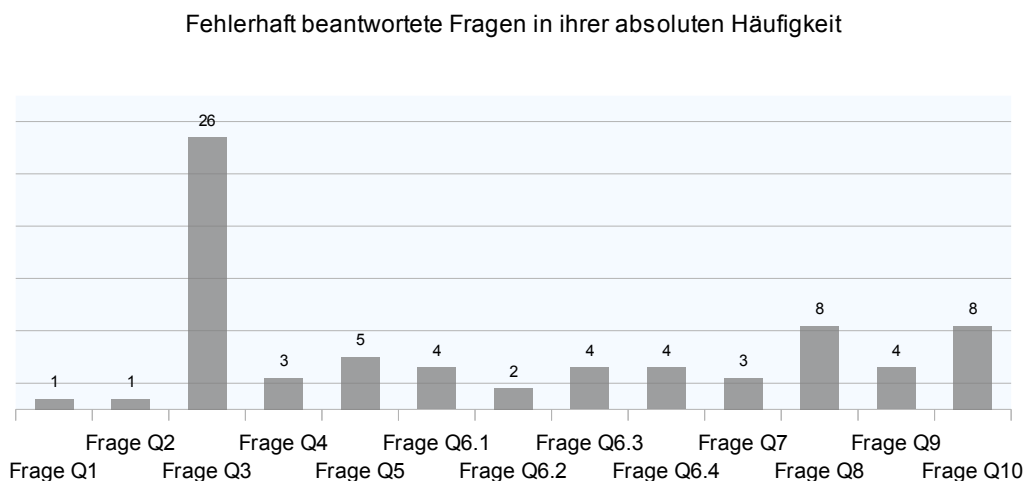
Am Screening nahmen 617 Probanden teil. Bei 66 Probanden wurde der Fragebogen inkorrekt ausgefüllt. Hierbei wurden nicht alle Fragen des Fragebogens mit einem Antwortkreuz markiert, beide Antwortmöglichkeiten markiert oder das Alter des Probanden war nicht zu erfassen.

Insgesamt belief sich die Anzahl der Fragebögen, welche in die Auswertung gelangten, auf 551. Der stationäre Anteil umfasste 436 Bögen und somit 79,1%. Der Anteil der Bögen aus dem ambulanten Bereich betrug 115 Bögen und somit 20,9%.

#### 3.1.1 Inkorrekte Fragebögen

Fragebögen, bei welchen nicht alle Fragen beantwortet oder eine Frage sowohl mit einem „Ja“ als auch einem „Nein“ beantwortet wurden, kamen nicht in die Auswertung. Dies traf auf 66 Fragebögen zu.

Dieses Vorgehen wird als „fehlerhaft beantwortet“ zusammengefasst (siehe Abbildung):





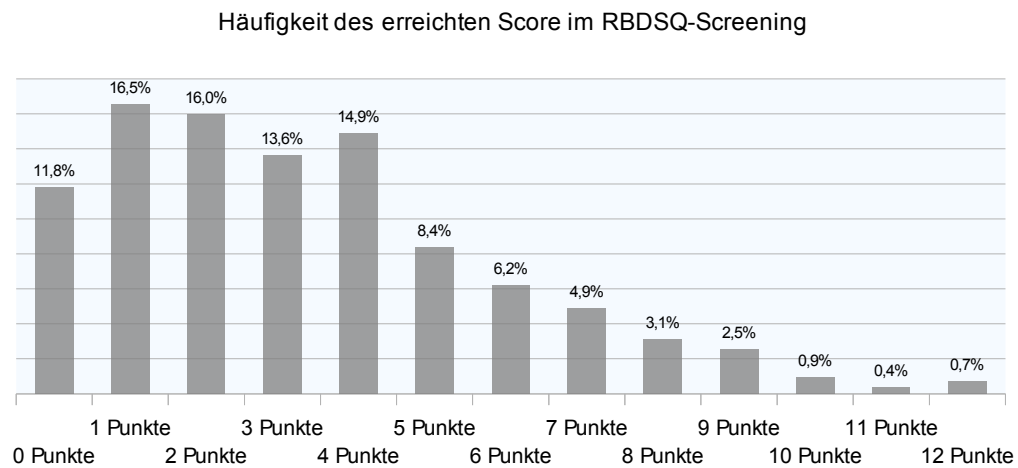
### 3.1.2 Eigenschaften

Der Anteil der Bögen männlicher Probanden betrug 259 und somit 47,1%. Der Anteil der weiblichen Probanden betrug 292 und somit 52,9%.

Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei  $63,04 \pm 7,34$  Jahren. Der Mittelwert des erreichten Score lag bei  $3,31 \pm 2,57$  Punkten. Eine pRBD im Sinne eines Score von fünf oder mehr Punkten wurde bei 149 der 551 Probanden beobachtet. Auf alle Teilnehmer berechnet, erreichten 27% der Probanden ein solches Ergebnis.

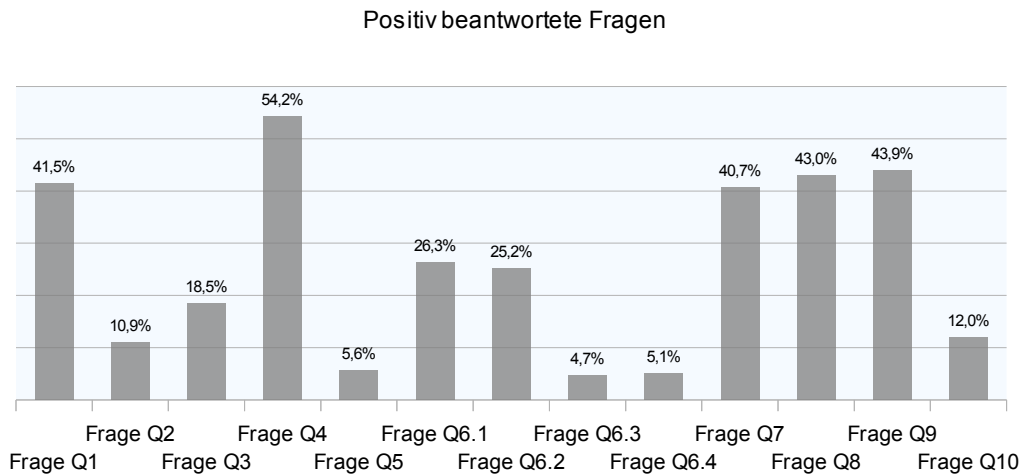
### 3.1.3 Scoreverteilung

Betrachtet man die Häufigkeiten der Scoregruppen, so zeigt sich nachfolgende prozentuale Verteilung:



### 3.1.4 Frequenz der Antworten

Bei Betrachtung der Häufigkeit mit „Ja“ beantworteter Fragen im RBDSQ zeigt sich nachfolgende Auflistung:



#### 3.1.4.1 Die fünf häufigsten Antworten im RBDSQ

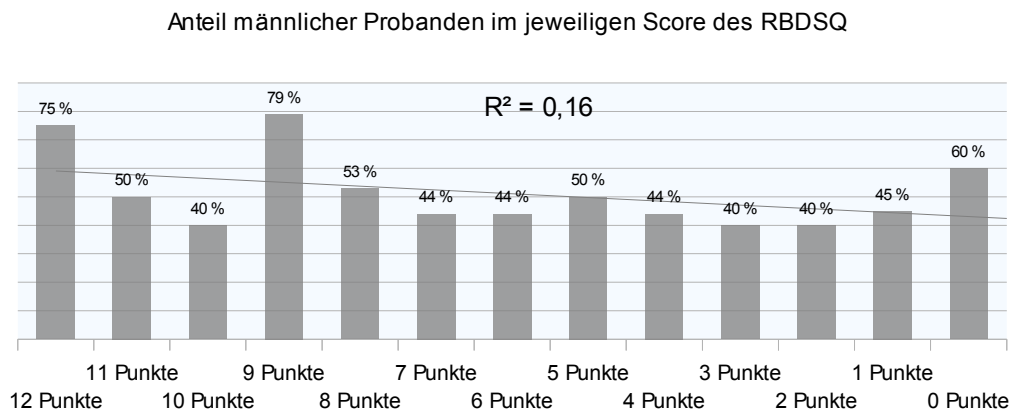
Die Antwortkonstellation „Ja“ bei Q1, Q4, Q7, Q8, Q9 erreichten 52 Probanden. Dies sind 9,43% aller 551 Probanden und 34,9% des pRBD-Kollektivs.

Die positive Beantwortung der Fragen Q6.2, Q7, und Q1 korrelieren am höchsten mit einer pRBD (siehe Tabelle).

Frage	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6.1	Q6.2	Q6.3	Q6.4	Q7	Q8	Q9	Q10
Korrelationskoeffizient	0,51	0,46	0,29	0,38	0,33	0,49	0,55	0,33	0,32	0,52	0,33	0,43	0,25

### 3.1.5 Geschlechterverteilung

Bei Betrachtung des prozentualen Anteils männlicher Probanden im Screening wurde folgende Auflistung ersichtlich. Ein Punktwert von 0 – 4 Punkten entspricht einem Normalbefund, ein Punktwert von 5 – 12 Punkten einer pRBD.

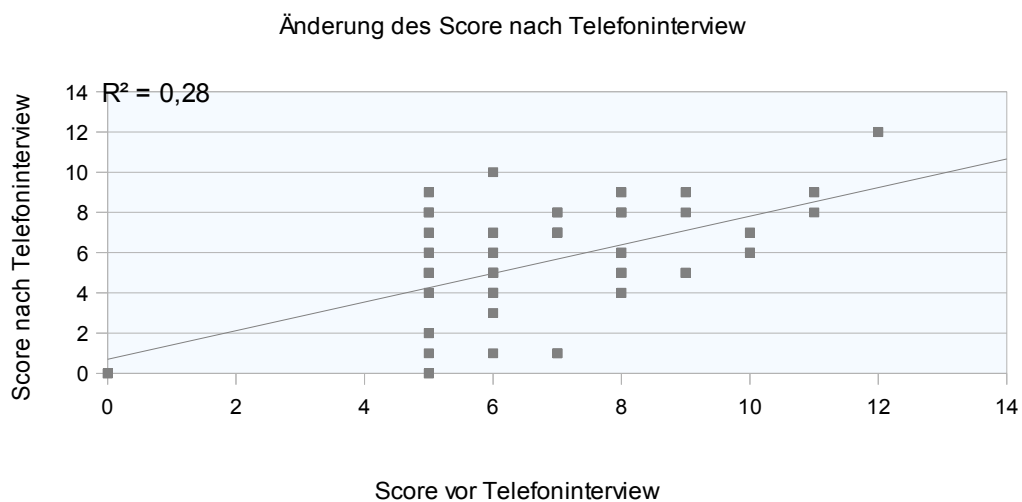


### 3.1.6 Telefoninterview

Es wurde versucht, alle stationären und ambulanten Probanden mit einer pRBD nochmals telefonisch zu kontaktieren. Dies war bei 37,6% der Probanden (n=56) möglich. Zehn Probanden wollten an einer erneuten Befragung nicht teilnehmen, zehn Probanden gaben keine oder eine falsche/unleserliche Telefonnummer an, zehn Probanden verweigerten eine telefonische Auskunft, vier Probanden waren zum Zeitpunkt des Telefoninterviews verstorben und 39 Probanden konnten nach zweimaligem Versuch nicht erreicht werden.

Nach Durchführung des Telefonates mit erneuter Beantwortung des RBDSQ zeigte sich ein Abfall des Scores auf unter fünf Punkte bei 17 der 56 erreichten Probanden. Somit hatten 28,6% der Probanden keinen Anhalt mehr für eine pRBD. Der Korrelationskoeffizient zwischen

RBDSQ Score vor und nach Telefoninterview beträgt 0,47. Stationäre Patienten (n=38) wechselten in 32% nach Wiederholung des RBDSQ in die non-pRBD-Gruppe, die Gruppe aus ambulanten Patienten plus stationären Besuchern (n=18) in 22% der Fälle.



### 3.1.6.1 Schlafanamnese - pOSAS

Mithilfe des Fragebogens Schlafanamnese wurde im Telefoninterview das Schlafverhalten der Probanden mit pRBD überprüft. Hierbei sollten Probanden mit einer Anamnese, die für ein mögliches OSAS spricht, nochmals eingegrenzt werden.

Unter den Probanden mit pRBD zeigten 8 Probanden eine Anamnese, die für ein mögliches OSAS spricht. Diese Fälle werden analog zur pRBD als pOSAS definiert.

Die Tabelle zeigt die pOSAS-Fälle in Bezug zum Score des RBDSQ

Score	Anzahl der pOSAS-Fälle
5	1
6	1
7	0
8	3
9	1
10	1
11	1
12	0

### **3.2 pRBD-Fälle**

In der initialen Auswertung erreichten 149 der 551 Bögen einen Score von fünf und mehr Punkten. Dies ergab eine Häufigkeit von 27%. Der durchschnittlich erreichte Score in dieser Gruppe beläuft sich auf  $6,74 \pm 1,76$  Punkte (Median = 6). 51% der 149 Probanden mit einem initial auffälligen Score waren männlich, 49% waren weiblich. Das durchschnittliche Alter der Probanden mit initialer pRBD lag bei  $62,96 \pm 7,31$  Jahren.

