

Aus der Klinik für Neurologie
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Lars Timmermann

**Retrospektive Analyse der Herzratenvariabilität von gesunden
Kontrollen, Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörungen,
Parkinson-Krankheit, Multisystematrophie und Progressiver
supranukleärer Blickparese im Schlaf.**

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

vorgelegt von

Celina Antonia Gross

geboren in

Hamburg

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität am: 24.03.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Dr. hc. Wolfgang Oertel

1. Korreferent: PD Dr. Halbfuß

Inhaltsverzeichnis

1.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2.	ZUSAMMENFASSUNG DEUTSCH	9
3.	ZUSAMMENFASSUNG ENGLISCH	11
4.	EINLEITUNG	13
4.1.	<i>Parkinson-Syndrome</i>	13
4.1.1.	Idiopathisches Parkinson-Syndrom	13
4.1.2.	Atypische Parkinson-Syndrome	15
4.1.3.	Multisystematrophie	15
4.1.4.	Progressive Supranukleäre Blickparese	15
4.2.	<i>Diagnostik von Parkinson-Syndromen</i>	16
4.3.	<i>Therapie von Parkinson-Syndromen</i>	17
4.4.	<i>REM-Schlafverhaltensstörung</i>	18
4.5.	<i>Assoziation von REM-Schlafverhaltensstörung und Parkinson-Syndromen</i>	18
4.6.	<i>Diagnostik vegetativer Störungen</i>	20
4.7.	<i>Herzratenvariabilität</i>	20
4.7.1.	Zeitbasierte HRV-Parameter	21
4.7.2.	Frequenzbasierte HRV-Parameter	22
4.7.3.	Neue HRV-Parameter	23
4.8.	<i>Einflussfaktoren auf die HRV</i>	25
4.9.	<i>Polysomnographie</i>	27
5.	ZIELSETZUNG	29
6.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	31
6.1.	<i>Kollektiv</i>	31
6.1.1.	Rekrutierung	31
6.1.2.	Studiengruppen	32
6.2.	<i>Klinische Charakterisierung und Qualitätssicherung</i>	34
6.2.1.	Einschlusskriterien	38
6.2.2.	Ausschlusskriterien	39
6.3.	<i>Methodik</i>	40
6.3.1.	Aufnahmetechnik und Rahmenbedingungen der Polysomnographien	40
6.3.2.	Ablauf der Datenbearbeitung	40
6.3.3.	Funktion des Algorithmus	41
6.3.4.	Korrektur des Algorithmus	43
6.3.5.	Verwendete Herzratenvariabilitäts-Parameter	50
6.4.	<i>Statistische Analyse</i>	50
7.	ERGEBNISSE	52
7.1.	<i>Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung</i>	52
7.2.	<i>Demographische Daten der Studiengruppen</i>	53
7.3.	<i>Voranalyse</i>	53
7.3.1.	Negative DC	53
7.3.2.	Konsekutive Nächte – Beispiel RBD	56
7.4.	<i>Beschreibung des Schlafs – Beispiel Gesunde Kontrollen</i>	57
7.5.	<i>Gesunde Kontrollen</i>	58
7.5.1.	Probekollektiv Ia	58
7.5.2.	Alterskorrigierte Gesunde Kontrollen	60
7.6.	<i>HRV-Parameter</i>	60
7.6.1.	DC	61
7.6.1.1.	Sensitivität und Spezifität von DC in NI	68
7.6.1.2.	DC bei Konversion in ein Parkinson-Syndrom (PK oder MSA)	69
7.6.1.3.	Vergleich der DC zwischen den Geschlechtern	71
7.6.2.	SDNN	72
7.6.3.	SDANN	75
7.6.4.	pNN50	76
7.6.5.	LF/HF-Quotient	79
7.7.	<i>Korrelation von DC und klinischen Parametern</i>	81
7.7.1.	Korrelation von klinischen Daten und DC nach Studiengruppe	82
7.7.1.1.	Korrelation von klinischen Daten und DC bei PK	83
7.7.1.2.	Korrelation von klinischen Daten und DC bei MSA und PSP	85
7.7.1.3.	Korrelation von klinischen Daten und DC bei RBD	86

7.8.	<i>Analyse möglicher Störfaktoren</i>	88
7.8.1.	Diabetes mellitus	88
7.8.2.	Polyneuropathie	89
7.8.3.	Kardiale Affektion	90
7.8.4.	Medikation	91
7.9.	<i>Longitudinale Darstellung der DC</i>	93
8.	DISKUSSION	97
8.1.	<i>Studiendesign – Stärken und Schwächen</i>	97
8.2.	<i>Untersuchungsmethode – Stärken und Schwächen</i>	98
8.3.	<i>Ergebnisse im Zusammenhang mit dem aktuellen Forschungsstand</i>	100
8.3.1.1.	Negative DC	100
8.3.1.2.	Konsekutive Nächte	100
8.3.1.3.	Beschreibung des Schlafes	101
8.3.2.	Untersuchung der Gesunden Kontrollen	101
8.3.3.	Analyse der Herzratenvariabilität in den Studiengruppen	102
8.3.3.1.	Analyse der DC	102
8.3.3.2.	Analyse der SDNN und SDANN – Vielversprechende Ergebnisse für die Gruppenvergleiche, aber eingeschränkte Beurteilbarkeit bei inhomogener Messdauer.	103
8.3.3.3.	Analyse der pNN50 – zeigte deutlich weniger signifikante Gruppenunterschiede als die DC, vermutlich kein geeigneter Screening-Parameter.	104
8.3.3.4.	Analyse des LF/HF – wie erwartet bei den Parkinson-Syndromen reduziert, allerdings weniger signifikante Unterschiede zwischen Gruppen als bei der DC.	105
8.3.3.5.	Zusammenfassung HRV im Schlaf	106
8.3.4.	Korrelation von DC und klinischen Parametern	108
8.3.5.	Analyse von Störfaktoren	109
8.3.6.	Longitudinale Darstellung der DC	111
8.4.	<i>Ausblick</i>	112
9.	ANHANG	114
9.1.	<i>Literaturverzeichnis</i>	114
9.2.	<i>Grafikverzeichnis</i>	135
9.2.1.	Abbildungsverzeichnis	135
9.2.2.	Tabellenverzeichnis	139
9.3.	<i>Verzeichnis akademischer Lehrer</i>	145
9.4.	<i>Danksagung</i>	147
9.5.	<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	148
9.6.	<i>Lebenslauf</i>	149

Vorangestellt

In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit bei Erwähnung von einzelnen oder mehreren Individuen– z.B. von 'Patienten'– immer die maskuline Form verwendet. Stets sind die Individuen beider Geschlechter darin eingeschlossen.

Für die vorliegende Doktorarbeit wurden schätzungsweise 12 950 870 Herzschläge analysiert.

1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	"Amerikanische Gesellschaft für Schlafmedizin"
AC	Akzelerationskapazität
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AZ	gesamte Aufnahmezeit einer Polysomnographie
BDI	engl. „Beck-Depressions-Inventar“
BMI	Body-Mass-Index
cCT	kranielle Computertomographie
CPR	kardio-pulmonale Reanimation
DaTScan	Iod-123-Ioflupan-Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DC	Dezelerationskapazität
DGSM	"Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin"
ED	Zeitpunkt der Erstdiagnose
EDF	engl. „ <i>European Data Format</i> “, Format zur Speicherung von Daten
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
engl.	englisch
EOG	Elektrookulographie
FDG-PET	18F-fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
GK	Gesunde Kontrollen
h	Stunden
HF	schnelle Schwingungen, engl. „ <i>high frequency</i> “ von 0.15 und 0.4Hz, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
HRV	Herzratenvariabilität
HY-Stadium	Hoehn & Yahr Stadium
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
IBZM	123Iod-Iodobenzamid-Dopaminrezeptorszintigraphie
i.e.	lat. „ <i>id est</i> “
KHK	Koronare Herzkrankheit
kMSA	Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und darauffolgender Konversion zur Multisystematrophie
kPK	Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und darauffolgender Konversion zur Parkinson-Krankheit

LF	langsame Schwingungen, engl. „ <i>low frequency</i> “ von 0.04 bis 0.15Hz, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
LF/HF	LF-HF-Quotient, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
LRRK2	engl. „leucine-rich repeat kinase 2“
MD	Median
MI	Myokardinfarkt
MIBG	myokardiale Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie
min	Minuten
MMSE	engl. „Mini-Mental-State-Examination“
MOCA	engl. "Montreal-Cognitive-Assesment Test"
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Milisekunden
ms²	Milisekunden im Quadrat
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom cerebellären Typ
MSA+RBD	gleichzeitiges Vorliegen der Multisystematrophie und der REM-Schlaf-Verhaltensstörung
MSA-P	Multisystematrophie vom Typ Parkinson
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N1 bis N4	Non-REM-Schlafphasen 1 bis 4
NN50	engl. "Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording", zeitbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
nu	engl. " <i>normal units</i> ", Einheit von frequenz-basierten Herzratenvariabilitätsparametern
PDNMS	engl. "Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire"
PK	Parkinson-Krankheit, auch idiopathisches Parkinson oder Morbus Parkinson
PK+RBD	gleichzeitiges Vorliegen der Parkinson-Krankheit und der REM-Schlaf-Verhaltensstörung
pNN50	prozentualer Anteil der NN50 an allen Herzschlägen, zeitbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
PNP	periphere Polyneuropathie
PSG	Polysomnographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung

RBD-SQ	engl. "REM-Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire"
REM	engl. " <i>rapid eye movement</i> ", Teil des Schlafs mit schnellen Augenbewegungen
RMSSD	engl. " <i>root mean square of successive differences</i> ", zeitbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
SAD	engl. "Score of Autonomic Dysfunctions"
SD	Standartabweichung
SDANN	engl. " <i>standard deviation of the average NN intervals</i> ", zeitbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
SDNN	engl. " <i>standard deviation of the NN-interval</i> ", zeitbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
SN	Substantia nigra
Spearman's ρ	Spearman-Korrelationskoeffizient
SWS	engl. " <i>slow wave sleep</i> ", Schlafphase nach AASM Einteilung des Schlafs
TCS	transkranieller Ultraschall
TIB	engl. " <i>Time in Bed</i> ", Zeitraum einer Polysomnographie von Licht-aus bis Licht-an
TP	gesamtes Spektrum an Schwingungen, engl. „total power“ von 0.0 bis 0.15Hz, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
ULF	ultra langsame Schwingungen, engl. „ <i>ultra low frequency</i> “ von 0.0 bis 0.003Hz, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
UPDRS	engl. „Unified Parkinson Disease Rating Scale“
VLF	sehr langsame Schwingungen, engl. „ <i>very low frequency</i> “ von 0.003 bis 0.04Hz, frequenzbasierter Parameter der Herzratenvariabilität
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

2. Zusammenfassung deutsch

Störungen des vegetativen Nervensystems kommen bei Parkinson-Syndromen und ihren Vorstufen wie der „REM-Schlaf-Verhaltensstörung“ (RBD) häufig vor. In vorhergegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Parkinson-Syndrome anhand des Ausmaßes der autonomen Störungen unterscheiden. Insbesondere zeigt sich ein deutliches Ausmaß an kardialer sympathischer Denervation bei der Parkinson-Krankheit (PK) im Vergleich zu atypischen Parkinson-Syndromen, wie der Multisystematrophie (MSA) oder Progressiven supranukleären Blickparese (PSP). Eine Möglichkeit den Einfluss des vegetativen Nervensystems zu untersuchen ist die Herzratenvariabilität (HRV). Studien konnten bereits Einschränkungen der HRV bei Patienten mit Parkinson-Syndromen zeigen, insgesamt ist die Datenlage aber heterogen, nicht zuletzt wegen uneinheitlicher Studiendesigns, Messdauern und verwendeten HRV-Parametern.

In der vorliegenden Studie wurde der 2006 erstmals beschriebene, d.h. relativ neue HRV-Parameter, die Dezelerationskapazität (DC), im Vergleich mit etablierten HRV-Parametern, wie SDNN, SDANN, LF/HF und pNN50, bei Patienten mit PK, MSA, PSP, RBD und gesunden Kontrollen (GK) retrospektiv in Elektrokardiographien von stationären Polysomnographien Schlafstadien-spezifisch untersucht. Darüber hinaus wurden mögliche Störfaktoren (Medikation, Nebendiagnosen) und eine Korrelation mit motorischen (UPDRS, Hoehn und Yahr-Stadium) und nicht-motorischen Symptomen (PD NMS, Anzahl autonomer Dysfunktionen), sowie etablierten diagnostischen Methoden für Parkinson-Syndrome (FDG-PET, DaTScan, IBZM-Szintigraphie, TCS, MIBG-Szintigraphie) untersucht.

Patienten mit MSA und PSP zeigten eine signifikant niedrigere DC als GK, PK und RBD. Die meisten signifikanten Unterschiede traten in der gesamten Aufnahmezeit, sowie dem parasympathisch dominierten Non-REM-Schlaf 1 auf. In unserer Studie konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede der DC zwischen PK, RBD und GK zeigen. Tatsächlich wies die Gruppe der PK in fast allen Schlafphasen eine höhere DC auf, als die Gruppe von RBD oder GK. Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der DC zwischen MSA und PSP festgestellt werden. Eine longitudinale Darstellung sowie die negative Korrelation von DC und HY-Stadium, weist auf eine Reduktion der DC im Krankheitsverlauf hin.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass anhand der parasympathischen kardialen Dysregulation im Schlaf, mittels der DC, zwischen PK und atypischen PK unterschieden werden kann. Da die DC die parasympathische Modulation des Herzens widerspiegelt, postulieren wir ein Muster von parasympathischer kardialer Denervation in Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen und nicht bei PK. Ziel ist es die DC als Biomarker zur weiteren Unterscheidung von PK und atypischen Parkinson-Syndromen, nicht nur in manifesten, sondern auch prodromalen

Stadium, zu etablieren. Hierzu soll langfristig die Analyse der DC aus PSG als Untersuchungsmöglichkeit etabliert werden, um bei Patienten mit RBD eine Konversion in MSA oder PK vorherzusagen.

3. Zusammenfassung englisch

Dysfunctions of the autonomic nervous system appear frequently in Parkinson-syndromes and their pre-stages, i.e. in REM-sleep-behaviour-disorder (RBD). Previous studies were able to show that Parkinson-syndromes such as Parkinsons disease (PD), Multiple System-Atrophy (MSA) and Progressive Supranuclear Palsy (PSP) can be distinguished from each other in respect of their extent of autonomic dysfunctions and particularly concerning cardiac sympathetic denervation. The analysis of heart-rate-variability (HRV) can be used to examine the influence of the autonomic nervous system. Earlier studies were able to show an impaired HRV in Parkinson-syndromes. However, the data obtained for HRV in subjects with Parkinson-syndromes still cannot be clearly interpreted due to non-unity between different approaches and results of the previous studies.

Retrospectively, we investigated the new HRV-parameter, i.e. the deceleration capacity (DC), in comparison with well established HRV-Parameters, such as SDNN, SDANN, LF/HF and pNN50, in patients with PD, MSA, PSP, RBD and healthy controls (HC) during sleep. For calculation of the HRV-parameters, electrocardiogramms from stationary polysomnographies were used. Furthermore, we tried to identify possible confounders such as secondary diagnosis and medication. We also examined a correlation between DC and motoric symptoms (UPDRS, Hoehn and Yahr-Stadium) or non-motoric symptoms (PD NMS, score of autonomic dysfunctions), and common diagnostics for Parkinson-syndromes (FDG-PET, DaTScan, IBZM-Scintigraphy, TCS, MIBG-Scintigraphy).

In our studies, we were able to show a significantly lower DC in patients with MSA or PSP than in patients with HC, PD or RBD. Significant differences could especially be demonstrated in the DC values during the total recording time and in the parasympathically dominated non-REM-Sleep 1. We were not able to differentiate between PD, HC and RBD via DC in any stage of the sleep. Actually, patients with PD showed an even higher DC in nearly all stages of the sleep than HC or patients with RBD. Furthermore, we could not show significant differences of DC between patients with PSP and MSA. A longitudinal display of the DC and the significant negative correlation between DC and Hoehn and Yahr-Stadium both indicate a decreasing DC with progression of the disease.

Our findings suggest that PD and atypical Parkinson-syndroms can be differentiated via parasympathic cardiac denervation, as shown by the DC. Since the DC is known to show the parasympathic influence on the heart, we postulate a pattern of exclusively parasympathic cardiac denervation in patients with atypical Parkinson-syndromes, such as MSA or PSP and not in patients with PD. The long-term goal is to establish the DC as a parameter being able to differentiate between PD and atypical Parkinson-syndromes and to evaluate the DC as a potential

parameter for predicting a conversion of the prodromal stage of an α -synucleinopathy, i.e. RBD, to manifest MSA or PD.

4. Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen spielen aufgrund einer hohen Prävalenz und Mortalität für die Gesellschaft eine große Rolle und sind zunehmend Gegenstand aktueller Forschung. Hierunter versteht man Erkrankungen, welche zum fortschreitenden und irreversiblen Verlust von Nervenzellen führen, wie zum Beispiel die Parkinson-Syndrome. Die Häufigkeit dieser chronischen Erkrankungen, die zumeist im höheren Lebensalter auftreten, nimmt durch den demographischen Wandel zu. Tatsächlich könnte sich die Anzahl der von Parkinson-Syndromen betroffenen Personen bis 2050 verdoppeln ^{1,2}.

Da es sich bei neurodegenerativen Erkrankungen um ein komplexes Krankheitsgeschehen handelt, ist eine multiprofessionelle, hochspezialisierte Versorgung der Betroffenen vonnöten. Die steigende Prävalenz stellt daher eine zunehmende sozioökonomische Belastung des Gesundheitssystems und der Gesellschaft dar. Nicht zuletzt stellt eine neurodegenerative Erkrankung für Betroffene einen schwerwiegenden Einschnitt in die Lebensqualität und Autonomie dar und führt zu einer Verkürzung der Lebensdauer ³. Daher wird Forschung zur kausalen Therapie, Früherkennung und Prävention neurodegenerativer Erkrankungen immer relevanter.

4.1. Parkinson-Syndrome

Im Folgenden sollen die verschiedenen Entitäten der Parkinson-Syndrome, mit welchen sich die vorliegende Studie befasst, kurz charakterisiert werden.

Parkinson-Syndrome werden in typische Parkinson-Syndrome, im Rahmen der Parkinson-Krankheit (PK) und in atypische Parkinson-Syndrome eingeteilt.

4.1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Namensgeber der Erkrankung ist James Parkinson, der 1817 die Erkrankung in seinem "An Essay on the Shaking Palsy" erstmals beschrieb ⁴. Die Parkinson-Krankheit verursacht 75-85% der Parkinson-Syndrome ⁵. Die Inzidenz der PK in Europa liegt zwischen 16-19/100 000 Personen, ist allerdings stark abhängig vom Alter der Personen und Region ⁶. Das mediane Alter des Erstauftretens der PK sind 60 Jahre ¹. Männer erkranken etwa 1,4 mal häufiger als Frauen ¹.

Die Parkinson-Krankheit wird durch die Diagnosekriterien der „UK Brain Bank Diagnostic Criteria“ charakterisiert und diagnostiziert ⁷. Neben einer Bewegungsverlangsamung (Bradykinese oder Hypokinese) muss für die Diagnosestellung auch mindestens eines der Kardinalsymptome Tremor oder Rigor vorhanden sein. Zusätzlich besteht häufig eine Störung der Feinmotorik und eine posturale Instabilität ⁷. In der Regel liegen noch eine Vielzahl an nicht-motorischen Symptomen vor, wie zum Beispiel neuropsychiatrische Störungen, Störungen des

vegetativen Nervensystems oder sensorischen Ausfällen^{3,8}. Diese nehmen im Verlauf der Erkrankung zu und können sich auch vor den motorischen Symptomen manifestieren^{9,7,10}.

Die tatsächliche Genese des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist bisher nicht abschließend geklärt. Grundlage der Erkrankung ist vermutlich eine multifaktorielle Genese. Es konnten bereits einige Gendefekte der Genloci PARK 1-16 mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden, wobei autosomal dominante und rezessive Formen auftreten, welche auch zu einer familiären Parkinsonerkrankung führen können. Ebenfalls wird die Rolle einiger Umweltfaktoren, wie z.B. die Exposition gegenüber Pestiziden, als mögliche Einflussfaktoren diskutiert. Da für die REM-Schlafverhaltensstörung (siehe Kapitel 4.4) bisher kein Einfluss von genetischen oder Umweltfaktoren bekannt ist, wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit nicht weiter betrachtet.

Die Ursache für das Auftreten von motorischen Störungen ist der Untergang von Neuronen in der Substantia nigra (SN), mit einem daraus resultierenden Mangel an Dopamin. Der Neurotransmitter Dopamin wird in den Basalganglien zur Initiation und Koordination von Bewegungen benötigt³.

Eine mögliche Erklärung für den Verlauf der Erkrankung wurde durch Braak et al. (2003) gefunden¹¹. Sie postulieren einen Krankheitsverlauf in mehreren Stadien, der mit einer aufsteigenden Verteilung von Lewy-Körperchen einhergeht¹¹. Lewy-Körperchen sind für die Parkinson-Krankheit pathognomonische intrazelluläre Proteinaggregate, die zum Großteil aus α -Synuklein und Ubiquitin bestehen und sich histologisch nachweisen lassen. Die Parkinson-Krankheit zählt damit zu den α -Synukleinopathien³. Ob und über welchen Pathomechanismus die Lewy-Körperchen zur Neurodegeneration führen, ist noch ungeklärt.

Erst im Übergang vom Braak postulierten Stadium III zu Stadium IV, wenn die SN betroffen ist, treten die motorischen Kardinalsymptome auf. In den prämotorischen Stadien I und II sind laut Braak et al. (2003) der Bulbus olfactorius und der dorsale Vagus Kern betroffen.

Es mehren sich die Hinweise, dass bei α -Synukleinopathien die Entstehung von Lewy-Körperchen in Zentren des vegetativen Nervensystems, wie dem Vagus Kern, und im peripheren Nervensystem beginnt und die Lewy-Körperchen sich retrograd zum Hirnstamm und Mesencephalon hin ausbreiten¹²⁻¹⁴. Dies geschieht schon Jahre bevor sich motorische Symptome manifestieren^{12,15}. Diese Verteilung der Lewy-Körperchen könnte das Auftreten von Frühsymptomen wie einer Hyposmie oder vegetativen Störungen, wie orthostatischer Dysregulation, Obstipation, Störungen der Blasenkontrolle und Störungen des Schlafverhaltens, erklären^{16,9,10}.

In späteren Stadien lassen sich laut Braak et al. (2003) zunehmend Lewy-Körperchen im Kortex nachweisen. Je stärker höhergradige Hirnareale miteinbezogen sind, desto schwerer ist in der

Regel die Symptomatik des Patienten ¹¹. Der Verlauf der Erkrankung und das zeitliche Auftreten der Symptome könnten daher durch spezifische Verbindungen zwischen vulnerablen Hirnregionen, entlang derer sich Lewy-Körperchen ausbreiten, erklärt werden ³.

4.1.2. Atypische Parkinson-Syndrome

Zu den atypischen Parkinson-Syndromen zählen unter anderen die Multisystematrophie (MSA) und die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP). Hier treten zusätzlich zu der klassischen Parkinson-Trias weitere motorische und autonome Störungen auf. In der Regel sprechen atypische Parkinson-Syndrome schlechter auf eine Therapie an, sind aber insgesamt seltener. Sobald es zur klinischen Manifestation eines atypischen Parkinson-Syndroms kommt, ist der Progress der Erkrankung regelhaft deutlich schneller als bei der PK ³.

4.1.3. Multisystematrophie

Die MSA gehört - ebenso wie RBD und PK - zu den alpha-Synukleinopathien. Die MSA tritt mit einer Inzidenz von 5/100 000 Personen auf und ist ebenfalls stark altersabhängig ¹⁷. Es besteht eine ausgeglichene Geschlechterverteilung ¹⁷. Die Diagnosekriterien wurden 2008 von Gilman et al. definiert ¹⁸. MSA Patienten werden hauptsächlich durch das Vorliegen von ausgeprägten autonomen Funktionsstörungen (siehe unten) im klinischen Erscheinungsbild von PK Patienten unterschieden ¹⁹.

Anhand der motorischen Symptomatik werden zwei Subtypen unterschieden, je nach Unterform mit typischen cerebellären Störungen (MSA-C) oder parkinson-ähnlichen Symptomen (MSA-P) ¹⁸. Darüber hinaus treten bei der MSA besonders häufig schwere vegetative Störungen auf, unter denen 97% der Betroffenen leiden ^{3,20,16}. Auch bei der MSA lassen sich Lewy-Körperchen nachweisen ¹⁸. Die häufig dominierenden vegetativen Störungen bei MSA-Patienten lassen sich durch die hochgradige Degeneration vegetativer Zentren erklären. Hierzu gehören unter anderem der dorsale Vaguskerne im Hirnstamm, aber auch die parasympathischen Kerne und die sympathischen Neurone des Rückenmarkes, welche bei der PK weniger stark betroffen sind ²⁰. Aufgrund der ähnlichen motorischen Symptomatik ist das Ausmaß vegetativer Störungen besonders relevant für die klinische Differenzierung von PK und MSA ^{3,9}.

4.1.4. Progressive Supranukleäre Blickparese

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) tritt mit einer Inzidenz von 5-10/100 000 Personen und einem nahezu ausgeglichen Geschlechterverhältnis auf ^{21,22}.

Die klinische Erscheinung der PSP ist vielfältig. Typischerweise liegt eine Störung der willkürlichen Augenmotorik, eine akinetisch-rigide Muskulatur und eine ausgeprägte posturale Instabilität sowie eine Ataxie vor ^{23,24}. Darüber hinaus treten auch Sprech- und Schluckstörungen

und neuropsychiatrische Symptome auf^{23,24}. Auch das vegetative Nervensystem scheint bei der PSP häufig betroffen zu sein, die Rolle der vegetativen Dysfunktion ist in der aktuellen Studienlage aber aufgrund von geringen Fallzahlen noch unklar²⁴. Bei der PSP handelt es sich im Gegensatz zur MSA und PK um eine Tauopathie, mit Ablagerungen von Tau-Proteinen insbesondere in den Basalganglien, der Substantia nigra und dem Hirnstamm²⁵.

4.2. Diagnostik von Parkinson-Syndromen

Zur Diagnostik von Parkinson-Syndromen stehen neben einer ausführlichen neurologischen Untersuchung noch weitere diagnostische Maßnahmen zur Verfügung²⁶.

Denn obwohl die Diagnose eines Parkinson-Syndroms vorwiegend anhand einer klinischen Untersuchung gestellt wird, besitzen weiterführende diagnostische Maßnahmen große Bedeutung, da typische klinische Merkmale des jeweiligen Parkinson-Syndroms teilweise erst im weiteren Krankheitsverlauf auftreten²⁷. Die in der klinischen Praxis gängigen Methoden sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

Eine nicht-invasive Diagnostik ist der transkranielle Ultraschall (TCS) des Hirnparenchyms, wobei insbesondere das Mesencephalon dargestellt wird²⁸. Bei 90% der PK Patienten kann im TCS eine Hyperechogenität der SN festgestellt werden^{10,11}. Dies beruht auf einem erhöhten Eisengehalt einer degenerierenden SN, welcher zu einem vermehrten Echosignal im Ultraschall führt. Eine Unterscheidung zwischen typischen und atypischen Parkinson-Syndromen ist durch den TCS bisher nicht möglich²⁸.

Des Weiteren werden mehrere bildgebende Verfahren zur Diagnostik eingesetzt. Hierzu gehört unter anderem die Magnetresonanztomographie (MRT), mithilfe derer radiologische Auffälligkeiten, wie sie vor allem bei atypischen Parkinson-Syndromen vorliegen, dargestellt werden können. Beispiele dafür sind das „Hot-cross-bun-Sign“ bei der MSA, bei dem eine selektive Degeneration ponto-cerebellärer Verbindungen als kreuzförmige Hypointensität erkennbar wird und das „Hummingbird-Sign“ als Zeichen der Mesencephalon-Atrophie bei der PSP^{29,30}. Die PK zeigt im MRT zumeist einen Normalbefund. Mittels MRT oder einer kraniellen Computertomographie (cCT) werden vor allem wichtige Differentialdiagnosen für vorliegende neurologische Symptome ausgeschlossen.

Auch nuklearmedizinische Untersuchungen spielen in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen eine Rolle. Bei dem Dopamin-Transporter-SPECT (DaTScan) werden Dopamin-Transporter mittels Iod-123-fluoropropyl-carbomethoxy-4-iodophenyl markiert und die präsynaptischen Enden der Nervenfasern von Dopamin-bildenden Neuronen abgebildet²⁷. Dargestellt wird die dopaminerge Innervation des Striatums durch nigro-striatale Bahnen, welche bei Parkinson-

Syndromen typischerweise vermindert ist ^{27,31,32}. Eine Differenzierung zwischen typischen und atypischen Parkinsons-Syndromen ermöglicht der DaTScan in der Routinediagnostik nicht ²⁷.