Der durchschnittlich erreichte Score innerhalb der Subpopulation männlicher Probanden mit initialer pRBD zeigte einen Wert von  $6,93 \pm 1,89$ . Der durchschnittliche Wert der weiblichen Probanden mit pRBD lag bei  $6,55 \pm 1,6$ .

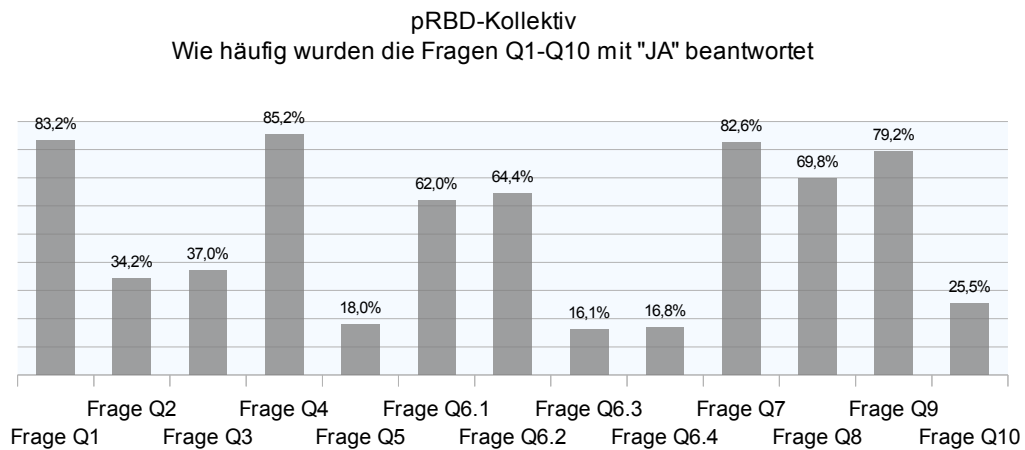
### **3.3 non-pRBD-Fälle**

Innerhalb der Subpopulation der Probanden mit einem Score von vier bis null Punkten im RBDSQ lag der durchschnittlich erreichte Score bei  $2,04 \pm 1,37$  Punkten (Median = 2). Der Anteil der männlichen Probanden entsprach 45,5%. Probanden mit unauffälligem Ergebnis

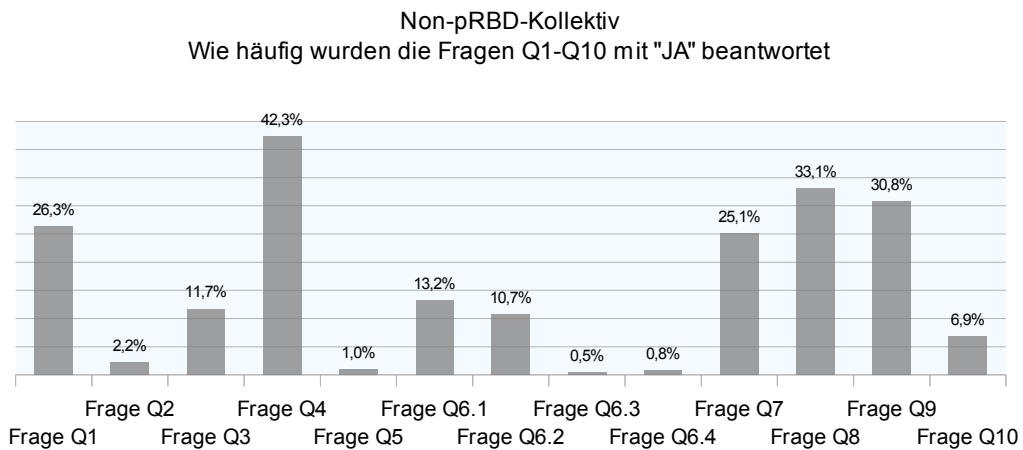
waren durchschnittlich  $63,07 \pm 7,37$  Jahre alt. Weibliche Probanden erreichten im Mittel  $2,16 \pm 1,32$  Punkte, männliche Probanden erreichten einen durchschnittlichen Wert von  $1,9 \pm 1,43$  Punkten.

### 3.3.1 Antwortfrequenz: pRBD vs. non-pRBD

Innerhalb der Probanden mit auffälligem Ergebnis wurden die Antworten mit der folgenden prozentualen Häufigkeit ausgewählt:



Innerhalb der Probanden mit unauffälligem Ergebnis wurden die Antworten mit der folgenden prozentualen Häufigkeit ausgewählt:



### 3.4 Stationäres Screening

Kontaktiert wurden 1323 Patienten. Davon nahmen 436 Patienten am Screening teil. Bei den übrigen 887 Patienten kam es aus folgenden Gründen nicht zur Teilnahme: 238 Patienten waren oberhalb des geforderten Alters, 255 Patienten waren unterhalb des geforderten Alters, 288 Probanden entschieden sich gegen eine Teilnahme, 28 Probanden verweigerten die schriftliche Einverständnis. Innerhalb der eingesammelten Bögen erfüllten 78 Bögen nicht die Studienkriterien (siehe 2.1).

Auf die kontaktierte Personenzahl von 1323 ergab dies einen Anteil von 32,9% bezüglich der in die Auswertung gelangten Bögen.

#### 3.4.1 Eigenschaften

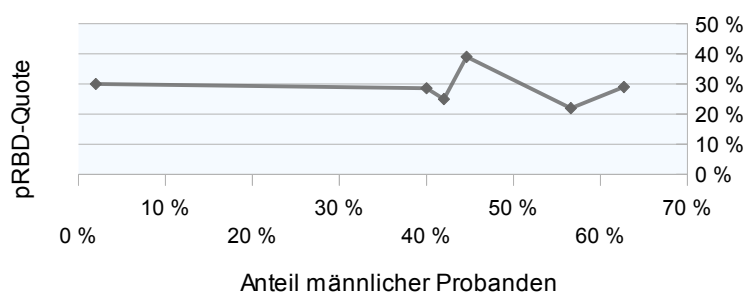
Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich folgendes Ergebnis: 45,9% der 436 stationären Probanden waren männlich, 54,1% waren weiblich. Die durchschnittliche Punktzahl lag bei 3,4

± 2,54 Punkten. Innerhalb der pRBD-Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Punktzahl von 6,71 ± 1,75 Punkten. Die durchschnittliche Punktzahl der non-pRBD-Fälle lag bei 2,11 ± 1,36. Die errechnete Prävalenz der pRBD im stationären Bereich beträgt 28,2%.

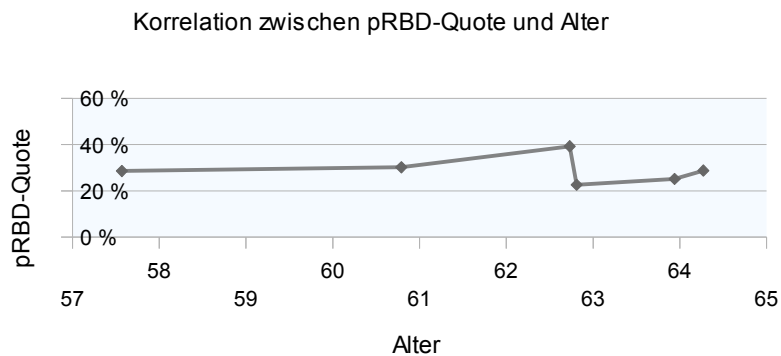
### 3.4.2 Übersicht des stationären Kollektivs

Die gescreente Population setzte sich aus Patienten der folgenden Kliniken zusammen: 118 Probanden aus der Station für Viszeral-Thorax-Gefäßchirurgie, 53 aus der Station für Kardiologie, 159 aus der Station für Orthopädie, 43 aus der Station für Gynäkologie, sowie 7 aus der Station für Dermatologie. 56 der Probanden waren Besucher. Die Häufigkeit der pRBD der einzelnen Kollektive lag bei 28,22% ± 6,49. Der durchschnittliche Anteil männlicher Probanden unterscheidet sich stark innerhalb der einzelnen Kliniken und liegt bei 41,32% ± 21,21. Eine Korrelation zwischen einem höheren Anteil männlicher Probanden oder höherem Alter und der pRBD-Prävalenz zeigt sich nicht.

Korrelation zwischen pRBD-Quote und Anteil männlicher Probanden







Zur detaillierten Aufstellung der einzelnen Kliniken siehe Tabelle:

Klinik	pRBD	Männlich	Weiblich	Score	Alter
VTG	28,8%	62,7%	37,3%	3,39 ± 2,65	64,27 ± 7,48
Kardiologie	22,6%	56,6%	43,3%	3,06 ± 1,85	62,81 ± 7,18
Orthopädie	25,2%	42,8%	57,2%	3,35 ± 2,63	63,94 ± 7,39
Gynäkologie	30,2%	2,3%	97,7%	3,47 ± 2,27	60,79 ± 7,35
Dermatologie	28,6%	28,6%	71,4%	2,86 ± 2,61	57,57 ± 3,82
Besucher	39,3%	44,6%	55,4%	3,93 ± 2,86	62,73 ± 6,96

### 3.5 Ambulantes Screening

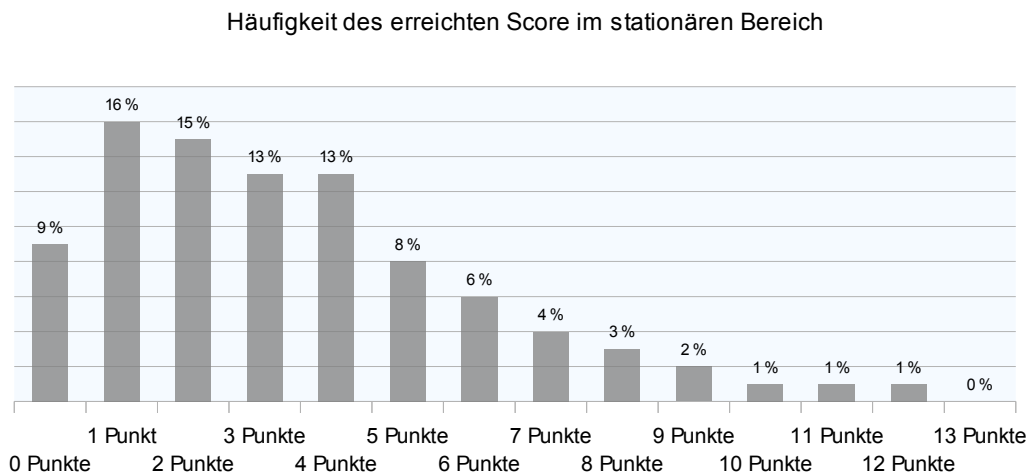
Kontaktiert wurden 64 Praxen. 20 Praxen erklärten sich bereit, die Bögen in den jeweiligen Wartezimmern auszulegen. Jede Praxis erhielt 50 Fragebögen. Insgesamt ergab sich eine Anzahl von 1000 Bögen. Nach einem Jahr wurden alle Praxen telefonisch kontaktiert und gebeten, alle ausgefüllten Bögen zurückzuschicken. Ein Rückfluss der Bögen ergab sich aus vier Praxen. In den Arztpraxen konnten alle Probanden teilnehmen, sofern sie sich im Alter zwischen 50 und 75 Jahren befanden. Hierbei konnten 115 Probanden rekrutiert werden.

### 3.5.1 Eigenschaften

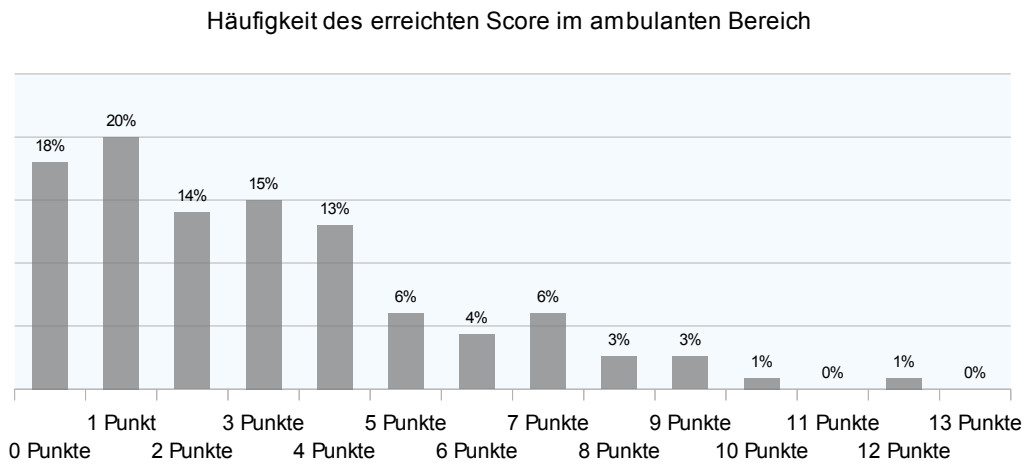
Das Probandenkollektiv des ambulanten Bereichs war zu 51,3% männlich und 48,7% weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei  $61,98 \pm 7,18$  Jahren. Im Durchschnitt wurde hierbei eine Gesamtpunktzahl von  $2,97 \pm 2,62$  Punkten erzielt. Der Mittelwert lag bei einem pRBD kompatiblen Ergebnis bei  $6,92 \pm 1,81$  Punkten. Der Mittelwert der unauffälligen Probandenergebnisse lag bei  $1,81 \pm 1,41$  Punkten. 26 ambulante Probanden hatten ein Ergebnis, welches für eine pRBD spricht. Dies ergab eine pRBD-Prävalenz im ambulanten Bereich von 22,6%.