Mittels Dopaminrezeptor-SPECT (IBZM), welche mithilfe des nuklearmedizinischen Tracer Jod-123-Iodobenzamid (I-123-IBZM) Dopamin-D2-Rezeptoren markiert, kann die postsynaptische Seite nigro-striataler Bahnen dargestellt werden. Die IBZM-SPECT zeigt die Dichte der D2-Rezeptoren im Striatum ²⁷. Atypische Parkinson-Syndrome zeigen regelhaft eine verminderte D2-Rezeptorbindungskapazität, während Patienten mit PK einen Normalbefund oder sogar ein vermehrtes Vorkommen von D2-Rezeptoren aufzeigen ^{26,27}.

Zur Untersuchung des vegetativen Nervensystems kann eine myokardiale Szintigraphie (MIBG) durchgeführt werden. Hierfür wird das Noradrenalin-Analogon Jod-123-Metaiodbenzylguanidin verwendet, welches in postganglionären sympathischen Nervenfasern akkumuliert ²⁷. Die MIBG-Szintigraphie ermöglicht nur eine Aussage über den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems. Bei der PK sind diese sympathischen Verbindungen in der Regel vermindert, während Patienten mit MSA oder PSP in der Regel einen Normbefund aufweisen ²⁷. Bei der PSP ist bisher keine Degeneration des peripheren vegetativen Nervensystems bekannt ²⁷. Einschränkung korreliert das Ergebnis der MIBG-Szintigraphie stark mit dem Hoehn und Yahr Stadium (HY-Stadium), sodass Patienten im Frühstadium einer PK teilweise eine normale MIBG-Szintigraphie zeigen ³³.

Eine weitere Diagnostik ist die funktionelle Bildgebung mit dem Tracer 18F-fluorodesoxyglucose. Hierbei wird die Aufnahme dieses radioaktiv-markierten Zuckers in Körperzellen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bestimmt. Im FDG-PET lassen sich verschiedene Muster der Glucose-Verstoffwechslung im Gehirn unterscheiden. Dieses Muster aus erhöhtem und reduziertem Metabolismus ist spezifisch für die degenerative Erkrankung, wie das „MSA-related-pattern“ oder „PD-related-pattern“ und kann mithilfe des sogenannten Z-Scores beschrieben werden ^{31,34}. Mithilfe dieses Musters lassen sich die verschiedenen Parkinson-Syndrome sicher unterscheiden und auch die Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Demenzen, ist möglich ²⁷. In der Differenzierung der Parkinson-Syndrome ist das FDG-PET dem DAT-Scan und der IBZM-Szintigraphie eindeutig überlegen ²⁷, erfordert jedoch eine über die Routinediagnostik deutlich hinausgehende Expertise bei der Datenauswertung.

Trotz vielfältiger Untersuchungsverfahren existiert bisher kein geeigneter Biomarker zur Differenzierung von typischen und atypischen Parkinson-Syndromen im Prodromalstadium.

4.3. Therapie von Parkinson-Syndromen

Eine kausale Therapie von Parkinson-Syndromen ist bisher nicht verfügbar. Zur symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit wird der Neurotransmitter Dopamin, der bei Patienten mit Parkinson-Syndromen im Gehirn nicht ausreichend vorhanden ist, medikamentös

substituiert ³⁵. Eine weitere mögliche Behandlung der Parkinson-Krankheit ist die neurochirurgische Implantation eines Tiefenhirn-Stimulators, der mittels elektrischer Stimulation der Basalganglien, die motorischen Symptome verringern und das Ausmaß der pharmakologischen Therapie reduzieren kann ^{3,36}. Dieses Verfahren wird auch als „Tiefe Hirnstimulation“ bezeichnet. Die symptomatische Therapie von MSA und PSP ist sehr begrenzt.

4.4. REM-Schlafverhaltensstörung

Da in der vorliegenden Arbeit ebenfalls Patienten mit einer „*Rapid-Eye-Movement (REM)*“-Schlafverhaltensstörung (RBD) eingeschlossen wurden, soll im Folgenden die Erkrankung, sowie der Zusammenhang mit Parkinson-Syndromen, kurz erklärt werden.

Bei der RBD handelt es sich um eine Parasomnie. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wurde bisher auf 0,38 bis 0,5 % geschätzt ^{37,38}, Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen ^{37,38}. Definiert ist die RBD in der „Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen“ (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual 2, ICSD-2). Charakteristisch für die RBD ist das Fehlen der im REM-Schlaf physiologischen Muskelatonie, wodurch es bei vielen Patienten zum Ausagieren von meist aggressiven Traumgehalten kommt ^{39,40}. Für die Diagnosestellung muss ein REM-Schlaf ohne Muskelatonie in einer Polysomnographie (PSG) (siehe Kapitel 3.10) sowie eine positive Anamnese hinsichtlich des Ausagierens von Traumgehalten oder ein auffälliges Verhalten in der Video-PSG nachgewiesen werden ^{39,41,42}. Als etabliertes Screening-Instrument kann der „REM-Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire“ (RBD-SQ) eingesetzt werden ⁴³. Die RBD kann idiopathisch oder symptomatisch in Folge von neurodegenerativen Erkrankungen oder Läsionen des Hirnstamms auftreten ¹¹. Dabei kann die RBD weiteren Symptomen dieser Erkrankungen um Jahre vorrausgehen ⁴⁴. Bei Diagnose einer RBD sollte die Schlafumgebung des Patienten möglichst gefahrungsfrei gestaltet werden und die Patienten können symptomatisch mit Clonazepam oder Melatonin therapiert werden ^{41,45,46}.

4.5. Assoziation von REM-Schlafverhaltensstörung und Parkinson-Syndromen

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass RBD und Parkinson-Syndrome hinsichtlich der klinischen Erscheinung und der Neuropathologie eng miteinander assoziiert sind. RBD Patienten zeigen Einschränkungen in mehreren neurologischen Systemen, die auch bei der PK betroffen sind ⁴⁴. Um die im REM-Schlaf physiologische Muskelatonie zu erreichen, wird von im Hirnstamm gelegenen Zentren die Weiterleitung von Reizen auf spinaler Ebene inhibiert. Dies wird durch Neurotransmitter-Systeme beeinflusst, von denen bekannt ist, dass sie bei Parkinson-Syndromen gestört sind ⁴⁰. Bei der RBD kommt es ebenfalls zur Degeneration von Neuronen im Hirnstamm

und es konnten intrazelluläre Lewy-Körperchen, ähnlich den prämotorischen Stadien der PK, im Locus coeruleus und dem Coeruleus-subcoeruleus Kernkomplex nachgewiesen werden ^{11,14}. Letzterer spielt eine entscheidende Rolle für die Atonie während der REM-Phase im Schlaf.

Für die Kontrolle des Schlafes relevante Zentren sind bei der PK im Stadium II nach Braak betroffen ^{47,48}. Das heißt gemäß der Einteilung von Braak et al. (2003) befindet sich ein Patient mit RBD mindestens im Braak-Stadium II und müsste demnach das Braak-Stadium I bereits durchlaufen haben, sodass der Bulbus olfactorius betroffen ist.. In der Tat konnten Studien zeigen, dass bei einem Großteil der RBD Patienten eine Riechstörung – neben einer Störung des Farbensehens - vorliegt ^{47,49,50}. In geringem Ausmaß konnten bei RBD Patienten auch leichte motorische Störungen nachgewiesen werden ⁴⁹. Patienten mit RBD leiden auch häufiger unter vegetativen Störungen wie orthostatischer Hypotension, Blasenentleerungsstörung, Obstipation oder erektiler Dysfunktion als gesunde Probanden ^{49,51}.

In gängigen Verfahren zur Diagnose von Parkinson-Syndromen (siehe Kapitel 3.2.), finden sich ebenfalls einige Parallelen zur RBD. Zum Beispiel zeigen RBD Patienten im TCS zum Teil eine hyperechogene SN, was als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer PK diskutiert wird ^{52,53}. Etwa die Hälfte der RBD Patienten zeigen im DaTScan eine verminderte dopaminerge Innervation gegenüber gesunden Kontrollen ⁵⁴. Auch mittels Diffusions-Tensor-Imaging-MRT konnte bei RBD Patienten eine präklinische Neurodegeneration von relevanten Hirnarealen nachgewiesen werden ⁵⁵. Bezüglich der Dichte von D2-Rezeptoren, mittels IBZM-Szintigraphie, konnten bisher keine Unterschiede zwischen RBD Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden ⁵⁶. Des Weiteren können auch RBD Patienten in der MIBG-Szintigraphie eine reduzierte kardiale sympathische Innervation aufzeigen ^{57,58}. Untersuchungen von RBD Patienten mittels FDG-PET konnten nachweisen, dass RBD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen gestörten neuronalen Metabolismus und teilweise bereits ein „PD-related pattern“ aufzeigen ^{34,59}.

Insgesamt ist das Vorliegen einer RBD laut mehreren unabhängigen Studien ein Risikofaktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, mit einem positiven prädiktiven Wert von 91,7 bis 100% ^{60,61,62}. RBD Patienten haben ein Risiko von >80% nach 15-20 Jahren in eine PK zu konvertieren ^{63,64}. Aufgrund dessen wird routinemäßig bei Diagnose einer RBD nach einem Parkinson-Syndrom als mögliche Ursache gesucht. Bei der Diagnose einer PK und passender Anamnese wird nach einer RBD gesucht, da das gleichzeitige Vorliegen einer RBD und PK zu einer schlechteren Prognose führt ⁶⁵. Bei Patienten mit PK liegt die Prävalenz von RBD zwischen 30-50 % ⁶⁴. Die RBD scheint nicht nur mit der PK, sondern auch mit atypischen Parkinson-Syndromen vergesellschaftet zu sein. Studien konnten zeigen, dass 50-90 % der MSA Patienten ebenfalls unter einer RBD leiden ⁶⁶. Auch hier tritt die RBD in 30% der Fälle vor anderen klinischen Manifestationen der MSA auf ⁶⁶. Bei Patienten mit Tauopathien wie der PSP tritt die RBD insgesamt deutlich seltener auf ^{67,68}.

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird zurzeit davon ausgegangen, dass es sich bei der RBD um eine Vorstufe von α -Synukleinopathien handelt ^{47,48,60}. RBD Patienten scheinen eher eine α -Synukleinopathie, wie MSA oder PK, zu entwickeln, als eine nicht vom α -Synuklein abhängige neurodegenerative Erkrankung ⁶⁸. Aufgrund dessen ist die RBD für die Erforschung prodromaler α -Synukleinopathien essentiell ⁸. Patienten, die vormals eine RBD hatten und in der Folge ein Parkinson-Syndrom entwickeln, werden im Folgenden als „Konverter“ bezeichnet.

4.6. Diagnostik vegetativer Störungen

Parkinson-Syndrome unterscheiden sich klinisch im Ausmaß der nicht-motorischen und insbesondere vegetativen Störungen (siehe Kapitel 3.1.). Daher erscheint, im Hinblick auf eine Früherkennung und Differenzierung, eine Untersuchung der vegetativen Störungen besonders vielversprechend. Anhand der klinischen Symptomatik von Parkinson-Syndromen lässt sich vermuten, dass gleichzeitig Parasympathikus und Sympathikus betroffen sind ⁶⁹.

Im Folgenden sollen einige etablierte Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems kurz dargestellt werden. Da gerade bei Parkinson-Syndromen nicht-motorische Symptome häufig sind, wurde als Werkzeug zur Quantifizierung der „Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire“ (PDNMS) erstellt, in welchem auch vegetative Störungen berücksichtigt werden ⁷⁰. Das vegetative Nervensystem ist über den Barorezeptorenreflex maßgeblich für die kurzfristige Regulation des Blutdrucks verantwortlich. Sinnvoll zur Untersuchung des vegetativen Nervensystems ist daher die Messung des Blutdrucks, z.B. im Rahmen einer 24h-Blutdruck-Messung.

Um die Funktion der Blutdruckregulation weiter zu testen gibt es Methoden, die die Anpassung des Blutdrucks an die Körperposition untersuchen, wie den Schellong- oder Kipptisch-Test ⁷¹. Etwa 58-65% aller PK-Patienten leiden unter einer orthostatischen Hypotension ^{9,72}. Die sympathische kardiale Innervation kann mittels MIBG-Szintigraphie untersucht werden (siehe Kapitel 3.2.). Eine weitere Möglichkeit Veränderungen des vegetativen Nervensystems zu detektieren ist die Analyse der Herzratenvariabilität (HRV).

4.7. Herzratenvariabilität

Die HRV beschreibt physiologische Schwankungen der Herzfrequenz über einen Zeitraum und zeigt den Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Herz. Sie ist ein Maß für die Auslenkbarkeit der Dauer zwischen zwei Herzschlägen, auch RR-Intervall, im englischen „*NN-Interval*“, genannt. Eine hohe Variabilität der Herzfrequenz entspricht einer natürlichen Anpassungsreaktion des Körpers und ist Ausdruck der physiologischen Herzfunktion ^{73,74}.

Sympathikus und Parasympathikus modulieren die Frequenz der Sinusknotendepolarisation gegensätzlich und tragen beide zur HRV bei ⁷⁵. Eine Einschränkung der HRV weist auf eine verringerte vegetative kardiale Modulation hin ⁷⁶. Studien konnten bereits zeigen, dass eine verminderte HRV mit einer erhöhten Mortalität und Risiko für einen plötzlichen Herztod einhergeht ^{77,78,79}. Eine reduzierte HRV ist eine pathologische Veränderung, die z.B. durch eine kardiale Denervierung verursacht werden kann ⁸⁰.

Die HRV wird durch verschiedene Parameter beschrieben, die in frequenzbasierte, zeitbasierte und geometrische HRV-Parameter eingeteilt werden. Da letztere für die vorliegende Arbeit nicht verwendet wurden, werden diese nicht weiter beschrieben. Die „American Heart Association“ und die „European Society of Cardiology“ veröffentlichten 1996 ein Consensus-Paper, in dem Richtlinien zur Berechnung und Standards der HRV-Analyse, sowie die Bedeutung der Parameter erklärt wurden. Im Folgenden sollen die in dieser Studie verwendeten HRV-Parameter kurz beschrieben werden ⁸¹.

4.7.1. Zeitbasierte HRV-Parameter

Zeitbasierte HRV-Parameter analysieren die zeitlichen Abstände zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen (RR-Intervalle).



Abbildung 1: "Darstellung eines RR-Intervalls im EKG" Modifiziert nach Bauer et al. 2006a.

Bei zeitbasierten Parametern verhält sich die Aussagekraft der Analyse proportional zur Messdauer. Daher können Werte aus Messungen mit stark variierender Dauer nicht miteinander verglichen werden. In aktuellen Studien werden vor allem Messungen aus kurzen Intervallen wie 5-20 min oder längere Messungen wie 24 h-Messungen verwendet.

Zu den zeitbasierten Parametern gehört die Standardabweichung des RR-Intervalls („*standard deviation of the NN-interval*“ (**SDNN**)), definiert als die Standardabweichung aller RR-Intervalle auf 24 h hochgerechnet. Normwerte einer 24 h-Messung liegen bei 141 ± 39 ms ⁸¹. Die SDNN ist insbesondere ein Maß für die Gesamt- oder Langzeitvariabilität und sehr abhängig von der Messdauer⁸¹.

Die **SDANN** („*standard deviation of the average NN intervals*“) ist die Standardabweichung der Mittelwerte aller RR-Intervalle, die über die gesamte Aufnahmezeit jeweils für 5 min Intervalle berechnet werden. Normwerte der SDANN bei einer 24 h Messung liegen bei 127 ± 35 ms ⁸¹.

Ein weiterer Parameter ist die „*root mean square of successive differences*“ (**RMSSD**), die die gemittelten Differenzen benachbarter RR-Intervalle anzeigt. Je höher die RMSSD, desto unterschiedlicher sind die benachbarten RR-Intervalle. Normwerte liegen bei einer 24 h-Messung bei $27 \pm 12 \text{ ms}$ ⁸¹. Die RMSSD zeigt insbesondere die Kurzzeitvariabilität an, womit der Parameter anfälliger für Beeinflussung einzelner Artefakte oder Extrasystolen ist ⁸¹. Ob es dabei eher zu einer Verkürzung oder Verlängerung der RR-Intervalle kommt, zeigt dieser Parameter nicht. Insgesamt gilt er als Maß für den Parasympathikus ⁸¹.

Die Anzahl der RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden, wird als **NN50** bezeichnet. Die **pNN50** zeigt ihren prozentualen Anteil an allen aufgezeichneten Herzschlägen. Diese Parameter sollen insbesondere den parasympathischen Einfluss abbilden, da sie zeigen, wie häufig sich die Herzfrequenz verlangsamt ⁸².

4.7.2. Frequenzbasierte HRV-Parameter

Frequenzbasierte Parameter der HRV beruhen auf einer Spektralanalyse des Elektrokardiogramms (EKG). Hierbei werden die RR-Intervalle mittels einer Fast-Fourier Transformation in einzelne Schwingungskomponenten aufgeteilt. Die einzelnen Komponenten werden hinsichtlich ihrer Schwingungsfrequenzen in langsame Schwingungen („*low frequency*“ (**LF**)) von 0,04 bis 0,15 Hz und schnellere Schwingungen („*high frequency*“ (**HF**)) zwischen 0,15 und 0,4 Hz eingeteilt.

Bei längeren Aufnahmezeiträumen werden außerdem sehr langsame Schwingungen („*very-low frequency*“ (**VLF**) (0,003-0,04 Hz) und ultra-langsame Schwingungen („*ultra-low frequency*“ (**ULF**) (0,0-0,003 Hz) gemessen. Die Schwingungskomponenten werden in Millisekunden (ms^2) oder, als prozentualer Anteil an dem Gesamtspektrum von 0-0,4 Hz, auch „*total power*“ (**TP**) genannt, in „*normal units*“ (nu) angegeben. Im Consensus Paper von 1996 wurden in einer 5 min Messung Normwerte für LF von $1,170 \text{ ms}^2 \pm 416$, für HF von $975 \text{ ms}^2 \pm 203$ und für TP von $3,466 \text{ ms}^2 \pm 1,018$ angegeben ⁸¹.

LF und HF werden von Prozessen des vegetativen Nervensystems beeinflusst. Die HF ist ein parasympathisch bestimmter Parameter ^{81,82}. In der HF stellen sich die durch den Frank-Starling Mechanismus bedingten Einflüsse der Atemfrequenz auf die Herzfrequenz dar. Die LF ist überwiegend ein Maß für den Einfluss des Sympathikus, wird zu einem geringen Anteil aber auch von der parasympathischen Aktivität und dem Barorezeptorenreflex beeinflusst ^{81,83}.

Insgesamt entspricht die Verteilung dieser Schwingungskomponenten dem Ausmaß der vegetativen Modulation. Dargestellt werden kann dieses Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus mit dem **LF/HF Quotient (LF/HF)** ⁸⁴. Je höher der Wert, desto dominanter der Sympathikus und je niedriger, desto eher überwiegt der parasympathische Einfluss. In einer 5 min Messung wurden Normwerte von 1,5 - 2,0 definiert ⁸¹. Die **VLF** und **ULF** werden hier nicht eingeschlossen, da die VLF Power nicht vegetativ regulierten Prozessen, wie zum Beispiel dem

Barorezeptoren-Reflex, zugeordnet wird und für die ULF Power noch keine physiologischen Korrelate bekannt sind ⁸¹. Ein Nachteil frequenzbasierter Parameter ist ihre besondere Vulnerabilität gegenüber Arrhythmien, Störgeräuschen oder anderen Messfehlern.

4.7.3. Neue HRV-Parameter

Konventionelle Parameter der HRV, wie die SDNN, ermöglichen nicht immer eine sichere Differenzierung zwischen dem Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus. Bauer et al. beschrieb 2006 erstmals die Dezelerationskapazität (**DC**) und die Akzelerationskapazität (**AC**), welche dies ermöglichen sollten ⁸⁵.

Die DC wird unter Zuhilfenahme eines Algorithmus, der EKG Signale mithilfe des so genannten „*phase-rectified signal averaging*“ (PRSA) verarbeitet, berechnet ^{85,86}. Hierzu werden im EKG Ankerpunkte definiert, die einem RR-Intervall, das länger als das vorhergegangene ist, entsprechen (Abbildung 2). In einem regelhaften 24 h-EKG werden ca. 45 000-100 000 solcher Ankerpunkte identifiziert. Alle RR-Intervalle mit >5 % Abweichung werden exkludiert, um Fehlberechnungen durch Einbezug von EKG-Artefakten, wie z.B. Extrasystolen, zu vermeiden. Anschließend werden Segmente derselben Größe um die Ankerpunkte herum definiert und mit den Ankerpunkten abgeglichen (Abbildung 2). Dann wird die durchschnittliche Länge der als Anker definierten und deren benachbarten RR-Intervalle errechnet und quantifiziert (Abbildung 2). Der Durchschnitt der Ankerpunkte und darauffolgender Signale wird in einem Graphen dargestellt, wobei die Streuung die DC zeigt. Analog wird bei der Berechnung des AC vorgegangen, wobei als Ankerpunkt alle RR-Intervalle, welche kürzer als das vorhergegangene sind, definiert werden.

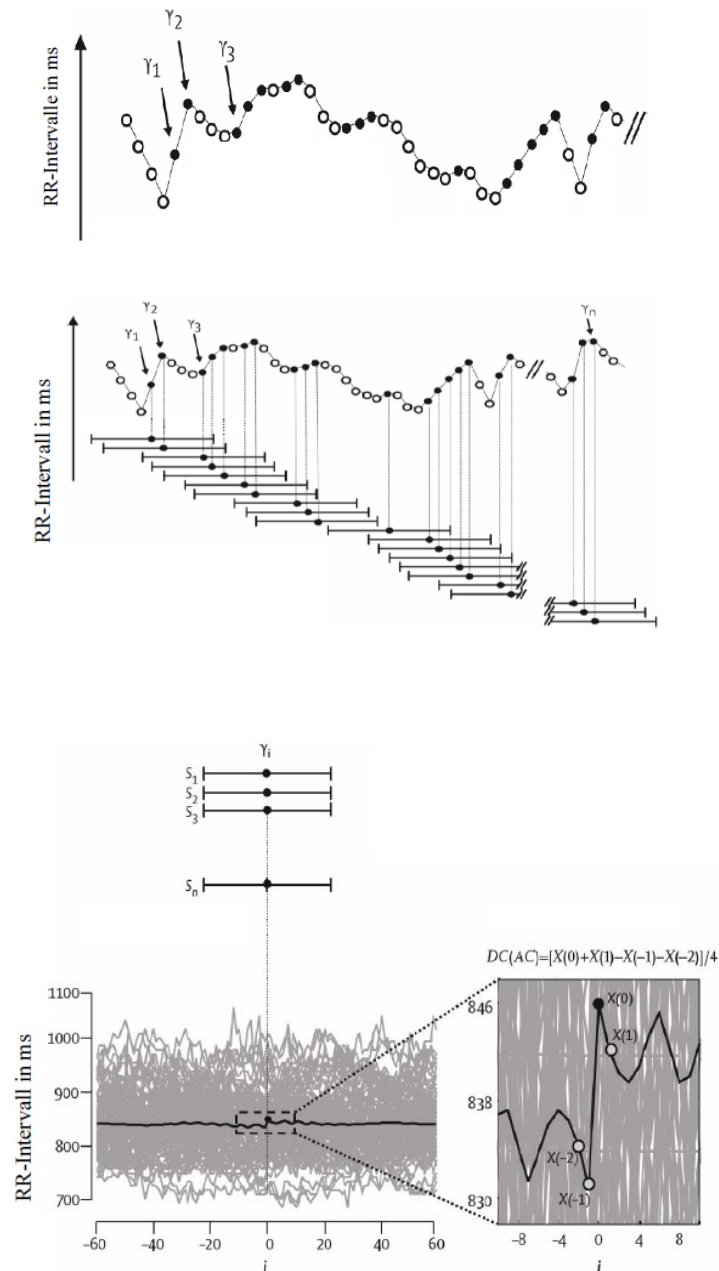


Abbildung 2: "Berechnung der Dezelerationskapazität". a) Identifizierung der Ankerpunkte. b) Definition von Segmenten um die Ankerpunkte. c) Übereinanderlagerung der Segmente, Erstellung des PRSA-Signals. Modifiziert nach Bauer et al. 2006a.

Zhao et al. (2015) untersuchten 663 gesunde Personen und definierten altersbezogene Normwerte für die DC, die bei Patienten zwischen 30-40 Jahren bei $7.47 \text{ ms} \pm 1.79$ und zwischen 40-50 Jahren bei $7.28 \text{ ms} \pm 1.63$ lagen ⁸⁷.

Eine abrupte Verlangsamung der Herzfrequenz ist charakteristisch für einen erhöhten Parasympathikotonus, während eine Beschleunigung zwischen den Herzschlägen durch einen erhöhten Sympathikotonus verursacht wird. Damit entspricht die DC vermutlich der Aktivität des Parasympathikus und die AC der des Sympathikus ⁸⁵.

4.8. Einflussfaktoren auf die HRV

Da es sich bei der HRV um eine Anpassungsreaktion des Körpers auf äußere Einflüsse handelt, variieren die HRV-Parameter stark je nach Aufnahmebedingungen. Ein Beispiel hierfür ist die körperliche Aktivität während der Messung. Grundsätzlich sollten daher nur HRV-Parameter mit ähnlichen Untersuchungsbedingungen verglichen werden.

In 24 h-Messungen konnte gezeigt werden, dass die HRV tagsüber größer ist als nachts, was vermutlich auf die tagsüber gesteigerte sympathische Aktivität zurückzuführen ist⁸⁸. Dies trifft auch auf die DC zu⁸⁷. Vanderwelle et al. (2007) konnten feststellen, dass die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF und HF einem circadianen Rhythmus folgen und zwischen 5 und 7 Uhr morgens ein Maximum erreichen⁸⁹. HRV-Parameter verändern sich ebenfalls während der Schlafphasen. Es konnte gezeigt werden, dass parasympathische HRV-Parameter, wie die HF, während der Non-REM-Schlafphasen (siehe Kapitel 3.10.) ansteigen und sympathische HRV-Parameter, wie zum Beispiel die LF, absinken⁹⁰.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die HRV bei gesunden Personen abhängig vom Alter ist^{91,92}. Davon sind alle HRV-Parameter betroffen⁹³. Bei frequenzbasierten Parametern ist die Studienlage nicht einheitlich. Sloan et al. (2008) konnten eine sinkende HF im Alter zeigen⁹⁴. Im Gegensatz dazu konnten Campana et al. (2010) für die LF und HF keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen zeigen⁹¹. Es zeigte sich jedoch eine deutlich größere Standardabweichung in Patienten unter 30 Jahren als bei älteren Patienten⁹¹. Für die DC ist ebenfalls eine negative Korrelation mit dem Alter bekannt^{87,91}. Auch das Geschlecht hat Einfluss auf die HRV-Parameter, insgesamt haben Frauen eine geringere HRV als Männer⁹³. Dieser Geschlechterunterschied ist allerdings altersabhängig und tritt vor allem bei jüngeren Personen auf⁹³. Zhao et al. (2015) konnten zeigen, dass diese Beobachtung auch auf die DC zutrifft⁸⁷.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass jede Beeinflussung der kardialen Innervation auch zu Veränderungen der HRV führt.

Mittels einer MIBG-Szintigraphie konnte bei mehreren Erkrankungen eine Störung der kardialen sympathischen Innervation durch erniedrigte Tracer-Aufnahme gezeigt werden. Hierzu gehören z.B. der Diabetes mellitus, die koronare Herzerkrankung, diverse Kardiomyopathien und Herzinsuffizienzen²⁷. Tatsächlich konnten Ewing et al. (1984) schon früh zeigen, dass die parasympathische Denervation des Herzens bei Diabetikern und Patienten nach einer Herztransplantation mit einer reduzierten HRV einhergeht⁹⁵. Ebenfalls sind Schwankungen der Herzraten bei schlafbezogenen Atemstörungen bekannt⁹⁶. Auch bei Patienten nach einem Myokardinfarkt konnte eine verminderte DC gezeigt werden, welche mit einer erhöhten Mortalität korreliert^{85,86}. Hu et al. (2016) konnten zeigen, dass eine Herzinsuffizienz ebenfalls

mit einer reduzierten DC einhergeht⁹⁷. Die Funktion der kardialen Innervation kann auch durch Medikamente beeinflusst werden. Hierzu gehören z.B. diverse Sympathomimetika, β -Blocker, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Opioide, diverse Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva, welche durch anticholinerge Effekte zu Tachykardie und EKG-Veränderungen führen können^{27,98,99}.

Mehrere Studien konnten mittels MIBG-Szintigraphie zeigen, dass es bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der PK zur sympathischen kardialen Denervation kommt^{19,67,100}.

Die Veränderung der sympathischen kardialen Innervation bei MSA Patienten ist noch nicht abschließend geklärt. Laut Takatsu et al. (2000) sind PK Patienten zwar deutlich häufiger und schwerer von sympathischer kardialer Denervation betroffen als Patienten mit MSA, aber auch bei der MSA konnte in einigen Fällen eine Veränderung gegenüber gesunden Kontrollen festgestellt werden¹⁹. Dies konnte durch FDG-PET und immunhistologische Untersuchungen weiter gestützt werden^{19,101,67}. Andere Studien konnten bei MSA keine kardiale sympathische Denervation nachweisen¹⁰. Auch im FDG-PET zeigte sich bei Patienten mit PK eine sympathische kardiale Denervation, während diese bei Patienten mit MSA nicht nachgewiesen werden konnte¹⁰². Möglicherweise besteht daher eine unterschiedliche Pathogenese der kardialen vegetativen Dysfunktion bei PK und MSA^{19 101}.