#### 3.5.1.1 Scoreverteilung: stationär vs. ambulant

Im stationären Screening zeigte sich der erreichte Score in nachfolgender Häufigkeit (siehe Abbildung).

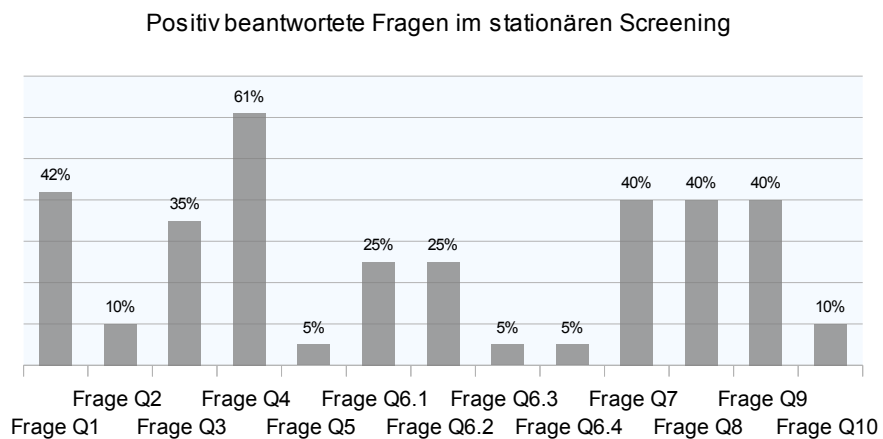


Im ambulanten Screening zeigte sich nachfolgende Häufigkeit der Punkteverteilung (siehe Abbildung).

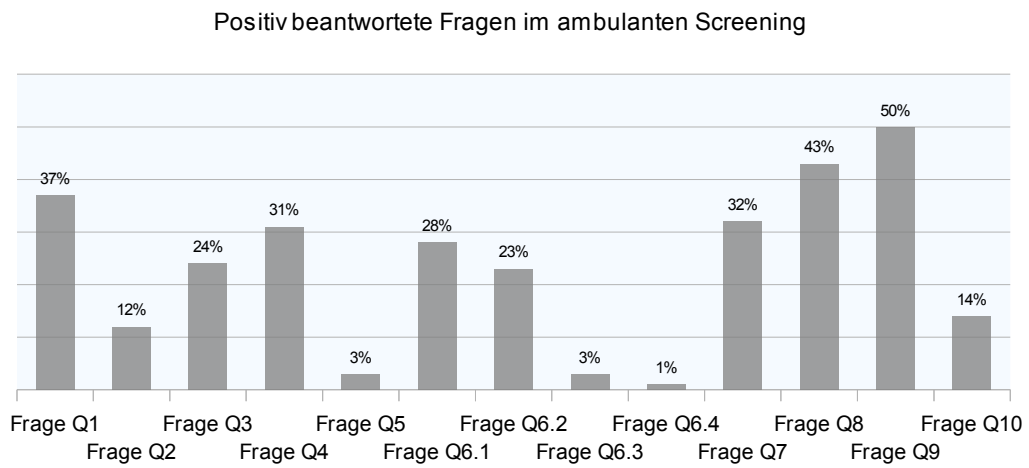


### 3.5.1.2 Antwortfrequenz: stationär vs. ambulant

In Bezug auf getätigte „Ja“-Antworten im Fragebogen ergaben sich im stationären Screening folgende Häufigkeiten:



Bei Betrachtung der Frequenz der gewählten Antworten des RBDSQ zeigt sich im ambulanten Bereich nachfolgendes Ergebnis (siehe Abbildung).



### 3.6 Medikamente und Nebenerkrankungen

In die Auswertung der Medikamente wurden alle 123 pRBD-Fälle des stationären Screenings aufgenommen. In die Auswertung der Nebenerkrankungen konnten 149 pRBD-Fälle des stationären und ambulanten Screenings aufgenommen werden.

Innerhalb der pRBD-Fälle zeigten sich nachfolgend genannte Medikamente und Nebenerkrankungen, welche im Verdacht stehen, das Ergebnis zu beeinflussen (siehe Tabelle):

	Ate	Bis	Met	Neb	Tram	L-Thy	Mirt	Clom	Prop	Carv	Cital	Fluox	Parox	Venla	RLS	Depr	C. Ins	Mya.G	Com.e	M.Pa	OSAS	
Atenolol				x																		
Bisoprolol	xxx x			x	x									x								
Metoprolol			xxx	x	xx										x(x)1	(x)1						
Nebivolol																						
Tramadol					xx																	
L-Thyrox						xxxx																
Mirtazapin															x							
Clomipramin			(x)3	x																(x)3		
Propranolol									x													
Carvedilol						xx						xxx										
Citalopram																x(x)2		(x)2				
Fluoxetin																x						
Paroxetin												X										
Venlafaxin																x						
RLS																x						
Depression																xxxxx xxxxx xxx						
Cerebraler Insult																	xxx					
Myasthenia gravis																						
Commotio cerebri																					x	
M. Parkinson																						xxx
OSAS																						xxx

Erläuterung: x = 1 Patient(x)1= Der Patient gab Metoprolol + Depression + Cerebraler Insult an; (x)2= Der Patient gab Citalopram + Depression + Myasthenia gravis an; (x)3= Der Patient gab Clomipramin + Metoprolol + Cerebraler Insult an

### 3.7 Video-Polysomnographie

Allen Probanden, die im Telefoninterview ein positives Ergebnis hinsichtlich einer pRBD hatten, wurde angeboten, an einer schlafmedizinischen Untersuchung mithilfe der Video-Polysomnographie teilzunehmen. 57% der Probanden stimmten einer solchen Untersuchung zu. Die übrigen Probanden lehnten eine Video-Polysomnographie ab, weil sie sich durch die vorhandenen Symptome nicht stark genug beeinträchtigt fühlten, ihnen der Untersuchungsaufwand zu groß war oder ein passender Termin nicht gefunden werden konnte. Stichprobenartig wurden 5 Probanden video-polysomnographisch untersucht. Die Angabe der Nebenerkrankungen, Medikamente oder die Schlafanamnese wurden im Vorfeld nicht berücksichtigt. Dabei ergab sich folgendes Ergebnis hinsichtlich einer Diagnosefindung:

Ergebnisse der Video-Polysomnographie:

Schlaflaborproband	RBDSQ-Score	Diagnose aus Video-Polysomnographie
Nr.1	5	1. Bestätigtes RBD 2. PLMD
Nr.2	9	1. OSAS
Nr.3	5	1. V.a. RLS 2. PLMD
Nr.4	9	1. Grenzwertiges RBD 2. V.a. M. Parkinson
Nr.5	8	1. Leicht erhöhter PLMS-Index 2. Insomnie

## **Kapitel 4 - Diskussion**

### **4.1 Bewertung der Ergebnisse**

#### 4.1.1 Übersicht

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine relativ seltene Parasomnie. Bisher geschätzte Prävalenzwerte liegen im Bereich von 0,5% - 8,9%. Diese Daten beruhen auf Interview-Ergebnissen. Eine Sicherheit für ihre Richtigkeit durch eine Überprüfung mittels Video-Polysomnographie existiert nicht. Ein umfassendes Screening mithilfe des RBDSQ zur Auffindung und Einschätzung der RBD-Prävalenz lag bei Abschluss der Arbeit nicht vor.

Das durchgeführte Screening in dieser Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2008 bis Oktober 2010 durchgeführt. Der Population gehörten alle Patienten und Besucher der gewählten Stationen des Universitätsklinikums Marburg an, sofern diese am Screening teilnehmen wollten und in die Altersgruppe von 50 bis 75 Jahren fielen. In gleicher Form konnten Patienten des ambulanten allgemeinmedizinischen Bereiches teilnehmen, sofern eine Erlaubnis des Praxisarztes zum Auslegen der Fragebögen in der jeweiligen Praxis vorlag. Teilgenommen haben 551 Probanden. Eine Auswertung der Daten ergab eine pRBD-Prävalenz in Abhängigkeit der ausgewerteten Population von 22% - 28% .

Die mit dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse weisen somit auf eine deutlich erhöhte pRBD-Prävalenz hin als die bisher bekannten Daten zur RBD. Die Ergebnisse des Screenings sollen zunächst im Einzelnen beurteilt werden. Ihre Interpretation erfolgt im anschließenden Teil.

#### 4.1.2 Gesamtpopulation

In der Studienpopulation lag ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vor. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch einen erhöhten Männeranteil, bei bekannt erhöhter Prävalenz der RBD in dieser Gruppe, konnte ausgeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter lag im bisher bekannten Erkrankungsalter und minimierte eine mögliche statistische Beeinflussung.

Die Höhe der pRBD-Prävalenz der Gesamtpopulation liegt im Bereich der Häufigkeit der stationären Population und oberhalb der pRBD-Prävalenz des ambulanten Bereichs. Dies ist auf die viermal so große Rekrutierungspopulation des stationären Screenings im Vergleich zur ambulanten Population, woraus sich die Gesamtpopulation ergibt, zurückzuführen.

#### 4.1.3 Unausgefüllte Fragebögen

Hinsichtlich der fehlerhaft ausgefüllten Bögen zeigt sich ein möglicher Schwachpunkt bei Frage Q3 des RBDSQ: „Die Traum inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein“. In vierzig Prozent der inkorrekt unausgefüllten RBDSQ-Bögen wurde diese Frage von den Probanden nicht oder nur fehlerhaft beantwortet. Im Hinblick auf die Frequenz einer positiven Antwort bei Q3 scheint eine Beeinflussung des Scores im RBDSQ durch diese Frage marginal zu sein. Acht Prozent der Probanden hatten einen Score von fünf Punkten. Unter diesen Probanden wurde in 17% der Fälle die Frage Q3 positiv beantwortet. Unter der Annahme des Falles, dass alle Probanden mit fünf Punkten die Frage Q3 falsch-positiv beantwortet hätten, würde die Änderung der pRBD-Prävalenz bei Korrektur aller positiven Antworten der Frage Q3 maximal zu einer Reduktion von 27% auf 25% führen.

#### 4.1.4 Vergleich stationärer vs. ambulanten Bereich

Bezüglich der Teilnahme im ambulanten Bereich zeigte sich, dass lediglich 4,6% der initial kontaktierten Praxen für die Rekrutierung der Probanden aufkamen. Unter Betrachtung des zeitlichen Aufwandes zeigt sich dennoch ein Vorteil für Studienzwecke hinsichtlich der Durchführung eines Screening im ambulanten Bereich. Über die Kontaktaufnahme zu 64 Praxen konnten 20% der Gesamtpopulation rekrutiert werden. Für die Rekrutierung der 436 stationären Probanden und somit 80% der Studienpopulation, waren 1323 Kontaktaufnahmen notwendig. Der zeitliche Aufwand ergibt, bei Berechnung von 15 Minuten für ein Gespräch mit den Verantwortlichen der Praxis und 1,5 Minuten für die Kontaktaufnahme mit einem



Probanden im stationären Bereich, einen Vorteil des Praxis-Screenings. Als Kontaktaufnahme ist dabei der Beginn des Gespräches bis zur Einwilligung zur Teilnahme zu verstehen. Im Falle der Praxen war eine erneute Kontaktierung der 20 teilnehmenden Praxen nötig. Diese wurde ebenfalls mit 15 Minuten berechnet.

Ambulanter Bereich - Im ambulanten Bereich zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Eine Beeinflussung des Confounders „männliche Probanden“ zugunsten einer erhöhten pRBD-Prävalenz scheint nicht gegeben. Der Altersdurchschnitt zeigt sich analog zur Gesamtpopulation. Männliche und weibliche Probanden weisen einen annähernd gleichen Durchschnittsscore auf: 3,36 Punkte bei männlichen vs. 3,25 Punkte bei weiblichen Probanden. Der absolute Unterschied der ambulanten pRBD-Häufigkeit zur Gesamtpopulation betrug ca. 5%.

Stationärer Bereich - Im stationären Bereich lag eine ausgeglichene Geschlechterverteilung vor. Der durchschnittlich erreichte Score war im Vergleich zum Score des ambulanten Bereiches erhöht. Somit ergab sich eine marginal erhöhte pRBD-Häufigkeit von 28%. Diese mag an einer Beeinflussung im Rahmen des stationären Settings gelegen haben. Bei erneuter telefonischer Befragung zeigte sich eine Änderung der Kollektivzuweisung von pRBD zu non-pRBD. Diese war häufiger als beim Telefoninterview der Probanden des ambulanten Screenings und der Gruppe der Besucher des stationären Screenings.