Histopathologische Untersuchungen zeigen, dass Lewy-Körperchen in sympathischen Ganglien vorkommen und deren Vorkommen mit der vegetativen Denervation korreliert¹⁰. Obwohl bei der PK die vegetativen Störungen von den dopaminergen Läsionen im Gehirn und motorischen Symptomen weitestgehend unabhängig sind¹⁰, scheinen vegetative Störungen und die kardiale Denervation mit der Krankheitsdauer zuzunehmen^{76,101,67}. Bei Patienten mit Tauopathien wie der PSP konnte keine signifikante kardiale sympathische Denervation via MIBG-Szintigraphie gezeigt werden⁶⁷.

Die parasympathische Achse des vegetativen Nervensystems kann mittels MIBG-Szintigraphie nicht untersucht werden. Doch scheint es, dass bei der kardiovaskulären vegetativen Störung nicht nur die sympathische, sondern auch die parasympathische Achse des vegetativen Nervensystems gestört ist¹⁰. Mittels Ultraschalluntersuchungen konnte bei Patienten mit PK gezeigt werden, dass diese einen signifikant kleineren Durchmesser des Nervus vagus hatten als gesunde Kontrollen^{103,104}. Die Größe des Nervus vagus korrelierte hierbei negativ mit dem HY-Stadium der Patienten¹⁰³.

Es ist davon auszugehen, dass diese kardiale Denervation bei Parkinson-Syndromen auch die HRV beeinflusst, da neurodegenerative Erkrankungen Zentren des vegetativen Nervensystems betreffen können und zu einer veränderten kardialen Innervation und Informationsübertragung führen können¹⁰⁵.

Mehreren Studien untersuchten die HRV bei Parkinson-Syndromen anhand zeitbasierter HRV-Parameter. Insgesamt ist die Studienlage aber sehr heterogen. Holmberg et al. (2001) konnten keinen signifikanten Unterschied der HRV zwischen PK, MSA und PSP zeigen ¹⁰⁶. Bei RBD Patienten konnte eine reduzierte HRV und eine Störung parasymphatischer und sympathischer kardialer Modulation gezeigt werden ^{80,67}.

Ebenfalls erfolgten gesonderte Untersuchungen der parasymphatischen kardialen Denervation bei PK. Haapanemi et al. (2001) konnten eine veränderte parasymphatische Modulation bei PK Patienten anhand der HRV zeigen ⁷⁶. Laut Buob et al. (2010) überwiegen die parasymphatischen Störungen vor allem in der Frühphase von PK ¹⁰⁷. Darüber hinaus sprach das Fehlen einer ionotropen oder chronotropen Veränderung nach Katecholamin Gabe gegen den Verlust sympathischer vegetativer Kontrolle in frühen Stadien ¹⁰⁷. Auch bei RBD Patienten konnte eine reduzierte HRV und eine Störung parasymphatischer sowie sympathischer kardialer Modulation gezeigt werden ^{80,67}.

4.9. Polysomnographie

Da in der vorliegenden Studie das EKG von Polysomnographien zur Analyse der HRV verwendet wurden, soll dieses Verfahren im Folgenden kurz erklärt werden.

Bei der Polysomnographie (PSG) handelt es sich um eine umfassende Untersuchung des Schlafes, welche insbesondere für die Diagnostik von schlafbezogenen Atem- oder Bewegungsstörungen und Schlafstörungen eingesetzt wird. In der Regel findet eine PSG stationär in einem Schlaflabor statt. Hierbei werden bei dem Patienten während des Schlafs kontinuierlich verschiedene Körperfunktionen gemessen und aufgezeichnet. Hierzugehören die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG), eines Elektrookulogramms (EOG), eines Elektromyogramms (EMG), eines EKG, eine Messung der Pulsoxymetrie, der Körpertemperatur, des Atemflusses, der Atembewegungen und eine Videometrie.

Für die Durchführung einer PSG bestehen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), welchen in DGSM-akkreditierten Schlaflaboren gefolgt wird. Auch die Auswertung und Messung dieser PSG ist durch die Amerikanische Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) in Leitlinien standardisiert ¹⁰⁸.

Für die Interpretation der PSG ist die Einteilung des Schlafes in verschiedene Schlafstadien wichtig. Die Schlafphasen werden im sogenannten Hypnogramm festgehalten. Von Rechtschaffen und Kales wurden die Schlafstadien *Wach*, *non-REM 1 bis 4 (N1 bis N4)* und *REM* („*rapid eye movement*“) definiert, welche durch das EEG, das EOG und EMG ermittelt werden können ¹⁰⁹. Seit 2008 wird der Schlaf nach den AASM-Kriterien eingeteilt, welche nur noch die Phasen *Wach*, *REM* und *non-REM 1-3 (N1-N3)* definieren ¹⁰⁸. In der AASM Einteilung wurden die Phasen *N3* und *N4* aus der Rechtschaffen und Kales Einteilung zusammengefasst. Zur

einfacheren Abgrenzung der älteren und aktuellen Einteilung wird die Phase *N3* nach AASM in der vorliegenden Arbeit als „*slow wave sleep*“ (*SWS*) bezeichnet.

Die Aktivität des vegetativen Nervensystems unterscheidet sich während der einzelnen Schlafphasen. Obwohl der Sympathikus während des Schlafs insgesamt weniger aktiv ist als im Wachheitszustand, dominiert im REM-Schlaf der Sympathikus ¹¹⁰. Im REM-Schlaf sind Herzfrequenz und Blutdruck vergleichbar mit Werten im wachen Zustand und deutlich höher als in tieferen Non-REM-Schlafphasen. Durch den höheren Sympathikotonus nimmt die Anzahl ektopischer Erregung und damit das Auftreten von Extrasystolen zu. Im Non-REM-Schlaf nehmen Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Muskeltonus und Schweißsekretion ab ^{110,111}. Dies ermöglicht die Einteilung von Non-REM-Schlaf in parasympathisch dominierte und REM-Schlaf in sympathisch dominierte Phasen ¹¹².

5. Zielsetzung

Zusammenfassend ist für Studien zur Entwicklung einer kausalen Therapie und neuroprotektiven Behandlung von Parkinson-Syndromen eine genaue Identifizierung des Beginns und sichere Unterscheidung dieser Erkrankungen essentiell. Obwohl es sich bei Parkinson-Syndromen um eine klinische Diagnose handelt, ist das klinische Vollbild zu Beginn häufig noch nicht apparent. Für die Unterscheidung von verschiedenen Parkinson-Syndromen werden daher häufig aufwendige diagnostische Verfahren eingesetzt.

Der aktuelle Stand der Forschung legt nahe, dass sich die Parkinson-Syndrome insbesondere im Ausmaß der vegetativen Störungen unterscheiden⁶⁹. Mehrere Studien konnten Unterschiede hinsichtlich der sympathischen kardialen Innervation zwischen den Parkinson-Syndromen zeigen. Die Analyse der kardialen Denervation, als Marker der vegetativen Dysfunktion, scheint ein vielversprechender Ansatz zur Differenzierung der Parkinson-Syndrome zu sein^{19,10}. Die Analyse der HRV ist eine anerkannte Methode, um Einfluss des vegetativen Nervensystems zu untersuchen. Bisher lieferten Studien zur HRV-Analyse bei Parkinson-Syndromen keine einheitlichen Ergebnisse.

Die DC ist ein neuerer HRV-Parameter, welcher eine gesonderte Untersuchung des parasympathischen Anteils der kardialen Denervation bei Parkinson-Syndromen ermöglicht. Eine Studie zur Unterscheidung von Parkinson-Syndromen anhand der DC in verschiedenen Schlafstadien lag zum Zeitpunkt des Promotionsantrags noch nicht vor und ist auch bis Juli 2021 nicht veröffentlicht.

Da es sich bei der RBD möglicherweise um eine Frühphase von α -Synuklein-assoziiierter Neurodegeneration handelt, sind RBD Patienten ebenfalls eine sinnvolle Studiengruppe, um die Aussagekraft von Prädiktoren neurodegenerativer Erkrankungen zu untersuchen⁸. Eventuell lässt sich durch die Schwere der kardialen Denervation bei RBD-Patienten auch eine Tendenz erkennen, ob es zu einer Konversion in ein Parkinson-Syndrom kommt und wenn, in welchen Subtyp.

Um festzustellen, ob es sich bei der DC um einen geeigneten Screening-Parameter handelt, soll ebenfalls ein Kollektiv gesunder Kontrollen untersucht werden. Da bereits bekannt ist, dass die kardiale Denervation und vegetative Störungen bei Parkinson-Syndromen korrelieren, soll ein Zusammenhang zwischen der DC und typischen diagnostischen Methoden sowie der klinischen Symptomatik untersucht werden.

Da multiple Einflüsse auf die HRV bekannt sind, sollen in der Studie mögliche Störfaktoren identifiziert werden. Da bekannt ist, dass HRV-Parameter sehr abhängig von den Aufnahmebedingungen sind, soll das EKG aus PSG verwendet werden. Vorteil der Verwendung von EKG, die im Rahmen einer PSG erhoben wurden, sind die vorliegenden Standards für die Aufnahme einer PSG. Zusätzlich ermöglicht die Verwendung von EKG aus PSG eine Schlafphasen-spezifische Analyse der DC. Da die Dominanz von Parasympathikus und

Sympathikus in verschiedenen Schlafphasen bekannt ist, kann die Zuordnung der DC zu parasympathischen Einflüssen wohlmöglich weiter belegt werden.

Schließlich soll die DC mit etablierten HRV-Parametern verglichen werden. Zunächst um zu untersuchen, ob sich die DC zur Unterscheidung der Parkinson-Syndrome besser eignet als klassische HRV-Parameter und um die bisherige Interpretation der DC als Indikator für parasympathische Modulation zu untersuchen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Unterscheiden sich Patienten mit PK, MSA, PSP, RBD und gesunde Kontrollen hinsichtlich der DC?
- In welchen Schlafphasen lassen sich Unterschiede ausmachen und unterstützt das Verhalten der DC im Schlaf die Einordnung als parasympathischer Parameter?
- Wird die DC von demographischen Daten beeinflusst?
- Lassen sich die Studiengruppen besser anhand der DC als mithilfe von etablierten HRV-Parametern, wie SDNN, SDANN, pNN50 und LF/HF, unterscheiden?
- Korreliert die DC mit klinischen Parametern für motorische und nicht-motorische Symptome oder den Ergebnissen gängiger Methoden in der Parkinson-Diagnostik?
- Unterscheiden sich Patienten zu Krankheitsbeginn und im Verlauf der Krankheit hinsichtlich der DC voneinander?
- Unterscheiden sich Konverter von den anderen Studiengruppen hinsichtlich der DC?
- Was sind Störfaktoren der DC?

6. Patienten, Material und Methoden

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Prof. Dr. med. G. Richter bewilligt. Da es sich um eine rein retrospektive, anonymisierte Datenauswertung handelt, wurden keine Patienteneinwilligungen oder ein formaler Ethikantrag benötigt. Ebenso wurde die Verwendung des Datensatzes der SIESTA-Studie („System for Integrating polygraphic recordings for describing sleep architecture and its validation on sleep disturbance“)¹¹³ bewilligt (siehe Kapitel 8.8).

6.1. Kollektiv

6.1.1. Rekrutierung

Für diese retrospektive Studie wurden PSG aus dem Routine-Datenspeicher des neurologischen Schlaflabors des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg und aus der für Studien angelegten Datenbank für RBD Patienten (German RBD Registry) der Klinik für Neurologie des Fachbereiches Humanmedizin der Universität Marburg verwendet. Hierunter befanden sich ebenfalls einige PSG, die in dem Schlaflabor der Hephata-Klinik Schwalmstadt-Treysa aufgenommen wurden, da es sich bei der RBD-Datenbank um ein Kooperationsprojekt beider schlafmedizinischer Zentren handelt. Die verwendeten PSG wurden zwischen 2004 und 2019 aufgenommen.

Über die Anmelde- und Teilnehmerlisten des Schlaflabors und die Teilnehmerlisten der RBD Datenbank wurden geeignete Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert. Die Gesunden Kontroll-Probanden wurden aus dem Kollektiv der SIESTA-Studie rekrutiert¹¹³. Diese Studie aus den Jahren 1998-2000 analysierte den Schlaf von 185 gesunden Probanden anhand von stationären PSG¹¹³.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden mittels eines Studiencodes unter fortlaufender Nummer anonymisiert. Wurden bei einem Patienten mehrere PSG durchgeführt, so wurde dies anhand der Nächte durch eine chronologische Kennung codiert. Der Studiencode konnte dem betreffenden Patienten nur über den Anonymisierungsschlüssel, welcher im Büro des Studienleiters verblieb, zugeordnet werden.

6.1.2. Studiengruppen

Folgende Studiengruppen wurden zu Beginn der Rekrutierung definiert:

- I. Gesunde Kontrollen (GK)
 - a. Probekollektiv gesunder Kontrollen
 - b. Alters-korrigierte gesunde Kontrollen
- II. Parkinson-Krankheit (PK)
 - a. PK
 - b. PK und RBD in PSG (PK+RBD)
- III. Multisystematrophie (MSA)
 - a. MSA
 - b. MSA und RBD in PSG (MSA+RBD)
- IV. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
- V. REM-sleep behaviour disorder (RBD)
- VI. RBD Patienten mit Konversion zur PK (kPK)
- VII. RBD Patienten mit Konversion zur MSA (kMSA)

Insgesamt wurden 345 Patienten rekrutiert, davon wurden 47 Patienten aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen (siehe Ausschlusskriterien 5.2.2). Insgesamt wurden 298 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden anhand der Einschlusskriterien (Kapitel 5.2.1.) in die jeweilige Studiengruppe eingeteilt.

Als Konversion wurde in der vorliegenden Arbeit eine zunächst vorliegende RBD, welche sich sekundär in ein Parkinson-Syndrom entwickelte, definiert. Dazu zählten jene Patienten, welche zunächst an einer mittels PSG gesicherten RBD erkrankten und erst im Verlauf eine idiopathische Parkinson-Krankheit (PK) oder ein atypisches Parkinson-Syndrom (MSA oder PSP) entwickelten. Dafür musste die Diagnose der RBD nicht nur anamnestisch, sondern ebenfalls anhand einer PSG gesichert sein. Darüber hinaus musste eine PSG vor dem Zeitpunkt der Konversion vorliegen.