#### 4.1.5 Telefoninterview

Die wiederholte Durchführung des RBDSQ im Telefoninterview zeigte eine Tendenz zur Korrektur der Quote hin zu den Werten des ambulanten Bereiches. Ein möglicher Grund mag an den Umständen des Stations-Screenings liegen. Im Rahmen des Telefoninterviews äußerten sich Probanden zum Abfall ihres Scores gehäuft darüber, dass Ruhe- und Schlafbedingungen durch Mitpatienten, bevorstehende Eingriffe oder Unsicherheiten bezüglich des Krankheitsausganges gestört wurden.

Bei den stationären pRBD-Patienten kam es bei Wiederholung des RBDSQ zu einem Wechsel in die non-pRBD-Gruppe in 33%, während die pRBD-Gruppe aus stationären Besuchern und ambulanten Patienten in 22% der Fälle im Telefoninterview einen Wechsel in die non-pRBD-Gruppe zeigte. Insgesamt zeigt sich mit 72% eine relativ gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mithilfe des RBDSQ. Die Grundlage zur errechneten Retest-Reliabilität beinhaltet Probanden mit Medikamentenangabe und Erkrankungen, die eine Beeinflussung des Ergebnisses nicht ausschließen lässt. Somit scheint dieser Wert die tatsächliche Retest-Reliabilität zu unterschätzen.

#### 4.1.6 Erreichte Scores

Die erreichten Scores zeigen einen Anstieg der Frequenz von 0 auf 1 Punkt um absolute 5% mit tendenzieller Abnahme bis zur Punktzahl von 13 Punkten. Bei dem Anstieg der Punktzahl von 3 auf 4 Punkte zeigt sich eine Erhöhung bei der Frequenz der Probandenzahl um absolute 1,27%. Zum Höchstwert von 12 Punkten hin verzeichnet die tendenziell fallende Häufigkeitskurve einen erneuten Anstieg um absolute 0,37% (siehe 3.1.3). Eine Erklärung für den Sprung von 0 auf 1 Punkt lässt sich über eine mögliche niedrige Spezifität der Frage Q4 des RBDSQ erklären. Probanden mit einem Punkt entschieden sich hierbei zu 40% für die Frage Q4: „Mir ist bekannt, dass ich meine Arme und Beine im Schlaf bewege“ als Positivantwort. Der erhöhte Anteil der Probanden mit vier Punkten zeigt indessen die Annahme eines Ausreißers als mögliche Bewertung. Im Kollektiv der stationären Probanden zeigt sich bei drei und vier Punkten eine gleich hohe Frequenz von 13%.

#### 4.1.7 Frequenz der Antworten

Die Fragen Q1, Q4, Q7, Q8 und Q9 werden von neun Prozent der 551 Probanden positiv beantwortet. Dies unterstreicht den Verdacht, dass die Frageformulierungen in ihrem

Verständnis zu falsch-positiven Antworten führen könnten. Die möglichen Gründe für die häufigen Positivantworten dieser Fragen werden gesondert betrachtet.

#### 4.1.8 pRBD-Fälle vs. non-pRBD-Fälle

Die gesonderte Betrachtung der pRBD-Fälle zeigt im Vergleich zu den non-pRBD-Fällen einen erhöhten Männeranteil mit 55% zu 45,5%. Im durchschnittlichen Alter zeigt sich eine Übereinstimmung der beiden Kollektive. Der mediane Score von 6 im pRBD-Kollektiv impliziert einen Zusammenhang zu der hohen pRBD-Gesamtquote dieser Arbeit.

Die Auswertung des stationären Bereiches zeigte einen Anteil der Probanden mit 5 oder 6 Punkten von 45% gegenüber der Probandengruppe mit 7 bis 12 Punkten. Dies unterstützt die Annahme, dass falsch-positive Antworten zu einem knappen pRBD-Ergebnis beigetragen haben könnten.

Die Häufigkeit der gewählten Positivantworten zeigt den Trend zur Bejahung der Fragen Q1, Q4, Q7, Q8 und Q9.

#### 4.1.9 Medikamente der stationären Population

In 34% der stationären pRBD-Fälle zeigte sich eine simultane Einnahme von Medikamenten, welche im Verdacht stehen, eine pRBD beeinflussen zu können. Die Aussage des RBDSQ scheint durch diese Fälle in einer Abnahme der Posttest-Wahrscheinlichkeit des Questionnaires zu resultieren.

#### 4.1.10 Erkrankungen der Gesamtpopulation

In 27% der gesamten pRBD-Fälle zeigt sich eine mögliche Beeinflussung der pRBD-Quote durch Angabe einer Nebenerkrankung, welche in einer Relation zum Auftreten einer RBD zu stehen scheint oder das Schlafverhalten beeinflusst. Dies scheint in der untersuchten Population zu einer fälschlichen Erhöhung der pRBD-Häufigkeit zu führen.

#### 4.1.11 Video-Polysomnographie

Aus der Grundgesamtheit des Screenings mit 551 Probanden wurde bei allen 149 Probanden mit dem Ergebnis einer pRBD (N=149) ein zweimaliger telefonischer Kontaktierungsversuch durchgeführt, um in einem Telefoninterview den RBDSQ zu wiederholen. Bei 56 Patienten erfolgte dies. Nach der Wiederholung des RBDSQ blieben 39 Probanden in der pRBD-Gruppe. Von diesen Probanden waren 20 mit der Durchführung der Schlaflaboruntersuchung einverstanden. Beim erneuten Anruf zur Vereinbarung der Schlaflaboruntersuchungen konnte bei 9 Probanden ein geeigneter Termin gefunden werden. Davon sagten weitere 4 Probanden nachträglich die Untersuchung ab. Eine Schlaflaboruntersuchung wurde dementsprechend nur bei fünf Probanden durchgeführt. In einem der fünf Fälle konnte eine RBD nachgewiesen werden, ein weiterer Fall ergab ein Ergebnis, das grenzwertig mit einer RBD vereinbar war. Diese stichprobenartig durchgeführte Überprüfung der pRBD-Fälle mittels Video-Polysomnographie bekräftigte den Verdacht, dass der RBDSQ als Screening-Instrument zu falsch-positiven Werten im Sinne einer pRBD führte.

Darüber hinaus zeigten sich in der Video-Polysomnographie Erkrankungen, für die bereits in retrospektiven Analysen angenommen wurde, eine RBD imitieren zu können.

Insgesamt bekräftigt die stichprobenartig durchgeführte Video-Polysomnographie die Annahme, dass der RBDSQ zu falsch-positiven Ergebnissen führt, insofern beim Probanden eine auffällige Medikamenten-, Krankheits- oder Schlafanamnese vorliegt. In zwei von drei Fällen konnte eine Erkrankung, die den RBDSQ-Score zu beeinflussen scheint, diagnostiziert werden.

Die Durchführung des Goldstandards zur Überprüfung des Vorliegens einer RBD in fünf von 39 Probanden lässt keinerlei Aussage über Prävalenz der RBD oder den positiv prädiktiven Wert des RBDSQ zu.

#### 4.1.12 Korrektur der Störfaktoren

Eine Analyse des RBDSQ unter Berücksichtigung der angenommenen Störfaktoren und Einflussgrößen der Kranken-, Schlaf- und Medikamentenanamnese, Reliabilität des RBDSQ und Spezifität, ließe nachfolgende Korrektur zu (die so berechnete Prävalenz ist als Schätzung zu verstehen):

Von den 149 auffälligen Probanden ließen sich zunächst 66 mit dem Verdacht einer Beeinflussung durch die Medikamenten- und Krankheitsanamnese ausschließen. Weitere sieben Probanden zeigten im Interview einen Abfall des Scores auf unter 5 Punkte. Berechnete man nun aus den verbliebenen 76 Probanden die pRBD-Prävalenz, würde diese 13,8% betragen. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass ca. 45% der Probanden ein knappes Ergebnis mit einem Score von fünf oder sechs Punkten erzielten. Im Kollektiv der Probanden, die im Telefoninterview abgefragt werden konnten, hatten 55% der pRBD-Fälle einen solch knappen Score. Es zeigte sich, dass 45% dieser Probanden mit einem solchen Score nach dem Interview einen Wert von unter fünf Punkten und somit einen non-pRBD-Score erreichten. Eine auf der Annahme begründete Berechnung, dass 45% der pRBD-Fälle mit fünf und sechs Punkten falsch-positiv sind, würde zu einer Anzahl von 30 falsch-positiven Probanden beitragen. Die ausschließlich auf dieser Bereinigung berechnete pRBD-Prävalenz ergäbe einen Wert von 21,6%.

Die Arbeit von Stiasny-Kolster et al. (2007) konnte für den Cut-Off von 5 Punkten im Kollektiv der Probanden, welche eine ausgeschlossene RBD, jedoch eine neurologische Begleiterkrankung aufwiesen, eine Spezifität des RBDSQ von 56% aufzeigen. Im Kollektiv der Probanden ohne bekannte neurologische Begleiterkrankung konnte eine Spezifität von 92% errechnet werden. Je ähnlicher das Nebenerkrankungsprofil eines Screening-Kollektivs der Probandengruppe aus der Arbeit von Stiasny-Kolster et al. mit der Spezifität von 56% wird, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass gesunde Probanden einen RBDSQ-Score von 5 und mehr aufweisen. In der Arbeit von Stiasny-Kolster et al. hatten 44% der Probanden ohne bekannte RBD einen solchen Score von 5 und mehr. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit der positive prädiktive

Wert und nicht die Spezifität ausschlaggebend ist, muss dies als mögliche Fehlerquelle für die hohe pRBD-Quote dieser Arbeit mit berücksichtigt werden.

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse**

### 4.2.1 Vergleich mit publizierten Daten zum RBDSQ

Der RBDSQ wurde in einer deutschen und japanischen Version im Rahmen zweier Studien validiert.

In der Validierungsstudie von Stiasny-Kolster et. al wurden drei Probandengruppen untersucht: 54 Probanden mit einer gesicherten RBD, 160 mit einer ausgeschlossenen RBD (Kontrollgruppe 1) und 133 Probanden, bei denen zuvor über eine Krankheitsanamnese eine RBD ausgeschlossen werden konnte (Kontrollgruppe 2). Über die beiden Gruppen mit polysomnographisch bestätigter oder ausgeschlossener RBD-Erkrankung konnte eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 56% des RBDSQ ermittelt werden, was bedeutet, dass knapp jeder zweite Gesunde, ein positives Ergebnis im Sinne eines Scores von fünf und mehr Punkten erzielte. Die Berechnung in der Kontrollgruppe 2 zeigte eine Spezifität von 92%. Eine Sensitivität des RBDSQ wurde bezüglich dieser Kontrollgruppe nicht erwähnt. Bei einer bisher angenommenen Prävalenz der Erkrankung von ca. 0,5-8,9% sollte ein Fragebogen einen hohen Sensitivitätswert produzieren können, insbesondere dann, wenn die zuvor gesuchte Erkrankung anamnestisch schon ausgeschlossen wurde. Ein Ausschluss der Patienten mit RBD-Anamnese erfolgte im Gegensatz zur Arbeit von Stiasny-Kolster et al. in der vorliegenden Arbeit nicht. Dies eröffnet einen Erklärungsansatz, weshalb trotz der hohen Spezifität des RBDSQ im gesunden Kollektiv der Validierungsstudie in dieser Arbeit Prävalenzdaten oberhalb bisher publizierter Größen erreicht werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den RBDSQ als Screening-Instrument zu untersuchen. Im Hinblick auf die Aussagefähigkeit einer Screening-Maßnahme ist der positiv prädiktive Wert

von Bedeutung. Zur korrekten Berechnung des positiv prädiktiven Wertes ist die Prävalenz der Erkrankung notwendig. Diese ist jedoch nicht bekannt. Die Arbeit von Miyamoto et al. (2009) beschreibt positiv prädiktive Werte des RBDSQ-J, die bei 90,2 % liegen. In dieser japanischen Validierungsstudie wurde der RBDSQ übersetzt und an drei Gruppen untersucht: 52 Probanden mit video-polysomnographisch bestätigter RBD, 55 Probanden mit bestätigtem OSAS und video-polysomnographisch ausgeschlossener RBD (Kontrollgruppe 1) sowie 65 Probanden mit anamnestisch unwahrscheinlicher RBD (Kontrollgruppe 2). In der Kontrollgruppe 2 wurde keine Video-Polysomnographie durchgeführt. Dennoch wurde für diese Gruppe eine Sensitivität und eine Spezifität berechnet. Die Überprüfungsmethode zur diagnostischen Sicherung der RBD als Grundlage zur Berechnung genannter Werte ergab sich aus der Publikation nicht. Weiterhin muss unterstrichen werden, dass selbst eine hohe Sensitivität von z.B. 96% nicht mit der Annahme gleichzusetzen ist, dass unter der Zahl der Probanden mit positivem Ergebnis, also einem Score von 5 und mehr Punkten im RBDSQ, zu 96% eine RBD vorliegen mag. Das Vorliegen einer RBD und somit ein richtig positiver Befund ist abhängig von der wahren Prävalenz der Erkrankung. Das Ergebnis dieser Arbeit unterscheidet sich somit von den Validierungsstudien des RBDSQ, da ein anderer Parameter mit dem RBDSQ bestimmt wurde. Die vorliegende Arbeit bekräftigt insoweit die Ergebnisse der Arbeit von Stiasny-Kolster et. al., dass bei gesunden Probanden zu einem hohen Grad ein vermutlich falsch-positives Ergebnis erzielt wird.