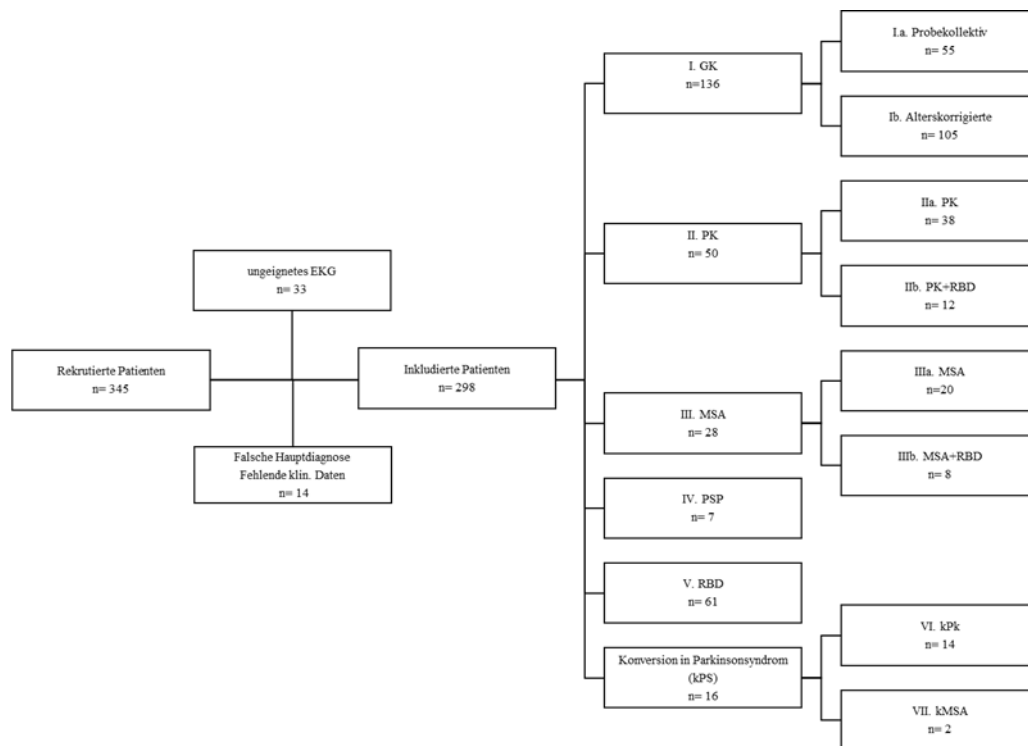


Abbildung 3: „Consort table“. Die Patientenzahl in Gruppe I. entspricht nicht der Summe von Ia. und Ib., da 31 Patienten sowohl im Probekollektiv, als auch in der alters-korrigierten Gruppe verwendet werden konnten.

Fehlte einem Patienten eine PSG vor der Konversion zum Parkinson-Syndrom und lag lediglich eine PSG zum Zeitpunkt vor, an dem der Patient bereits unter RBD und einem Parkinson-Syndrom litt, dann entsprach dies in dieser Studie nicht einer Konversion.

Konnte eine RBD trotz positiver Anamnese nicht mittels PSG nachgewiesen werden, auch als „RBD-like-syndrome“ bezeichnet, wurden diese Patienten nach ihrer Hauptdiagnose in die jeweilige Gruppe eingeteilt (Gruppe II. oder IV.) (Tabelle 1 und 2). Da teilweise nur eine PSG zum Zeitpunkt vorlag, an dem zusätzlich zur RBD ein Parkinson-Syndrom bereits bestand, wurden die Patienten in die Subgruppen ihrer Hauptdiagnose (Gruppe IIb. oder IIIb.), zugeordnet.

Diese Definition sollte sicherstellen, dass die PSG der Konverter den zeitlichen Verlauf der Konversion darstellen, sowie einen Vergleich mit nicht-konvertierenden RBD Patienten zulassen.

Nachweis von RBD in PSG von PK

		negativ	positiv
Anamnese	20 positiv	8 (RBD-like-Syndrome)	12
	30 negativ	30	0
		<i>Ila. PK=38</i>	<i>Iib. PK+RBD= 12</i>

Tabelle 1: "Nachweis von RBD in PSG von PK" Gruppe II. und Aufteilung in Subgruppen Ila. und Iib. Zusammenhang zwischen RBD und PK, aufgeschlüsselt nach PK, PK+RBD und RBD-like-Syndrome in Anzahl „n Patienten“.

Nachweis von RBD in PSG von MSA

		negativ	positiv
Anamnese	12 positiv	4 (RBD-like-Syndrome)	8
	16 negativ	16	0
		<i>IIIa. MSA=20</i>	<i>IIIb. MSA+RBD= 8</i>

Tabelle 2. "Nachweis von RBD in PSG von MSA" Gruppe III. und Aufteilung in Subgruppen IIIa. und IIIb. Zusammenhang zwischen RBD und MSA in Gruppe III., aufgeschlüsselt nach MSA, MSA+RBD und RBD-like-Syndrome in Anzahl „n Patienten“.

6.2. Klinische Charakterisierung und Qualitätssicherung

Zur sicheren Einordnung jedes Patienten wurden im Verlauf alle im „ORBIS“, dem krankenhauseigenen Informationssystem, abgespeicherten patientenbezogenen Dokumente gelesen und die Informationen in einer separaten, anonymisierten Tabelle zusammengefasst. Auf Basis dieser klinischen Daten und der jeweiligen Diagnosekriterien erfolgte eine Kontrolle der Einschlussdiagnose und die endgültige Zuordnung zur Studiengruppe sowie die Unterscheidung in eine mögliche, wahrscheinliche oder histopathologisch gesicherte Hauptdiagnose.

Alle in den Arztbriefen genannten Hauptdiagnosen wurden anhand obengenannter Diagnosekriterien nochmals nachvollzogen. Patienten, die laut Arztbrief noch keine endgültige Diagnose hatten, wurden nur bei Erfüllung der Diagnosekriterien und mehrfach beschriebenem dringlichen Verdacht unter der jeweiligen Diagnose geführt.

Darüber hinaus wurden retrospektiv alle für die Studie relevanten Daten erhoben. Hierzu zählten neben demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe auch die Zeitpunkte der Erstmanifestation und Erstdiagnose (ED) der jeweiligen Erkrankung. Auch die Ergebnisse der PSG im Sinne eines Normalbefundes oder eines pathologischen Befundes wurden festgehalten.

Klinische Daten, die die jeweilige Erkrankung weiter charakterisierten, wurden ebenfalls erhoben, um eine genaue Zuordnung des Patienten zu einer Studiengruppe sicherzustellen. Hierzu zählten neurologische Symptome wie Rigor, Tremor, Bradykinese, Posturale Instabilität,

sakkadierte Blickfolgen, Ataxie, Dysarthrie, Dysmetrie im Finger-Nase-Versuch, Dysphagie, Hyposmie, Gedächtnisprobleme, Depression und Halluzinationen. Ebenfalls wurden klinische Daten wie das Ansprechen auf dopaminerge Medikation und eine rasche Progression der Erkrankung erhoben. Auch vegetative Symptome wie orthostatische Beschwerden, Synkopen, Obstipation, Inkontinenz, vermehrter Harndrang, sexueller Funktionsstörungen und vermehrtes Schwitzen wurden, jeweils mit Jahr des Erstauftretens, erhoben. Wurde in der Dokumentation des Krankheitsverlaufs das Erstauftreten eines Symptoms nicht datiert, wurde dessen erste Erwähnung in einem Arztbrief als Zeitpunkt der Erstmanifestation festgelegt.

Des Weiteren wurden beim Patienten erhobene, bereits wissenschaftlich anerkannte, klinische Scores eingeschlossen (Tabelle 3). Hierzu gehörten der „Montreal-Cognitive-Assesment Test“ (MOCA) ein Screening Test zum Aufdecken leichter kognitiver Defizite ¹¹⁴ und der „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI) zur Einschätzung der Schwere einer vorliegenden Depression ¹¹⁵. Auch die Ergebnisse eines Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire (PDNMS), eines Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen bei Parkinson-Syndromen, wurde erhoben ⁷⁰. Der „REM-Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire“ (RBD-SQ), ein Fragebogen mit dem die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden RBD eingeschätzt werden kann, wurde ebenfalls miteingeschlossen ⁴³. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der „Mini-Mental-State-Examination“ (MMSE) erhoben, bei der es sich um ein Screeningverfahren für kognitive Defizite, insbesondere hinsichtlich einer Demenz, handelt ¹¹⁶. Ebenfalls wurde die Einteilung nach der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS) erhoben, in welcher mit drei Kategorien Verhalten/Stimmung/Kognition (UPDRS I), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) und motorische Symptome und Fähigkeiten (UPDRS III) bewertet werden ¹¹⁷. Die klinische Einteilung der Patienten mit Parkinson-Syndrom nach Hoehn und Yahr in die möglichen Stadien 1 bis 5 wurde ebenfalls erhoben. Diese Stadieneinteilung wird vor allem genutzt, um den Progress der Erkrankung zu dokumentieren und wird maßgeblich von der Schwere der motorischen Symptome beeinflusst ¹¹⁸. Diese klinischen Scores wurden datiert erfasst, um den zeitlichen Verlauf der Erkrankung darzustellen und eine retrospektive, longitudinale Analyse zu ermöglichen. Des Weiteren wurde bei allen eingeschlossenen Patienten die Anzahl vegetativer Symptome errechnet. Dazu gehörten Synkopen, Dysphagie, Hyposmie, Inkontinenz, Obstipation und sexuelle Funktionsstörungen. In diesem Score von vegetativen Dysfunktionen („Score of autonomic dysfunctions“, SAD) konnten Werte von 0 bis 6 erreicht werden, was ausschließlich der Quantifizierung der bei einem Patienten vorliegenden Symptome und nicht der Erhebung des Schweregrades der vegetativen Dysfunktionen insgesamt diente.

Gruppe	Patienten insg.	UPDRS I-III	HY- Stadium	PD NMS	MOCA	RBD-SQ	MMSE	BDI		
PK	50	5	5	9	22	5	4	3	7	6
MSA	28	2	2	3	9	0	1	0	3	1
PSP	7	0	0	0	4	0	0	0	1	0
RBD	61	60	60	60	61	4	57	57	58	2
kPK	14	11	11	12	10	12	11	13	2	10
kMSA	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Summe	162	80	80	86	108	21	73	73	71	19

Tabelle 3: Anzahl erhobener klinischer Scores pro Studiengruppe. Angabe in „n Patienten“.

Des Weiteren wurden alle relevanten diagnostischen Maßnahmen mit Zeitpunkt, spezifischem Ergebnis und Einteilung in pathologischen Befund oder Normalbefund anhand international anerkannter Grenzwerte eingeteilt. Hierzu zählen insbesondere klinische und bildgebende Untersuchungen wie der Schellong-Test, eine TCS, ein cCT, ein MRT, ein DaTScan, die MIBG-Szintigraphie, die IBZM-Szintigraphie, sowie das FDG-PET (Tabelle 4).

Gruppe	Patienten insg.	Schellong	cCT	MRT	TCS	DaTScan	FDG- PET	IBZM	MIBG
PK	50	18	5	28	9	37	4	9	8
MSA	28	25	6	24	6	19	4	21	16
PSP	7	4	1	6	1	2	1	4	0
RBD	61	4	2	41	48	57	19	0	33
kPK	14	0	2	7	8	13	5	1	6
kMSA	2	2	1	2	1	2	1	0	1
Summe	162	53	17	108	73	130	34	35	64

Tabelle 4: Anzahl erhobener diagnostischer Maßnahmen pro Studiengruppe. Angabe in „n Patienten“.

Ebenfalls wurden mögliche Störfaktoren (engl. „Confounder“) erhoben, welche unabhängig von der vorliegenden Hauptdiagnose Einfluss auf die Funktion der kardialen Innervation oder das EKG nehmen könnten und damit auch die HRV-Parameter beeinflussen könnten (siehe Kapitel 3.5.2). Hierzu zählten kardiale Vorerkrankungen und Interventionen am Herzen, wie ein abgelaufener Myokardinfarkt (MI) oder ein Akutes Koronarsyndrom (ACS), eine vorliegende Koronare-Herzkrankheit (KHK), Z.n. kardio-pulmonaler Reanimation (CPR), Z.n. Herzkatheter-Interventionen oder Herzoperationen (Tabelle 6). Ebenso erhoben wurden weitere Vorerkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Depression, Demenz, Restless-leg-Syndrome, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und periphere Polyneuropathien

(PNP) (Tabelle 5). Eine Analyse dieser Nebendiagnosen erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht und soll in folgenden Studien analysiert werden.

Gruppe	Patienten	DM	PNP	Depression	Schlaganfall	RLS	Schlafapnoe	AT
PK	50	6	5	7	3	4	9	18
MSA	28	4	4	7	0	2	7	10
PSP	7	0	0	2	0	0	0	4
RBD	61	7	7	8	1	6	7	19
kPK	14	1	2	1	2	1	1	7
kMSA	2	0	1	1	1	0	2	1
Summe	162	18	19	26	8	13	26	59

Tabelle 5: Anzahl erhobener Nebendiagnosen pro Studiengruppe in „n Patienten“.

Waren Herzrhythmusstörungen vorbeschrieben, wurde kontrolliert ob diese im EKG auftraten und ob die PSG ausgeschlossen werden musste. War dies nicht der Fall, z.B. bei einem vorbeschriebenen transienten Vorhofflimmern, wurde dies ebenfalls als möglicher Störfaktor gewertet.

Gruppe	Patienten	Kard. Aff.	HRST*	KHK/ACS/MI	Kardio-OP/Intervention**	Z.n. CPR	Herz/Klappeninsuff.
PK	50	16	2	4	5	2	3
MSA	28	8	3	2	3	0	0
PSP	7	1	0	1	1	0	0
RBD	61	20	3	5	8	0	3
kPK	14	9	3	2	2	0	1
kMSA	2	0	0	0	0	0	0
Summe	162	54	11	14	19	2	7

Tabelle 6: Anzahl erhobener kardialer Affektionen pro Studiengruppe in „n Patienten“. Zusätzlich hatte ein Patient der Gruppe V. RBD eine Myokarditis in der Vorgeschichte. *HRST nur wenn sie bekannt sind aber in der PSG nicht aufgetreten sind, sonst wäre die PSG nicht verwendet worden. ** Interventionen oder Operationen wie zum Beispiel Bypass- OP oder PTCA mit Stentimplantation.