#### 4.2.2 Erster Ansatz – Der RBDSQ zeigt die korrekte pRBD-Häufigkeit an

In einer kleinen Stichprobe zeigte sich in dieser Arbeit bei einem von fünf Probanden mit einem auffälligen Score im RBDSQ auch eine RBD in der Video-Polysomnographie. Bei einem weiteren Probanden konnte der V.a. RBD auch nach Video-Polysomnographie nicht ausgeschlossen werden. Bei einer RBD-Prävalenz von 0,5% müssten im Studienkollektiv dieser Arbeit 2-3 Probanden mit einer RBD anzunehmen sein. Mithilfe einer solchen Rechnung lässt sich die

Annahme postulieren, dass die Prävalenz der RBD über den bisher angenommenen minimalen 0,5% liegt. Die Schätzung der Prävalenz von 0,5% (wie auch der Prävalenz von 8,9%) entstammt einem Telefoninterview ohne weitere video-polysomnographische Überprüfung der Verdachtsdiagnose. Diese Arbeit weist eine RBD-Prävalenz auf, welche in ihrer Höhe um 13-28% von den bisherigen Schätzungen abweicht. Das Ziel nachfolgender Arbeiten wird sein, das pRBD-Kollektiv aus dem RBDSQ Screening einzugrenzen, um mithilfe einer Video-Polysomnographie eine exaktere Prävalenzabschätzung zu errechnen.

#### 4.2.3 Zweiter Ansatz – Der RBDSQ zeigt eine falsche Prävalenzabschätzung

Hierbei sollen zunächst inhaltliche Schwachstellen des RBDSQ aufgezeigt werden. Anschließend erfolgt die Beleuchtung der methodischen Defizite dieser Arbeit.

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist vermutlich eine seltene Erkrankung. Sofern angenommen wird, dass die Probanden erst beim Screening von einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung erfahren, muss gerade in solchen Fällen ein Fragebogen spezifisch sein, um keine falsch-positiven Antworten zu liefern.

Auffällig sind im RBDSQ die häufigen Positivnennungen bei den Fragen Q1, Q4, Q7, Q8 und Q9. Diese Fragen scheinen wenig exklusiv für eine RBD zu sein. Sie werden jeweils von ca. 40% der Probanden positiv beantwortet. Die positive Beantwortung aller fünf Fragen liegt bei ca. 9% (n=52) der Probanden. Innerhalb dieser Probandengruppe wurden Punktwerte von 5-12 Punkten erreicht. Unter diesen 52 Probanden wurden 16 mal Werte von fünf und sechs Punkten erreicht. Dieses Ergebnis lässt die Überlegung zu, dass die genannten Fragen Q1, Q4, Q7, Q8 und Q9 nicht im Sinne der eigentlichen Fragestellung verstanden werden und so für ein Screening ohne Interviewer ungeeignet sind.

Die erwähnten Fragen sollen nun näher beleuchtet werden, Erklärungen ergeben sich aus Erfahrungen im Rahmen des Screenings und des Telefoninterviews:



Frage Q1 – Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume: Diese Frage erreicht im RBD-Screening-Questionnaire in der Gesamtpopulation eine Positivnennung in 41,5%. Hierbei stellt sich die Frage, inwiefern ein Proband seine Träume als „lebhaft“ wahrnimmt. Ohne einen Vergleich zu der Intensität eines Traumes bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, bleibt der Begriff „lebhaft“ ein unscharfer Begriff, der von den Probanden des Screenings für die Beschreibung ihrer Träume reserviert worden scheint. Inwiefern diese lebhaften Träume von der Ausprägung einer RBD abhängen, lässt sich nicht feststellen. Auffällig bleibt die häufige positive Beantwortung dieser Frage. Zudem wird in dieser Frage durch die Wortwahl „teilweise“ eine Zeitspanne aufgeworfen, welche ebenfalls in ihrem Verständnis unterschiedliche Ausprägungen einnehmen kann.

Frage Q4 – Mir ist bekannt, dass ich meine Arme und Beine im Schlaf bewege: Bei dieser Frage zeigte sich im Screening, dass Probanden „normale“ Bewegungen des Körpers, Wälzen, Änderung der Schlafposition, bereits als die gefragte Bewegung der Arme und Beine missverstanden haben. Verdeutlicht wird dies durch die Tatsache, dass fast 55% der Probanden diese Frage positiv beantworteten. Das Missverständnis verstärkend ist das bekannte Phänomen des pränocturnen Zuckens der Gliedmaßen, das als physiologisch gilt. Auch diese Bewegungen konnten und, den Erfahrungen des Screenings nach zu urteilen, wurden von den Probanden fälschlicherweise als das gefragte Bewegungen der Arme und Beine verstanden. Das bei der RBD vorhandene Ausmaß dieser Bewegungen zeigt jedoch ein gezieltes Bewegen der einzelnen Gliedmaßen, welches nicht in der Einschlafphase, sondern zwischen den Tiefschlafphasen vorkommt.

Frage Q7 – Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde: Hierbei wurde evtl. das Wachwerden in zeitlichem Zusammenhang zu der Änderung der Schlafposition, im Sinne eines Wechsels der Schlafposition zum Fortsetzen des Schlafes, gesehen und in eine falsch-positive Beantwortung der Frage umgesetzt.

Q8 – Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern: Auch in dieser Frage zeigt sich eventuell die Schwierigkeit der unscharfen Formulierung der Zeitdauer des Wortes „meist“ sowie der Qualität des Wortes „gut“. Diese Frage hat ihre Berechtigung darin, dass sich die Symptome der RBD in der Traumphase manifestieren. Der Patient wird, abgeschreckt durch die Emotionalität des Traumes oder durch die starken Bewegungen, während des Traumes wach. Das Erinnern an den Traum ist somit fast immer möglich. Nicht gemeint ist hierbei, ob sich Probanden generell an ihre Träume erinnern können.

Frage Q9 – Mein Schlaf ist häufiger gestört: Diese Frage lässt prinzipiell alle vorstellbaren Schlafstörungen zu. Probanden äußerten gehäuft Einschlafstörungen. Gefordert wurde mit dieser Frage das Vorliegen eines gestörten Durchschlafens, trotz vorhandener Müdigkeit und fehlender Einschlafstörungen.

Die Annahme, dass die beschriebenen Fragen wenig spezifisch für eine RBD sind, wird durch die Ergebnisse der deutschen und japanischen Validierungsstudien des RBDSQ gestützt. In der Arbeit von Stiasny-Kolster et al. zeigten die genannten Fragen die niedrigste Spezifität (Q1: 47,1%, Q4: 57,4%, Q7: 49,3%, Q8: 42,2%, Q9: 23,9%; die durchschnittliche Spezifität der übrigen Fragen lag bei 73,7%). In der Arbeit von Miyamoto et al. zeigte sich in der Gruppe der gesunden Kontrollgruppe „Healthy subjects“ mit Ausnahme der Frage Q9 eine ähnlich niedrige Spezifität (Q1:52.3% Q4:61.5%, Q7: 64.6%, Q8: 47.7%; die durchschnittliche Spezifität der übrigen Fragen lag bei 87,1%).

Unter zusätzlicher Betrachtung des Aspektes der größten Ergebnisgruppe mit dem knappen Score von fünf und sechs (immerhin 45% des pRBD-Anteils), kann der Verdacht einer zu hohen falsch-positiven Nennung verstärkt werden. Es zeigt sich, dass 45% der 149 pRBD-Probanden einen solchen knappen Score erreichten. Gleichzeitig zeigten die genannten fünf Fragen eine relativ hohe positive Beantwortungsfrequenz. Eine Erhöhung des Cut-Off-Wertes für eine pRBD auf 8 Punkte würde eine Prävalenz (ohne zusätzliche Berücksichtigung der Beeinflussungen durch Schlaf-, Krankheits- und Medikamentenanamnese) der pRBD auf 15% senken, jedoch

zeigte die Video-Polysomnographie bei einem Probanden mit 5 Punkten bereits eine RBD und bei 2 Probanden mit 8 und 9 Punkten keine. Vielmehr als die Änderung des Cut-Off-Wertes ist somit ein kurzes Interview zur Behebung von Verständnisproblemen der Formulierungen notwendig, um die Rate falsch-positiver Nennungen dieser Fragen zu senken.

Diesbezüglich zeigte Fukuda et al. (1993), dass durch Änderungen in der Formulierungen von Fragen hinsichtlich einer Schlaflähmung die Prävalenzergebnisse in einer absoluten Höhe von fast 15% variieren können.

In der Arbeit von Nielson et al. (2009) konnte mithilfe eines Screening-Fragebogens gezeigt werden, dass ein „dream enactment“, das Ausführen von motorischen oder akustischen Aktivitäten im Schlaf, wie es in einer starken Ausprägung bei der RBD vorkommt, in einer heterogenen Population junger Erwachsener ohne Filterung nach neurologischen oder sonstigen Nebenerkrankungen, in 36 bis 98% beschrieben wird. Auch hierbei zeigte sich die unterschiedliche Prävalenzhöhe durch geänderte Formulierungen der Fragen, was die Wichtigkeit einer präzisen Fragestellung unterstreicht.

Die Formulierung der Fragen Q1, Q4 und Q7 hat möglicherweise zu einer Fehlinterpretation im Sinne eines „dream enactment“ geführt.

Ein letzter Punkt in Bezug auf die geringe Spezifität der genannten Fragen ist, inwiefern ein gestörtes Schlafverhalten im Sinne eines fehlenden Durchschlafens auch bei anderen, nicht neurologischen Erkrankungen vorliegt. Untersuchungen zum allgemeinen Schlafverhalten und Schlafstörungen zeigten 2011, dass bis zu 30% der Probanden über einen nicht erholsamen Schlaf klagten (Senthilvel et al., 2011).

Ein weiterer wichtiger Punkt, welcher die RBD-Prävalenz im RBDSQ überschätzen lässt, muss in der Medikamenteneinnahme der Probanden gesehen werden. Obwohl die genaue Pathophysiologie der RBD nicht ganz geklärt ist, scheinen einige Medikamente eine RBD oder RBD-ähnliche Symptome auszulösen und so zu einer pRBD im RBDSQ führen zu können.

Auch das simultane Vorhandensein von z.B. neurologischen Nebenerkrankungen könnte zur Überschätzung der Prävalenz geführt haben. Dies zeigte sich bereits in der geringen Spezifität des RBDSQ von 56% in der Arbeit von Stiasny-Kolster et al. im Kollektiv der Probanden mit neurologischen Erkrankungen. Die Symptome eines Probanden wurden in der vorliegenden Arbeit mittels RBDSQ als pRBD eingeordnet und anschließend in der Video-Polysomnographie als RLS diagnostiziert.

Neben neurologischen Erkrankungen, die z.B. in ihren Symptomen Merkmale der Fragen des RBDSQ aufzeigen und so zu einer vermehrten Rate falsch-positiver Antworten führen könnten, weisen auch primär nicht-neurologische Schlafstörungen Symptome auf, welche den Symptomen der RBD ähneln. Iranzo und Santamaria konnten 2005 in ihrer Arbeit belegen, dass sich bei 16 Probanden mit einem anamnestischen Verdacht auf eine RBD, die Erkrankung video-polysomnographisch nicht bestätigte. Bei diesen Probanden zeigte sich ein OSAS und die vermeintlichen RBD-Symptome der Probanden stellten sich video-polysomnographisch als „dream enactment“ in den Apnoephasen des Schlafs heraus.

Somit muss die Annahme erlaubt sein, dass bei den Ergebnissen des RBDSQ unter den initialen pRBD-Probanden ein Anteil unerkannter OSAS-Patienten zu verzeichnen ist und somit ebenfalls die Höhe der RBD-Prävalenz fälschlicherweise erhöht.

Methodische Defizite - Neben den genannten inhaltlichen Kritikpunkten des RBDSQ bleibt die Aussagekraft eines Screenings mittels RBDSQ, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde, aufgrund der methodischen Schwachstellen eingeschränkt.

Der RBDSQ und abgewandelte Varianten werden in der Literatur als gute Utensilien zur Eingrenzung einer RBD angesehen. Mit dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwiefern sich der RBDSQ auch als primäres Screening-Instrument eignet, die Verdachtsdiagnose einer RBD zu stellen. Aufgrund der Ergebnisse der Validierungsstudie des RBDSQ von Stiasny-Kolster et al. mit einer Spezifität von bis zu 92% bei Probanden ohne neurologische Begleiterkrankungen

und bisher angenommenen, niedrigen Prävalenzdaten der RBD waren für den Nachweis von 50 RBD-Fällen ca. 10000 Probanden geschätzt worden. In der vorliegenden Arbeit zeigten deutlich mehr Probanden einen Score im RBDSQ, welcher als RBD-Verdachtsfall (pRBD) bewertet wurde. Bei 551 Screening-Teilnehmern wurden bereits 149 Probanden mit einer pRBD ermittelt. Diese Zahl übersteigt selbst bisher geschätzte Maximalwerte der RBD-Prävalenz deutlich. Daher wurde die Rekrutierung weiterer Studienteilnehmer vor Erreichen der 10000 Probanden beendet. Die weitere Eingrenzung des Kollektivs mittels Wiederholung des RBDSQ in einem Telefoninterview zeigte, dass das Ergebnis einer pRBD in 77% der Fälle bestehen bleibt. Eine Wiederholung des RBDSQ erbringt scheinbar keinen ausreichenden Vorteil, um das Kollektiv einzugrenzen. Die Überprüfung aller pRBD-Fälle sowie die Überprüfung einer Kontrollgruppe der non-pRBD Fälle mittels Video-Polysomnographie bedeutet einen großen zeitlichen Aufwand. Die Akzeptanz dieser Untersuchung war seitens der Probanden mit einer pRBD gering.

Die Qualität eines diagnostischen Instrumentes wie dem RBDSQ muss die Qualitätskriterien der Validität und Reliabilität erfüllen.

Die Frage nach der Validität des RBDSQ als Screening-Tool konnte mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Um Aussagen über die Häufigkeit einer RBD in der Bevölkerungsgruppe der 50- bis 75-jährigen mit oder ohne RBDSQ treffen zu können, bleibt die Video-Polysomnographie als Goldstandard nötig. Diese wurde in einer Stichprobe eines Subkollektivs durchgeführt. Das Subkollektiv bestand aus Probanden mit pRBD, bei welchen sich das Ergebnis einer pRBD auch im Telefoninterview nochmals bestätigte. Die Stichprobe war nicht repräsentativ für die 149 pRBD-Fälle. Es handelte sich um eine sehr kleine Probandengruppe. Probanden ohne Ergebnis einer pRBD wurden nicht im Telefoninterview berücksichtigt und waren somit nicht Teil des Subkollektivs. Des Weiteren bestand ein möglicher Bias, da die Entscheidung zu einer Video-Polysomnographie vom Probanden getroffen wurde. So bleibt nicht auszuschließen, dass sich in

dem sehr kleinen Kollektiv Probanden mit hohem Leidensdruck, starker Symptomausprägung oder bisher nicht abgeklärten Symptomen für eine Schlaflaboruntersuchung entschieden.

Um eine Aussage über die Validität des RBDSQ treffen zu können, wäre eine größere Probandengruppe zur Verifizierung der Ergebnisse des RBDSQ mithilfe der Video-Polysomnographie nötig gewesen. Auch wäre es wünschenswert gewesen, eine Kontrollgruppe der Probanden ohne pRBD-Score mittels Telefoninterview und Schlaflabor zu untersuchen.

Leider ist bei Studien, die eine Schlaflaboruntersuchung beinhalten, die Untersuchung von gesunden Kontrollen nur schwer umsetzbar, was sich bereits an der geringen Bereitschaft der

Probanden mit einer pRBD, an einer solchen Untersuchung teilzunehmen, ablesen lässt. Es

bleibt somit unklar, inwiefern es mithilfe des RBDSQ als Screening-Utensil möglich ist, die Prävalenz einer möglichen RBD (pRBD) oder tatsächlichen RBD mit hoher Wahrscheinlichkeit

zu diagnostizieren, da das Fehlen der Video-Polysomnographie als Goldstandard eine solche Aussage nicht zulässt. Neben dem nicht erfüllten Kriterium der Validität zeigte die vorliegende

Arbeit in Bezug auf die Reliabilität Einschränkungen. Die Wiederholung des RBDSQ im Telefoninterview diente dem Ausschluss vermeintlicher falsch-positiver pRBD-Fälle. Eine

Wiederholung des RBDSQ erfolgte daher bei non-pRBD-Fällen nicht. Des Weiteren hat bei nur 37,6 % der pRBD-Fälle ein Telefoninterview stattgefunden. Somit kann auch dieses

Qualitätskriterium eines Screening-Instrumentes nicht hinreichend beurteilt werden. Die vorliegende Arbeit lässt somit nur eingeschränkt eine Aussage zu, inwiefern es möglich ist,

mithilfe des RBDSQ eine RBD aufzudecken. Jedoch bildet sie erstmalig die praktische Umsetzung und Anwendbarkeit, Akzeptanz und die Ergebnisse eines Screenings mithilfe des

RBDSQ ab. Es ist anzunehmen, dass der RBDSQ einen hohen Anteil falsch-positiver RBD-Fälle liefert, wengleich auch Fälle mit RBD aufgedeckt werden können.

Eine exaktere Bewertung der Qualität der erreichten pRBD-Prävalenz ist auf Basis dieser durchgeführten Arbeit nicht zulässig.

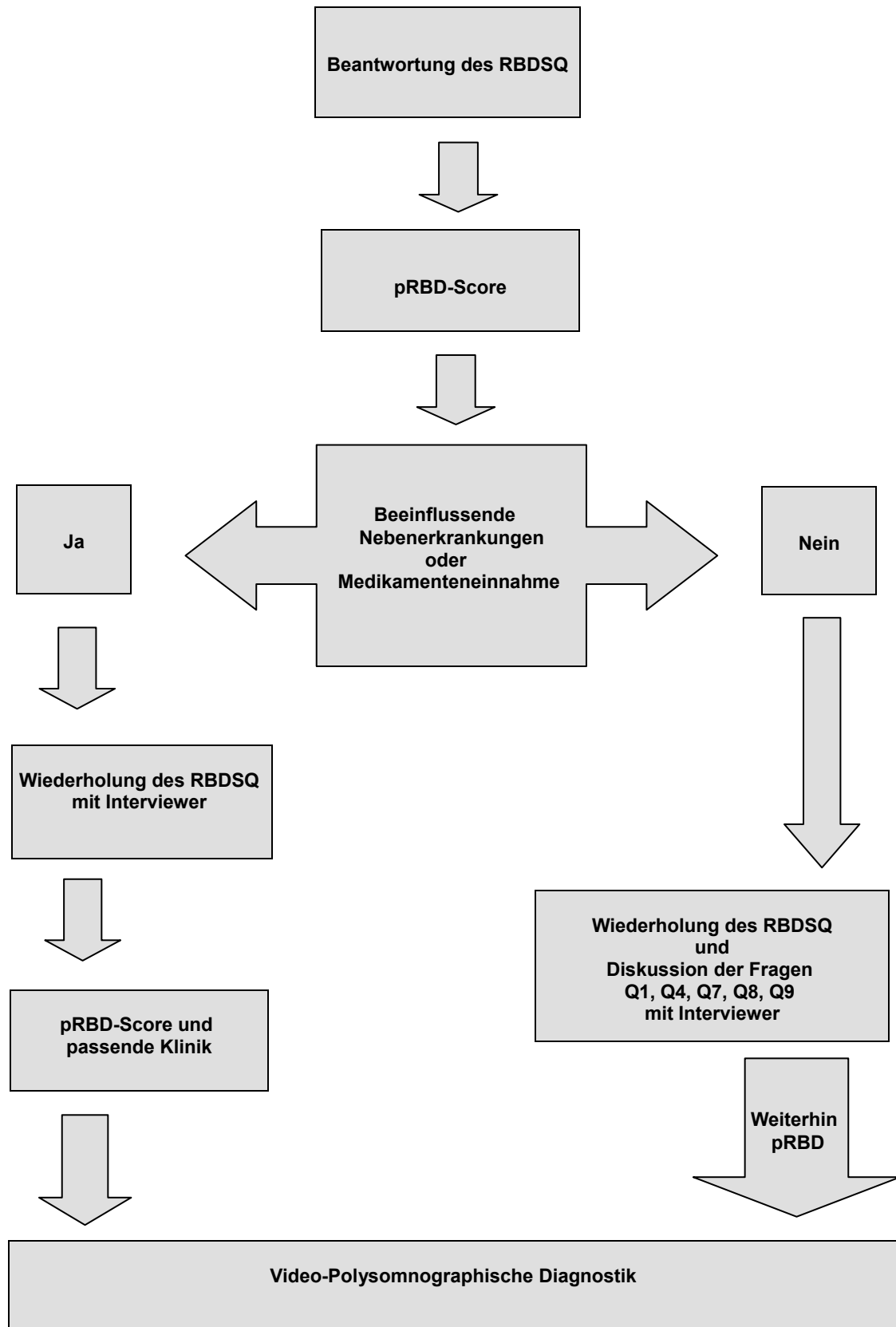
#### 4.2.4 Verbesserung des Screenings – Algorithmusvorschlag

Die Durchführung eines Screenings mithilfe des RBDSQ könnte ein besseres Ergebnis erzielen, sofern der Durchführung des Screenings eine Befragung zur Anamnese und evtl. eine Wiederholung des RBDSQ folgt. Hierbei wäre es möglich, Probanden mit Nebenerkrankungen und Medikamenteneinnahmen zu evaluieren und Störfaktoren, wie z.B. das stationäre Setting, zu eliminieren. Des Weiteren würde die Möglichkeit der Diskussion einzelner Fragen ebenfalls dafür sorgen können, die Anzahl falsch-positiver Antworten zu minimieren.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Prävalenz auf dieser Grundlage erniedrigt werden, wodurch die Durchführung einer anschließenden Video-Polysomnographie als Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose weniger kostenaufwendig und besser praktikabel wird.

Um das Kollektiv der Probanden einzugrenzen, in welchen eine Überprüfung der Verdachtsdiagnose RBD mittels Video-Polysomnographie sinnvoll ist, könnte nachfolgender Algorithmus verwendet werden.

Ein Algorithmusvorschlag zur Verbesserung des Screenings wäre:





#### 4.2.5 Schlussfolgerung

Der RBDSQ ließ mit seiner hohen Sensitivität und Spezifität die Vermutung zu, ein geeignetes Instrument für ein Screening zu sein. Wird der RBDSQ als Screening-Instrument verwendet, deckt er pRBD-Fälle auf. Wie häufig pRBD-Fälle des RBDSQ eine tatsächliche RBD aufzeigen, bleibt unklar. Die durchgeführte Video-Polysomnographie bei fünf Probanden mit einer pRBD in dieser Arbeit beantwortet diese Fragestellung nicht. Betrachtet man die Daten zur bisher geschätzten Prävalenz der RBD, so scheint der RBDSQ zahlreiche pRBD-Fälle aufzuzeigen, bei welchen keine RBD vorliegt.

Mit dieser Arbeit konnten erstmalig der zeitliche Aufwand, die Akzeptanz und die Ergebnisse eines Screenings mittels RBDSQ abgebildet werden. Die Frage nach der tatsächlichen RBD-Prävalenz konnte das Screening mittels RBDSQ nicht beantworten. Die hohe pRBD-Quote dieser Arbeit scheint zahlreichen Störfaktoren zu unterliegen. So zeigen 25% der Probanden mit positivem Ergebnis die Einnahme von Medikamenten und 27,5% Nebenerkrankungen, die eine Beeinflussung des Schlafes und Auslösung von Symptomen im Sinne einer RBD vortäuschen könnten. Diese Beeinflussungen können als Risikofaktoren für ein positives RBDSQ-Ergebnis (pRBD) angesehen werden. Um aus den Ergebnissen dieses Screenings eine tatsächliche RBD aufzudecken, bedarf es der Durchführung der Video-Polysomnographie.

Der RBDSQ ist als Screening-Utensil zur Frühdiagnose einer RBD hilfreich, sollte jedoch durch Maßnahmen wie eine detaillierte Anamnese ergänzt werden, um die Anzahl der falsch-positiven Nennungen zu reduzieren. Eine Abschätzung der Prävalenz der RBD gelingt mit dem RBDSQ nicht. Zur Diagnose einer RBD bleibt die Video-Polysomnographie als Goldstandard notwendig.

## **Kapitel 5 - Zusammenfassung**

### 5.1 Zusammenfassung

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine seltene und noch unzureichend erforschte Erkrankung. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise dafür, dass es sich bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung um einen Risikofaktor oder eine Vorstufe neurologischer Erkrankungen, zumeist Erkrankungen aus dem Formenkreis der  $\alpha$ -Synucleinopathien, handelt. In diesen Fällen zeigt sich das Vorliegen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung bereits Jahre vor Ausbruch der eigentlichen Erkrankungen. Die Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung erfordert nach heutigem Kenntnisstand die Video-Polysomnographie zur Bestätigung der Erkrankung. Diese Methode ist für ein breites Screening ungeeignet, sodass bis dato keine exakten Daten zur Prävalenz der RBD in der Allgemeinbevölkerung existieren. Bisherige Schätzungen liegen bei ca. 0,5-8,9%. Umso mehr wird die Wichtigkeit eines diagnostischen Tools deutlich, mit dessen Hilfe es einfach und kostengünstig gelingt, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung frühzeitig zu diagnostizieren. In zwei bisherigen Arbeiten wurde der RBDSQ validiert und als mögliches Instrument hierzu beschrieben. Ziel dieser Arbeit war es aufzuzeigen, inwiefern sich der RBDSQ als Screening-Instrument eignet, die Prävalenz der RBD zu bestimmen.