Die Einnahme von Medikamenten, welche bekanntermaßen das vegetative Nervensystem oder die kardiale Innervation beeinflussen, wie β -Blocker, Levothyroxin, Amantadin, Domperidon, trizyklische Antidepressiva oder spezifische Neuroleptika mit bekannten anticholinergen Effekten (Chlorpromazin, Melperon und Clozapin) wurden ebenfalls dokumentiert (siehe Kapitel 3.9.) (Tabelle 7). Wird im folgenden Text oder in Abbildungen von Medikamenten gesprochen,

bezieht sich dies ausschließlich auf die soeben genannten. Es wurden ausschließlich die zum Zeitpunkt der PSG eingenommenen Medikamente und vorliegenden Nebendiagnosen codiert. Nebendiagnosen, die erst nach der PSG auftraten, oder eine danach beginnende Medikamenteneinnahme wurden nicht erhoben, da sie die zum Zeitpunkt der PSG noch keinen Einfluss auf die HRV haben konnten.

Gruppe	Patienten	Amantadin	β-Blocker	Domperidon	Neuroleptika	Levothyroxin	Antidepressiva
PK	50	9	6	7	3	7	6
MSA	28	13	3	15	2	1	8
PSP	7	4	0	0	0	3	2
RBD	61	0	8	1	4	1	13
kPK	14	1	7	0	0	3	3
kMSA	2	0	1	1	0	7	0
Summe	162	27	25	24	9	12	32

Tabelle 7: Anzahl erhobener Einnahme von Medikation zum Zeitpunkt der PSG pro Studiengruppe in „n Patienten“.

Die so erhobenen Daten sollten eine Korrelation von HRV und klinischem Bild der Studienteilnehmer ermöglichen. So wurden alle in z.B. Arztbriefen erwähnten relevanten Daten erhoben, um eine gut charakterisierte Kohorte sicherzustellen.

Die aus der Datenbank der SIESTA-Studie verwendeten gesunden Kontrollen waren bereits für die Aufnahme in die SIESTA-Studie charakterisiert worden und hatten somit keine Nebendiagnosen und nahmen keine Medikamente ein. Die demographischen Daten, die zum Zeitpunkt der PSG im Rahmen der SIESTA-Studie erhoben wurden, wurden auch in dieser Studie verwendet.

6.2.1. Einschlusskriterien

Alle in der Studie eingeschlossenen PSG hatten eine Aufnahmezeit von mindestens 06:30 h und enthielten mindestens eine auswertbare EKG-Ableitung. Die Qualität der restlichen Ableitungen wurde für diese Studie nicht berücksichtigt. Da es sich bei beiden Schlaflaboren, aus denen PSG verwendet wurden, um von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin akkreditierte Labore handelt, ist von leitliniengerechten, standardisierten und damit gut vergleichbaren Aufnahmebedingungen auszugehen¹¹⁹. Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie für ihre jeweilige Studiengruppe die aktuellen diagnostischen Leitlinien und Diagnosekriterien erfüllten. Dies entsprach bei der Multisystematrophie den Kriterien von Gilman et al. (Stand 2008)¹⁸, bei der PK den „UK Brain Bank Diagnostic Criteria“ (Stand 2015)

⁷, bei PSP den Kriterien der Movement Disorders Society zur Charakterisierung einer PSP (Stand 2017) ²⁴ und bei RBD den Diagnosekriterien der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (Stand 2005)¹²⁰.

6.2.2. Ausschlusskriterien

	Ausschlusskriterium	Patienten
Polysomnographien	Aufnahmedauer PSG <06:30h	4
	Fehlende EKG Ableitung	2
	Aufnahmequalität der EKG Ableitung	20
	Arrhythmien	5
	Fehlendes Hypnogramm	2
	Summe	33
Falsche Hauptdiagnose	Friedreich Ataxie	1
	Demenz von Alzheimertyp	5
	Normaldruckhydrozephalus	1
	Chorea Huntington	2
	Hauptdiagnose nicht gesichert/ fehlende klinische Daten	5
	Summe	14
Gesamt		47

Tabelle 8: Übersicht der ausgeschlossenen Patienten. Angabe in "n Patienten".

Hinweise auf neurodegenerative Erkrankungen bei Probanden der gesunden Kontrollgruppe oder Hinweise auf andere Ursachen der Symptome anstatt einer vorliegenden neurodegenerativen Erkrankung bei RBD-, PK-, MSA- und PSP-Patienten, führten zum Ausschluss aus dem Studienkollektiv. Patienten, bei denen aufgrund unvollständiger Dokumentation in Arztbriefen, Befunden, etc. keine klinischen Daten gesammelt werden konnten oder deren Krankheitsverlauf anhand der vorliegenden Dokumentation nicht auf eine Diagnose hinweisend war und diese Patienten somit nicht eindeutig zu einer Diagnose zuzuordnen waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen (siehe Tabelle 7). Patienten mit möglichen Einflussfaktoren auf die kardiale Innervation wurden aus der Studie nicht ausgeschlossen (n=126). Diese Faktoren sollten in einer Subgruppenanalyse zeigen, ob es sich um mögliche Störfaktoren handelt, die die HRV beeinflussen.

Ebenfalls wurden Patienten, deren PSG keine korrekten, zum Beispiel nur aus Bewegungsartefakten bestehenden, und nicht über den Großteil der Aufnahmezeit unterbrechungsfreien EKG-Spuren aufgezeichnet hatte, ausgeschlossen (Tabelle 7).

Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, deren EKG nicht vom Algorithmus analysiert werden konnte. Hiervon betroffen waren vor allem EKG, die sehr arrhythmisch waren oder viele Extrasystolen enthielten. Daher wurden vorsorglich PSG, deren EKG durchschnittlich mehr als 8 Extrasystolen pro Minute enthielt, nicht inkludiert, da nicht von einer korrekten Analyse des Grundrhythmus auszugehen war (Tabelle 7).

6.3. Methodik

6.3.1. Aufnahmetechnik und Rahmenbedingungen der Polysomnographien

Nach Aufnahme des Patienten in das Schlaflabor erfolgte durch Fachpersonal das Anbringen aller notwendigen Messelektroden. Für die PSG wurden standardmäßig ein EEG, ein EKG, eine Pulsoxymetrie, die Messung der Körpertemperatur, die Körperposition, sowie mittels EMG Atmungsbewegungen, Beinbewegung und Augenbewegung mittels EOG erhoben. Für die vorliegende Arbeit wurde lediglich das EKG sowie das im Nachhinein aus den EEG-Aufnahmen erstellte Hypnogramm verwendet. Die verwendeten PSG enthielten EKG mit einer Abtastrate von 160 bis 400 Hz. Zu Beginn der Nacht und am Morgen wurden vom Fachpersonal „Licht aus“ und „Licht an“ Zeiten dokumentiert. Während der nächtlichen Messung wurden die Patienten vom Personal überwacht und bei möglichen Messfehlern oder Problemen (z.B. Diskonnektion einer Elektrode etc.) konnte jederzeit eingegriffen werden. Es wurde über das Programm AliceSleepware© ein Kurzbericht der PSG angefertigt, in dem auch ein vom Fachpersonal des Schlaflabor erstelltes Hypnogramm abgespeichert wurde.

6.3.2. Ablauf der Datenbearbeitung

Im Folgenden konnte entweder über das Programm AliceSleepware© oder über den unter dem Patientennamen abgespeicherten PSG-Kurzbericht die Aufzeichnungsnummer des Schlaflabors gefunden werden. Mittels dieser Aufzeichnungsnummer konnte die PSG gesucht und mit dem Programm AliceSleepware© in eine Datei des „European Data Format“ (EDF) konvertiert werden. Diese EDF-Datei wurde mit der Software EDF-Trace (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg, Dr. rer. nat. Karl Kesper, Stand 25.01.2019) geöffnet, womit automatisch alle Ableitungen der PSG graphisch dargestellt wurden. In einem nächsten Schritt wurde das Hypnogramm in die PSG eingefügt. Dies ermöglichte eine Schlafstadien-spezifische Analyse der HRV. Das Hypnogramm wurde in dem Routine-Dateispeicher des Schlaflabors unter derselben Aufzeichnungsnummer wie die PSG in einer RSL-Datei abgespeichert. Wurde das Hypnogramm gefunden, konnte es mittels der EDF-Trace Software importiert werden und wurde

ebenfalls als Aufnahmespur im Programm angezeigt. Danach wurde die „Time in Bed“ (TIB) über „Licht-an/Licht-aus-Zeiten“ in das Hypnogramm eingefügt. Diese Zeitpunkte markieren den eigentlichen Beginn und Ende der Schlafenszeit und somit der standardisierten Umgebungsbedingungen für den Patienten. Die TIB konnte den PSG-Kurzberichten, welche routinemäßig abgespeichert werden, entnommen werden. Dem Hypnogramm konnten folgende Schlafphasen entnommen werden: „gesamte Aufnahmezeit“ (AZ), „gesamter Schlaf“ (*Schlaf*), „REM-Schlaf“ (REM), „non-REM 1-4“ (NI-4), nach Rechtschaffen und Kales, oder „non-REM 1 und 2“ (NI-2), sowie „slow wave sleep“ (SWS), nach AASM. Zur verbesserten Übersichtlichkeit werden die Bezeichnungen der Schlafphasen im Folgenden kursiv gedruckt. Zunächst wurden die in der PSG enthaltenen EKG-Ableitungen gesichtet. Es konnten je nach Aufnahme ein oder zwei EKG-Ableitungen enthalten sein. Nach der Sichtung wurde die qualitativ bessere EKG-Ableitung mit weniger Pausen, Artefakten und einem idealtypischen QRS-Komplex zur Analyse ausgewählt. Lag nur eine geeignete EKG-Ableitung, jedoch in falscher Orientierung vor, so konnte diese vor der Herzschlaganalyse mittels EDF-Trace invertiert werden.

6.3.3. Funktion des Algorithmus

Analysiert wurde die EKG-Ableitung mithilfe eines signalverarbeitenden Algorithmus der im Programm EDF-Trace enthalten ist. Das Ergebnis dieser Analyse erscheint danach als EKG-Detect-Spur in der EDF-Datei. Der Algorithmus arbeitet mittels Mustererkennung oder Signalform-Vergleich. Hierbei wird eine optimierte Testsignalform eines QRS-Komplexes als Vorlage verwendet. Mithilfe dieser Testform wird die ausgewählte EKG-Ableitung gescreent und die Testform an die in der ausgewählten EKG-Ableitung enthaltenen QRS-Komplexe angepasst. Das so entstandene individuelle Muster eines Herzschlages benutzt der Algorithmus als Muster für die QRS-Erkennung.

Im nächsten Schritt wird jeder Ausschlag der EKG-Ableitung mit dem Muster QRS-Komplex verglichen. Wird eine Übereinstimmung von 50% überschritten (im Folgenden als Schranke bezeichnet), schreibt der Algorithmus einen Ausschlag auf die EKG-Detect-Spur. Je höher der Ausschlag auf der EKG-Detect-Spur, desto größer ist die Übereinstimmung zwischen erkanntem QRS-Komplex und ermitteltem Muster. Damit ist die Amplitude der EKG-Detect-Spur ein Maß für die Erkennungssicherheit des Herzschlages.

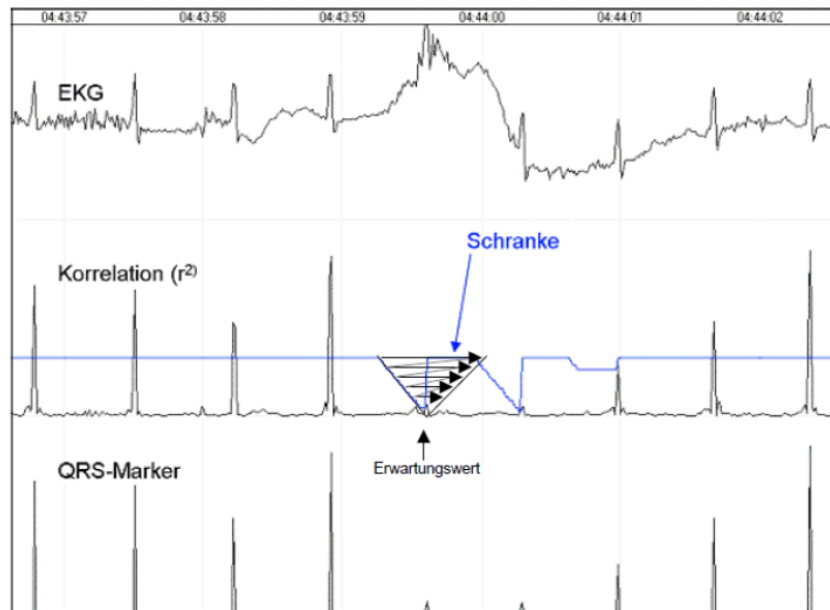


Abbildung 4: "Erstellen der EKG-Detect-Spur im Programm EDF-Trace"
 Erstellen der EKG-Detect-Spur hier als „QRS-Marker“ aus dem EKG, sowie
 Darstellung der sinkenden Schranke bei ausbleibender Korrelation über dem
 Erwartungswert. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper
 (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Wird die benötigte Übereinstimmung nicht erreicht, entsteht kein Signal in der EKG-Detect-Spur und der Algorithmus analysiert den nächsten QRS-Komplex. Je länger kein QRS-Komplex erkannt wird, desto geringer muss die Übereinstimmung zwischen EKG-Ausschlag und Muster QRS-Komplex sein, um zu einem Signal in der EKG-Detect-Spur zu führen. Dies geschieht, indem der Erwartungswert bei ausbleibendem Herzschlag steigt und dadurch die Schranke, ab welcher ein Ausschlag als Herzschlag gezählt wird, sinkt (Abbildung 4).

Am Ende der Analyse hat die Software damit die neue Ableitung „EKG-Detect“ geschrieben. In dieser entspricht jeder Ausschlag der R-Zacke eines QRS-Komplexes, womit die EKG-Detect-Spur im Folgenden zur Berechnung der HRV-Parameter verwendet werden kann. Die Berechnung der HRV-Parameter durch die Software konnte über den gesamten Aufnahmezeitraum oder für die jeweils im Hypnogramm enthaltenen Schlafphasen erfolgen. Neben der EKG-Detect-Spur wurde eine Ableitung mit der errechneten Herzfrequenz erstellt, mithilfe derer sich kurze Pausen oder Artefakte schnell erkennen ließen (siehe Abbildung 5a).

6.3.4. Korrektur des Algorithmus

Aufgrund des Signalform-Vergleichs wurden Artefakte, z.B. durch eine lose Elektrode oder Bewegungen, von dem Algorithmus in der Regel nicht erkannt. Areale mit geringer Signalstärke konnten durch die sinkende Schranke des Algorithmus zumeist noch erkannt werden. Dennoch können bei der QRS-Komplex-Erkennung Fehler auftreten, welche die errechneten HRV-Parameter in hohem Maße beeinflussen. Daher wurde jeder QRS-Komplex und dazugehöriger, vom Algorithmus gesetzter, Ausschlag der EKG-Detect-Spur jeder PSG visuell überprüft und bei fehlender Übereinstimmung korrigiert.