In der Zeit von Oktober 2008 bis Oktober 2010 wurde im stationären und ambulanten Bereich der REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire verteilt. Teilnahmebedingung war das Vorliegen eines Alters zwischen 50 und 75 Jahren zum Screening-Zeitpunkt und eine schriftliche Teilnahmebestätigung. Die Beantwortung und das Verständnis der Fragen oblag ausschließlich den Probanden selbst. Rund 551 Fragebögen konnten in die Auswertung gelangen. Die mithilfe des RBDSQ errechnete Prävalenzabschätzung der RBD zeigte Werte von 22-28%. Somit liegen diese Werte deutlich über bisher bekannten Prävalenzdaten der RBD. Eine stichprobenartige Überprüfung von fünf pRBD-Fällen erbrachte eine bestätigte RBD-

Diagnose, eine mit einer RBD vereinbare Diagnose, ein OSAS, ein PLMD mit V.a RLS und eine Insomnie.

Es zeigte sich, dass die Trefferquote des RBDSQ wahrscheinlich durch eingenommene Medikamente, Begleiterkrankungen und weitere Störfaktoren beeinflusst wird.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es mithilfe des REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaires möglich ist, Probanden mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu identifizieren, jedoch auch andere Erkrankungen mit erkannt werden. Die Durchführung einer Video-Polysomnographie zur Verifizierung der Ergebnisse des RBDSQ bleibt unverzichtbar.

## 5.2 Summary

Rapid eye movement sleep behavior disorder is a rare and insufficiently investigated disease.

Present data suggest that RBD represents a risk factor or an early clinical manifestation of an evolving neurodegenerative disorder, mostly an alpha-synucleinopathy.

In such case REM sleep behavior disorder precedes neurodegenerative disorders for many years.

On present knowledge video-polysomnography is required to confirm the diagnosis of RBD, which is obviously unsuitable to be used for screening patients on a broad basis. Therefore, no precise data on the prevalence of RBD in the general population are available.

According to previous estimates, prevalence has been assumed to range from 0,5 to 8,9%.

The need of a simple and economic tool for diagnosis of RBD is therefore important.

The REM sleep behavior disorder screening questionnaire has been validated to be helpful in this purpose. The objective of this research was to investigate the RBDSQ's usefulness as screening tool in order to define the prevalence of RBD.

Between October 2008 and October 2010 the RBDSQ was applied to subjects in the outpatient and inpatient setting. Inclusion criteria were age between 50 and 75 years at screening time and a signed written informed consent form. Every subject had to answer the questions without help.

We analyzed 551 questionnaires. RBD prevalence estimation calculated by using the RBDSQ ranged between 22 – 28% and clearly exceeds previously known data. A video-polysomnography of five subjects performed on a random basis confirmed the diagnosis of one RBD, one obstructive sleep apnoe syndrome, one periodic limb movement disorder and one insomnia. Furthermore another case with clinically compatible RBD diagnosis was revealed but did not fulfill all RBD criteria.

The hit rate for clinical RBD by RBDSQ seems likely to be affected by medication, secondary diseases and further confounders.

The present work shows that the REM sleep behavior disorder screening questionnaire is

capable of identifying subjects with RBD, however other disorders seem to be detected as well.

A video-polysomnography is still indispensable in order to verify the RBDSQ's results.

## Literaturverzeichnis

- Borbély A.A., Achermann P. (1999): Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* **14**, 557-68.
- Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. (1998): REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* **51**, 363–370.
- Boeve B.F., (2010): REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci.* **1184**, 15-54.
- Boot B.P., Boeve B.F., Roberts R.O. (2012): Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol.* **71** (1), 49-56.
- Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K. (2004): Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.*, **318** (1), 121–34.
- Comella C., Nardine T., Diederich N., Stebbins G. (1998): Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* **51**, 526–529.
- De Cock V., Lannuzel A., Verhaeghe S. (2007): REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy. *Sleep* **30**, 1026–1032.
- Diederich N.J. (2007): The neurology of REM sleep. A synoptic tour de force. *Nervenarzt* **78**, 406-417.
- Dyken M., Lin-Dyken D., Seaba P., Yamada T. (1995): Violent sleep-related behavior leading to subdural hemorrhage. *Arch Neurol* **52**, 318–321.
- Earley C.J., Allen R.P. (2006): Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med.* **7**, 592–593.
- España R.A., Scammell T.E. (2011): Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep* **34** (7), 845-858.

- Fukuda K., (1993): One explanatory basis for the discrepancy of reported prevalences of sleep paralysis among healthy respondents, *Percept. Mot Skills* 77 (3 Pt 1), 803-807.
- Gross P. (1992): REM sleep behavior disorder causing bilateral subdural hematomas. *Sleep Res.* **21**, 204.
- International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. (2005) 2nd. American Academy of Sleep Medicine; Westchester, IL
- Iranzo A., Santamaria J., Rye D.B. (2005): Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* **65**, 247-252.
- Iranzo A., Santamaria J. (1999): Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *Am J Med.* **107**, 390-392.
- Iranzo A., Santamaria J. (2005): Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* **28** (2), 203-206.
- Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J., (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* **5**, 572-577.
- Jouvet M. (1968): Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of the raphe system in the cat. *Adv Pharmacol.* **6**, 265-279.
- Kimura K., Tachibana N., Toshihiko A., Kimura J., Shibasaki H. (1997): Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep* **20**, 891-894
- Kuriyama S. (1994): Bisoprolol-induced nightmares. *J Hum Hypertens* **8** (9), 730
- Lu J. (2006): A putative flip-flop switch for control of REM-Sleep. *Nature* **441**, 589-594.
- Mayer G. (1999): Dissoziationen vom REM Schlaf – Klinik und Pathophysiologie. *Somnologie* **3**, 90-94.
- Miyamoto T. (2009): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: Validation study of a Japanese version, *Sleep Medicine* **10**, 1151-1154.

- Molano J., Boeve B., Roberts R. (2009): Frequency of sleep disorders in the community-dwelling elderly: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* **72** (Suppl 3), A107.
- Möller J.C., Stiasny-Kolster K., Hargutt V., Cassel W., Tietze H., Peter J.H., Krüger H.P., Oertel W.H. (2002): 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* **17**, 474-481.
- Nielsen T. (2009): Dream-Enacting Behaviors in a Normal Population. *Sleep* **32** (12), 1629-1636.
- Ohayon M.M., Caulet M., Priest R. (1997): Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatr.* **58**, 369-376.
- Olson E.J., Boeve B.F., Silber M.H. (2000): Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* **123** (2), 331-339.
- Onofrij M., Luciano A.L., Thomas A. (2003): Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology* **60**, 113-115.
- Pareja J., Caminero A., Masa J., Dobato J. (1996): A first case of progressive supranuclear palsy and pre-clinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquy with phasic muscle twitching during REM sleep. *Neurologia* **11**, 304-306.
- Rechtschaffen A., Kales A. (1968): A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles
- Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G., Mahowald M.W. (1968): Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* **9**, 293-308.
- Schenck C.H., Bundlie S.R., Patterson A.L., Mahowald M.W. (1987): Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* **257**, 1786-1789.



- Schenck C.H., Milner D.M., Hurwitz T.D., Bundlie S.R., Mahowald M.W. (1989): A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J. Psychiatry* **146**, 1166-73.
- Schenck C.H. (1996): Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* **46**, 388-393.
- Schenck C.H., Mahowald M.W. (2002): REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* **25**, 120–138.
- Schenck C.H., Boeve B.F., Mahowald M.W. (2013): Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16year update on a previously reported series. *Sleep Med.* **14** (8), 744-748
- Senthilvel E., Auckley D., Dasarathy J. (2011): Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J. Clin. Sleep Med.* **7** (1), 41-48.
- Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schäfer S., Möller J.C., Heinzel-Gutenbrunner M., Oertel W.H. (2007): The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire – A New Diagnostic Instrument. *Movement Disorders* **22** (16), 2386-2393.
- Temam P.T., (2009): Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Medicine.* 2009 **10** (1), 60-65.
- Trotti L.M. (2010): REM Sleep Behaviour Disorder in Older Individuals: Epidemiology, Pathophysiology and Management, *Drugs Aging*, **27** (6), 457-470.
- Uchiyama M., Isse K., Tanaka K. (1995): Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* **45**, 709–712.

- Vetrugno R., La Morgia C., D'Angelo R. (2007): Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Mov Disord.* **22**, 424–427.
- Winkelman J.W., James L. (2004): Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* **27** (2), 317-21.
- Zhang J., Lam S.P., Ho C.K.W., Li A.M., Tsoh J., Mok V., Wing Y.K. (2008): Diagnosis of rem sleep behavior disorder by video-polysomnographic study: is one night enough? *Sleep* **31** (8), 1179-1185.
- Zibetti M., Rizzi L., Colloca L. (2010): Probable REM sleep behaviour disorder and STN-DBS outcome in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **16** (4), 265-269.

## Anhang

### I Abkürzungsverzeichnis

EEG	–	Elektroenzephalogramm
EOG	–	Elektrookulografie
DEB	–	dream enactment behavior
ICSD	–	International Classification of Sleep Disorders
NREM	–	Non-REM, Non-rapid eye movement
PLMS	–	periodic limb movement sleep index
OSAS	–	obstructive sleep apnoe syndrome
pOSAS	–	probable obstructive sleep apnoe syndrome
pRBD	–	probable RBD
RBDSQ	–	REM-sleep behavior disorder screening questionnaire
RBDSQ-J	–	REM-sleep behavior disorder screening questionnaire – Japanese version
RDI	–	respiratory disturbance index
REM	–	rapid eye movement
RBD	–	REM-sleep behavior disorder
RLS	–	restless legs syndrome
RSWA	–	REM-sleep without atonia
ZNS	–	Zentrales Nervensystem

## II Screeningunterlagen

### REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu Ihrem Schlafverhalten:

Geschlecht: weiblich [ ] männlich [ ]      Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

	Ja	Nein
1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:		
6.1 laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen/"Kämpfen".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind, wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 um das Bett herum umgefallene Gegenstände, wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündl. Erkrankung des Gehirns).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls ja, welche?

Bitte geben Sie noch Ihre derzeitige Medikation an...

---

PROBANDEN ID \_\_\_\_\_ Anzahl der Ja-Antworten:

Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire - A New Diagnostic Instrument, Movement Disorders, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2386-2393  
© RBDSQ, K. Stiasny-Kolster (e-mail: stiasny@med.uni-marburg.de)

Abbildung 1: RBDSQ stationäres Screening

PROBANDEN ID \_\_\_\_\_

## FRAGEBOGEN

Bitte beantworten Sie die unten aufgeführten Fragen jeweils mit **Ja** oder **Nein** (zutreffende Antwort ankreuzen). Bei der Beantwortung der Fragen können Sie sich von Ihren Angehörigen helfen lassen bzw. Informationen nutzen, die Sie von anderen über Ihr Schlafverhalten bekommen haben. Sollte bei Ihnen eine Erkrankung des Nervensystems vorliegen, notieren Sie bitte unter Frage 10, welche Erkrankung dies ist.

Geschlecht: **weiblich** [  ] **männlich** [  ]

Alter: \_\_\_\_\_ **Jahre**

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.

**Ja** [  ] **Nein** [  ]

2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.

**Ja** [  ] **Nein** [  ]

3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.

**Ja** [  ] **Nein** [  ]

4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme bzw. Beine im Zusammenhang mit Träumen bewege.

**Ja** [  ] **Nein** [  ]

5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.

**Ja** [  ] **Nein** [  ]

**Abbildung 2: RBDSQ ambulantes Screening**

PROBANDEN ID \_\_\_\_\_

6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:

- laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen

**Ja [ ]            Nein [ ]**

- plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen / „Kämpfen“

**Ja [ ]            Nein [ ]**

- Stürze aus dem Bett; Gesten / Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen

**Ja [ ]            Nein [ ]**

- um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille

**Ja [ ]            Nein [ ]**

7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.

**Ja [ ]            Nein [ ]**

8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.

**Ja [ ]            Nein [ ]**

9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.

**Ja [ ]            Nein [ ]**

10. Bei mir liegt / lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall; Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns),

**Ja [ ]            Nein [ ]**

**Falls Ja, welche? \_\_\_\_\_**

**Abbildung 2: RBDSQ ambulantes Screening**

## Schlafanamnese

Datum:

RBDSQ Score:

1.) RBDSQ nochmals mit dem Patienten durchgehen (Fragen richtig verstanden?)  
RBDSQ Score (am Telefon):

Schnarchen?  ja  nein

Tagesmüdigkeit?  ja  nein

Schlafattacken/Sekundenschlaf?  ja  nein

Morgendliche Kopfschmerzen?  ja  nein

V-PSG Ja  Nein  Termin:

**Abbildung 3: Fragebogen Schlafanamnese**

PROBANDEN ID \_\_\_\_\_

### DECKBLATT

Bitte beachten Sie, dass dieses Deckblatt nach Eingang vom Fragebogen abgetrennt wird. Hinterlassen Sie daher bitte **nur auf diesem Deckblatt und nicht auf dem Fragebogen** Ihren Namen, Ihr Geburtsdatum, Ihre Anschrift und Ihre Telefonnummer.

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

**Abbildung 4: Deckblatt**



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Nachname, Vorname (in Druckbuchstaben)

Strasse

PLZ Wohnort

Geburtsdatum

Fachbereich Medizin

Klinik für Neurologie

**Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel**

Tel.: 06421 58-65200

Fax: 06421 58-65308

Anschrift: Rudolf-Bullmann-Str. 8, 35039 Marburg

Marburg, 12. September 2008

**Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie:  
Identifizierung von Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
im Alter von 50 bis 75 Jahren**

Ich,..... (Name der Probandin / des Probanden), wurde vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme vollkommen freiwillig ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meine Ärztin / meinen Arzt auswirken wird. Mir ist außerdem bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der o.g. Studie erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern einverstanden bin.

Ich habe eine Kopie der Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Proband(in)

**Abbildung 5: Einverständniserklärung**

*Diese Seite und alle  
folgenden Blätter bitte  
**abtrennen!***

*Sehr geehrte Damen und Herren,  
die folgenden Seiten sind nur für Sie persönlich bestimmt. Trennen Sie deshalb diese,  
sowie alle nachfolgenden Seiten ab. Dies ist zum einen eine Kopie der Einverständniserklärung auf  
der Rückseite dieses Blattes, sowie die dreiseitige Aufklärung / Information zur freiwilligen Teilnahme  
an dieser Studie.  
Lediglich die ersten drei Seiten gehen zusammengeheftet an uns.  
Diese werden dann in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg pseudonymisiert und  
ausgewertet.  
Bitte beachten Sie, dass ihr Fragebogen nur ausgewertet werden kann, wenn die beiliegende  
Einverständniserklärung von Ihnen ausgefüllt wurde.  
Ein ausgefüllter Fragebogen ohne unterschriebene Einverständniserklärung ist mit einer Nicht-  
Teilnahme an dieser Studie gleichzusetzen, ihr Fragebogen würde in so einem Falle nicht ausgewertet  
werden können.*

*Vielen Dank für Ihre Teilnahme*

**Abbildung 6: Informationsblatt**



KOPIE

Fachbereich Medizin  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Tel.: 06421 58-65200  
Fax: 06421 58-65308  
Anschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg

Marburg, 12. September 2008

Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie:  
**Identifizierung von Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
im Alter von 50 bis 75 Jahren**

Ich,..... (Name der Probandin / des Probanden), wurde vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme vollkommen freiwillig ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meine Ärztin / meinen Arzt auswirken wird. Mir ist außerdem bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der o.g. Studie erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern einverstanden bin.

Ich habe eine Kopie der Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Proband(in)

---Diese Seite ist nur für Ihre persönlichen Unterlagen und verbleibt bei Ihnen.---

**Abbildung 7: Einverständniserklärung Kopie**

---Diese Seite ist nur für Ihre persönlichen Unterlagen und verbleibt bei Ihnen.---



Fachbereich Medizin  
Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Tel.: 06421 58-65200

Fax: 06421 58-65308

Anschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg

Marburg, 12. September 2008

Aufklärung / Information zur freiwilligen Teilnahme an der Studie:  
**Identifizierung von Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
im Alter von 50 bis 75 Jahren**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit den beiliegenden Unterlagen möchten wir Sie bitten, an der oben genannten Studie teilzunehmen, die von der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt wird. Diese wissenschaftliche Studie hat zum Ziel, Personen mit einer bestimmten Schlafstörung, der sogenannten REM-Schlaf-Verhaltensstörung, zu erkennen. Dazu werden Sie gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Personen, bei denen sich in der Auswertung des Fragebogens der Verdacht auf das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung ergibt, wird die freiwillige Teilnahme an weiteren Untersuchungen angeboten.

**Wissenschaftlicher Hintergrund und Gründe für die Durchführung dieser Studie**

Bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung handelt es sich um eine Schlafstörung, die durch das Ausleben von Träumen in der sogenannten REM-Schlaf-Phase (REM: rapid eye movements, engl. für "schnelle Augenbewegungen") gekennzeichnet ist. Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung setzen ihre Träume in Sprache und Bewegungen um. Dieses Ausleben der Träume kann dazu führen, dass sich diese Personen entweder selbst oder ihre Bettpartner ungewollt im Schlaf verletzen und daher den Arzt aufsuchen. Die Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung wird dann mit Hilfe einer Untersuchung im Schlaflabor gestellt.

Inzwischen ist bekannt, dass bis zu zwei Drittel der Personen, die unter einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung leiden, irgendwann im Laufe des Lebens eine Parkinson Erkrankung entwickeln. Ziel dieser Studie ist es, Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu erkennen.

Insgesamt werden etwa 10.000 Personen an dieser Befragung teilnehmen. Aufgrund der geschätzten Häufigkeit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung in der Allgemeinbevölkerung von 0.5 %,

**Abbildung 8: Aufklärung**

---Diese Seite ist nur für Ihre persönlichen Unterlagen und verbleibt bei Ihnen.---

erwarten wir, auf diesem Weg etwa 50 Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu identifizieren.

**Durchführung / Ablauf der Studie.** Die o.g. Studie wird an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Sie werden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens nimmt etwa 5 Minuten Zeit in Anspruch. Sollte sich bei Ihnen aufgrund der Auswertung des Fragebogens der Verdacht auf das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung ergeben, werden Sie von uns kontaktiert und Ihnen wird die freiwillige und kostenlose Teilnahme an einer Schlaflaboruntersuchung zur Diagnosesicherung angeboten. Bitte hinterlassen Sie daher auf dem abtrennbaren Deckblatt ihre Kontaktdaten. Dieses Deckblatt wird nach Eingang des Fragebogens bei uns abgetrennt. Patienten mit einem auffälligen Ergebnis können nur anhand der Buchstaben- und Zahlenfolge auf dem Fragebogen (eine identische Buchstaben- und Zahlenfolge findet sich auch auf dem abtrennbaren Deckblatt) identifiziert und kontaktiert werden. Alle Deckblätter werden in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg verschlossen aufbewahrt und nach Abschluss der Studie vernichtet.

Personen mit einem auffälligen Testergebnis, die an der Schlaflaboruntersuchung zur Diagnosesicherung teilnehmen und bei denen sich in dieser Untersuchung die Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung bestätigt, wird im Anschluss die freiwillige Teilnahme an weiterführenden Untersuchungen angeboten. Über diese Untersuchungen werden die entsprechenden Personen in einem persönlichen Gespräch sowie in schriftlicher Form informiert und haben im Anschluss ausreichend Zeit, sich für oder gegen eine Teilnahme an diesen Untersuchungen zu entscheiden. Unter anderem werden anhand eines Fragebogens Angaben zu *Lebensstil, Wohnort, beruflicher Tätigkeit* und *Gesundheitszustand* abgefragt, um mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu erfassen. Neben Personen mit einem auffälligen Ergebnis im Fragebogen wird einer gleich großen Anzahl von Personen mit einem unauffälligen Ergebnis die Teilnahme an den weiterführenden Untersuchungen angeboten. Diese Gruppe von Personen wird als Kontrollgruppe dienen.

Wenn Sie sich für eine freiwillige Teilnahme an dieser Fragebogen-Studie entscheiden, werden Sie gebeten, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und im beiliegenden Umschlag beim Praxis-/Klinikpersonal abzugeben. Beim Ausfüllen des Fragebogens können Sie sich gerne von Ihren Angehörigen helfen lassen. Wie der Fragebogen auszufüllen ist, erfahren Sie auf der ersten Seite des Fragebogens. Für das Ausfüllen werden Sie etwa 5 Minuten Zeit benötigen.

Sollten Sie Fragen haben, können Sie uns gerne telefonisch oder per Email kontaktieren (siehe unten). Wir möchten an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinweisen, dass Sie mit dem Ausfüllen des Fragebogens keine Verpflichtung im Hinblick auf die Teilnahme an den weiterführenden Untersuchungen eingehen.

**Freiwilligkeit.** Ihre Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen das Recht, Ihre Zustimmung zu widerrufen, ohne dass

**Abbildung 8: Aufklärung**

---Diese Seite ist nur für Ihre persönlichen Unterlagen und verbleibt bei Ihnen.---

sich diese Entscheidung nachteilig auf die spätere Behandlung durch Ihre Ärztin / Ihren Arzt auswirkt.

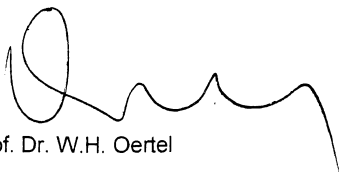
**Risiken / Unannehmlichkeiten.** Die Teilnahme an dieser Studie birgt keine Risiken oder Unannehmlichkeiten. Sie müssen lediglich etwas Zeit für das Ausfüllen des Fragebogens investieren.

**Vertraulichkeit / Datenschutz.** Alle personenbezogenen Daten sind nur den an der Studie beteiligten Ärzten zugänglich und werden unter Achtung der Schweigepflicht vertraulich behandelt. Alle im Rahmen der Studie gewonnenen Daten, welche Ihren Gesundheitszustand betreffen, werden nach Pseudonymisierung ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihrem Fragebogen eine Kombination aus Buchstaben und Zahlen zugeordnet wird, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person erlaubt. Rückschlüsse auf Ihre Identität sind nur mit Hilfe der Deckblätter möglich, welche in der Klinik für Neurologie vom Versuchsleiter verschlossen aufbewahrt und nach Ende der Studie vernichtet werden. Diese Deckblätter dienen dazu, Personen mit einem auffälligen Ergebnis im Fragebogen zu kontaktieren.

Zur Beantwortung noch offener Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Die Namen der beteiligten Ärzte mit Kontaktmöglichkeiten finden Sie am Ende dieses Schreibens.

Vielen Dank, dass Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Wenn Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, werden Sie gebeten, die beiliegende Einwilligungserklärung zu unterschreiben und mit dem ausgefüllten Fragebogen im ebenfalls beiliegenden Umschlag an uns zurückzusenden.

Ihr



Prof. Dr. W.H. Oertel

Projektleiter

Kontaktmöglichkeit mit den an der Studie beteiligten Ärzten

Name des Arztes	Telefon	E-Mail
Prof. Dr. med. K. Stiasny-Kolster	(06421) 58-65200	stiasny@med.uni-marburg.de
PD Dr. med. C. Möller	(06421) 58-65200	moellerc@med.uni-marburg.de
Dr. med. M. Unger	(06421) 58-65200	ungerm@med.uni-marburg.de

Abbildung 8: Einverständniserklärung

### **III Curriculum vitae**







#### **IV Verzeichnis meiner akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Cetin, Czubayko, Daut, Dodel, Gotthardt,  
Hasilik, Hellinger, Höffken, Hofmann, Hoyer, Klose, Maisch, Moll, Möller, Moosdorf,  
Mutters, Mueller, Müller, Neubauer, Olbert, Oertel, Remschmidt, Renz, Rosenow, Rothmund,  
Ruchholtz, Schäfer, Seitz, Steiniger, Steinkamp, Tackenberg, Vogelmeier, Voigt, Wagner,  
Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

## **V Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Identifizierung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung mittels REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire“ in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. W. H. Oertel mit Unterstützung durch Prof. Dr. J.C. Möller und Dr. Unger 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- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ort, Datum, Unterschrift

## **VI Danksagung**

Die Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Möller angefertigt.

Ich danke Herrn Möller für die engagierte Betreuung und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Insbesondere danke ich hierbei für die Fortführung der Betreuung und Unterstützung nach Beendigung der beruflichen Tätigkeit in Marburg.

Ein großer Dank gilt Herrn Marcus Unger. Seine Zuverlässigkeit und motivierte Hilfestellung war in der Durchführung dieser Arbeit eine sehr große Unterstützung. Ebenfalls danke ich ihm für die Durchsicht dieser Arbeit.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Oertel, der diese Arbeit initiierte und mit den Rahmenbedingungen die Umsetzung möglich machte.

Die Betreuung dieser Arbeit durch Prof. Dr. Oertel, Prof. Dr. Möller und Dr. Unger als auch der beteiligten Mitarbeiter der Klinik für Neurologie kann nur als vorbildlich bezeichnet werden.

Mein Dank gilt hierbei auch Frau Kathrin Brzoska und Frau Isabel Manthe.

Des Weiteren gilt der Dank an alle Mitarbeiter der beteiligten Kliniken des UKGM Marburg und der niedergelassenen hausärztlichen Praxen für die Ermöglichung und Unterstützung des Screenings, insbesondere bedanke ich mich bei Prof. Dr. Hertl, Prof. Dr. Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. Wagner, Prof. Dr. Maisch, Prof. Bartsch, Prof. Dr. Baum, Dr. Pries, Dr. Liedtke, Dr. See und Dr. Uhlich.

Insbesondere danke ich allen Probanden für die Teilnahme am Screening, sodass die Realisierung dieser Arbeit in ihrem Umfang möglich wurde.