Dies entspricht beispielsweise bei einer PSG von 06:30 h, der für den Einschluss in die Studie definierten Mindestdauer, bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 60 Schlägen/min insgesamt 23.400 Herzschlägen, die für eine PSG visuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert wurden.

Die Korrektur der EKG-Detect Spur erfolgte mittels der EDF-Trace Software. Alle Änderungen wurden nach abgeschlossener manueller Korrektur übernommen und gespeichert. Im Rahmen der Voranalyse (siehe Kapitel 6.3.) wurden wiederkehrende Fehler des Algorithmus erhoben und die daraus resultierenden Korrekturmaßnahmen festgelegt.

Im Folgenden werden die häufigsten Fehler des Algorithmus sowie deren Korrekturmaßnahmen aufgeführt:





Abbildung 5a und b: "Korrektur des EKG im Programm EDF-Trace" 5a) Vor und 5b) nach Interpolation eines Herzschlags. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Zum Teil wurden im Rahmen von Artefakten Herzschläge nicht erkannt, da sie aufgrund einer verschobenen Ableitung nicht ausreichend mit dem Muster korrelierten (Abbildung 5a). Zur Korrektur dieses Analysefehlers konnten manuell Herzschläge interpoliert werden. Alle manuell interpolierten Herzschläge erhielten automatisch eine Übereinstimmung mit der EKG Spur von 50%. Die Interpolation erfolgte, sofern möglich auf Grundlage der zweiten synchronen EKG-Ableitung, die primär nicht zur Herzschlaganalyse ausgewählt wurde. Lag keine solche Vorlage vor, so wurde manuell in der vorherbestehenden Herzfrequenz interpoliert, sodass keine künstlich gesteigerte HRV entstand (Abbildung 5b).

Um zu gewährleisten, dass durch die dem Algorithmus unterlegene visuelle Korrektur keine Verzerrung der HRV auftrat, wurden nie mehr als 8 Herzschläge frei interpoliert. Eine Interpolation von mehr als 8 Herzschlägen in Folge wurde von der Software auch nicht mehr über eine Schnellfunktion zugelassen.

In manchen Fällen trat in einem längeren Intervall kein Herzschlag auf, insbesondere zu Beginn einer Messung. Bei weiter sinkender Schranke (siehe Abbildung 4) wurden teilweise Ausschläge in die EKG-Detect-Spur ohne ein Korrelat im EKG gesetzt (Abbildung 6). Ähnliche Analysefehler kamen bei plötzlicher Abnahme der Herzfrequenz vor, zum Beispiel im Rahmen einer kompensatorischen Pause nach einer Extrasystole oder eines Artefaktes. Diese falsch-

positiven Herzschläge ohne ein Korrelat im EKG wurden manuell gelöscht und bei Bedarf im korrekten Grundrhythmus interpoliert.

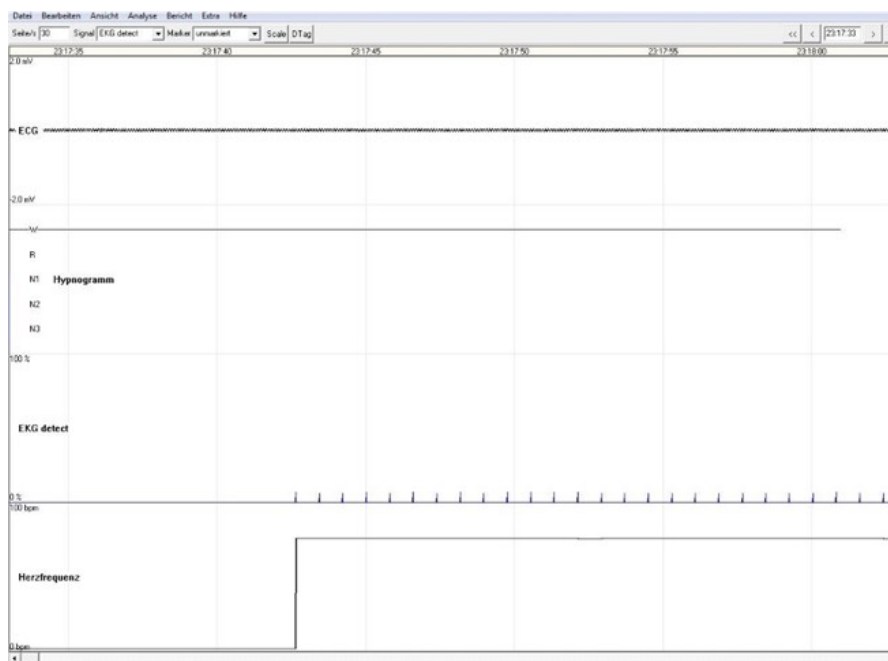


Abbildung 6: "Falsch-positive Herzschläge im Programm EDF-Trace". Falsch positive Ausschläge der EKG-Detect-Spur ohne Korrelat im EKG, die dann gelöscht werden. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Im Rahmen einer fehlerhaften Ableitung kam es zu Pausen, in denen kein Signal aufgezeichnet wurde und daher auch kein Herzschlag erkannt werden konnte.

Waren diese Abschnitte >05:00 min, so wurden diese von der Software automatisch als Pause erkannt und bei der späteren Analyse herausgerechnet. In diesem Fall erfolgte keine manuelle Korrektur (Abbildung 7).

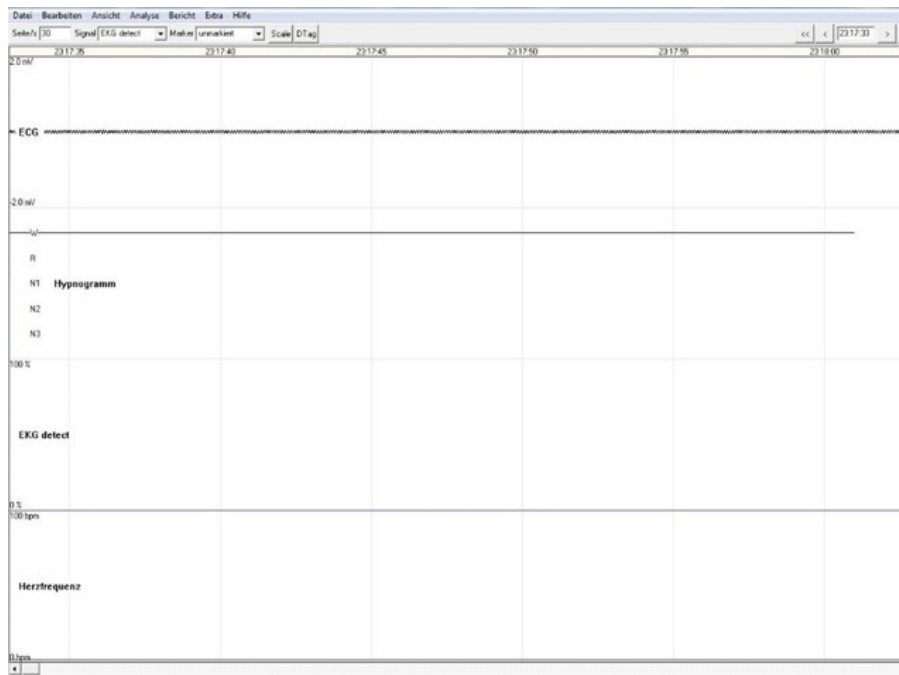


Abbildung 7: "EKG Artefakte im Programm EDF-Trace". Pause in der das EKG nur Artefakte enthielt und daher kein Herzschlag erkannt wurde. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Bei einer streckenweise sehr diskontinuierlichen EKG Ableitung >05:00 min, die nicht sicher manuell interpoliert werden konnte, wurden einzelne als „richtig“ erkannte Herzschläge gelöscht, damit der Algorithmus die Unterbrechung als Pause erkannte. Dies verhinderte, dass multiple kleine Unterbrechungen der Signalableitung in die Berechnung der HRV mit einbezogen wurden. Ein fehlendes Signal über kürzere Zeiträume <05:00 min wurde nicht automatisch als Pause erkannt. Mussten weniger als 8 Schläge interpoliert werden, so wurde dies nach Vorlage oder im bestehenden Grundrhythmus getan.

Wäre es in dieser Pause notwendig gewesen ohne Vorlage mehr als 8 Schläge zu interpolieren, wurde die EKG-Detect-Spur für den Abschnitt so belassen (Abbildung 8). Die daraus resultierende plötzliche Verlangsamung der gemessenen Herzfrequenz wurde toleriert, da bei der darauffolgenden Analyse durch eine Filterfunktion des EDF-Trace alle RR-Intervalle, welche eine Länge von <330 ms oder >2000 ms hatten oder wenn die RR-Abstände >30% kürzer oder >60% länger waren, als das vorausgehende RR-Intervall, nicht in die Analyse der HRV einbezogen wurden. Diese Filterfunktion soll den Einfluss von Extrasystolen und ektopischen Signalen, welche nicht korrekt von dem Algorithmus erkannt werden, minimieren ⁸⁵.

Dieses Verfahren wurde gewählt, um zu verhindern, dass einzelne Ausreißer relevant die HRV verzerren, ohne dass es durch regelhafte Interpolation zu einer artifiziellen Veränderung des Grundrhythmus kam.

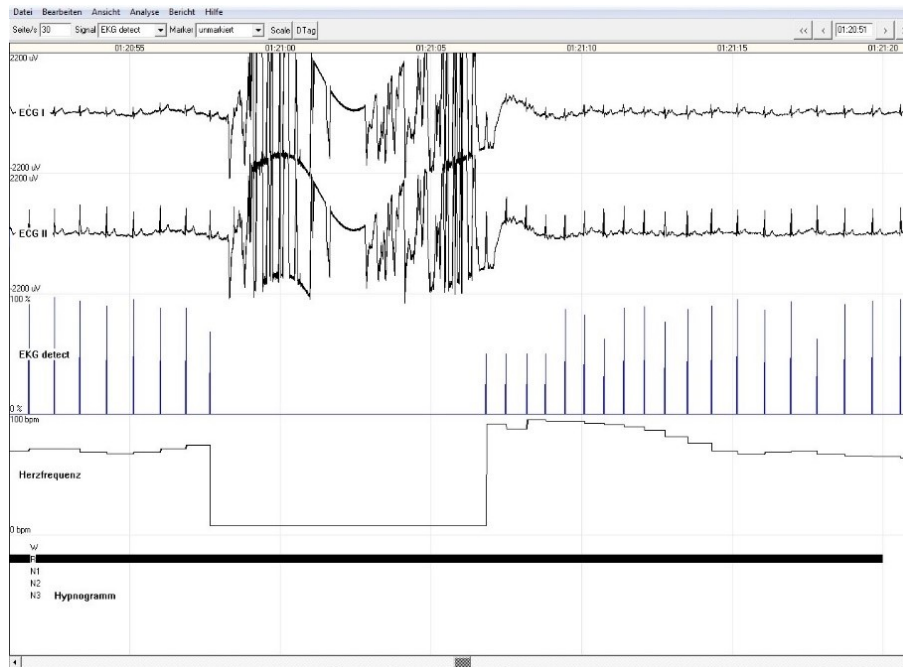


Abbildung 8. "Kurze Pause im Programm EDF-Trace". Ansicht der Software EDF-Trace mit kurzer Pause des EKG (<05:00 min), die nicht frei interpoliert wurde, da > 8 Herzschläge lang. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Aus demselben Grund wurden einzelne ventrikuläre Extrasystolen mit darauffolgender Pause, also mit konsekutiver Veränderung des Grundrhythmus, wenn vom Algorithmus als Herzschlag erkannt, belassen oder auch interpoliert (Abbildung 9). Extrasystolen des Vorhofs, die in den Grundrhythmus einfielen ohne ihn zu verändern, wurden nicht interpoliert oder ein dort gesetzter Herzschlag gelöscht (Abbildung 10a und b).

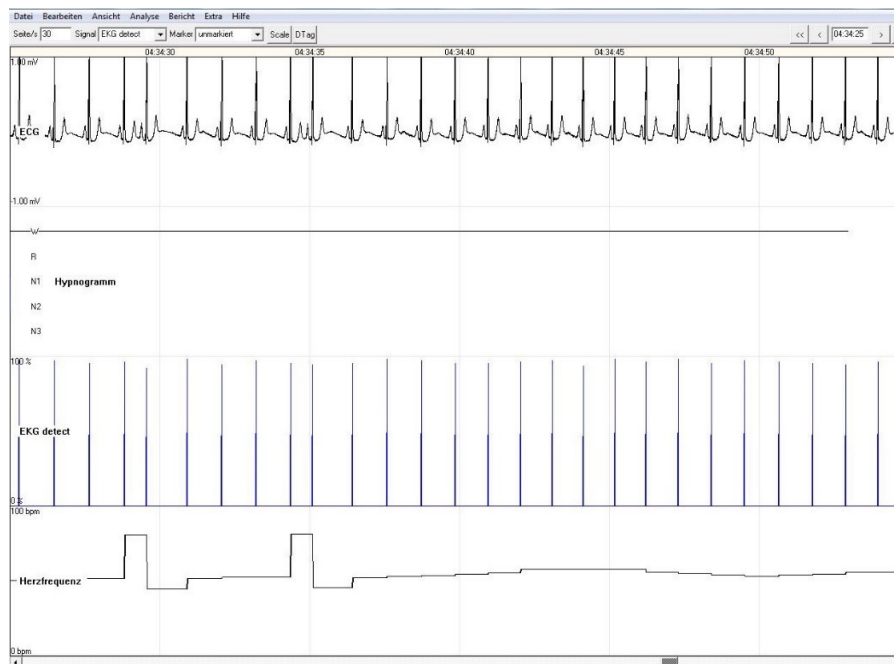


Abbildung 9: "Extrasystolen im Programm EDF-Trace". Ansicht Software EDF-Trace. Richtig erkannte Extrasystolen mit Veränderung des Grundrhythmus, die nicht korrigiert wurden. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Die Regeln im Umgang mit Pausen, Extrasystolen und Korrekturen von Herzschlägen wurden festgelegt und so auf alle in der Studie eingeschlossenen PSG angewendet. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass eine nachvollziehbare und konsequente Korrektur der Herzschläge erfolgte, sodass die errechneten HRV-Parameter unterschiedlicher PSG vergleichbar waren. Alle PSG wurden von einer einzigen Doktorandin überprüft und soweit notwendig manuell korrigiert, sodass von einer einheitlichen Bearbeitung der PSG auszugehen ist.

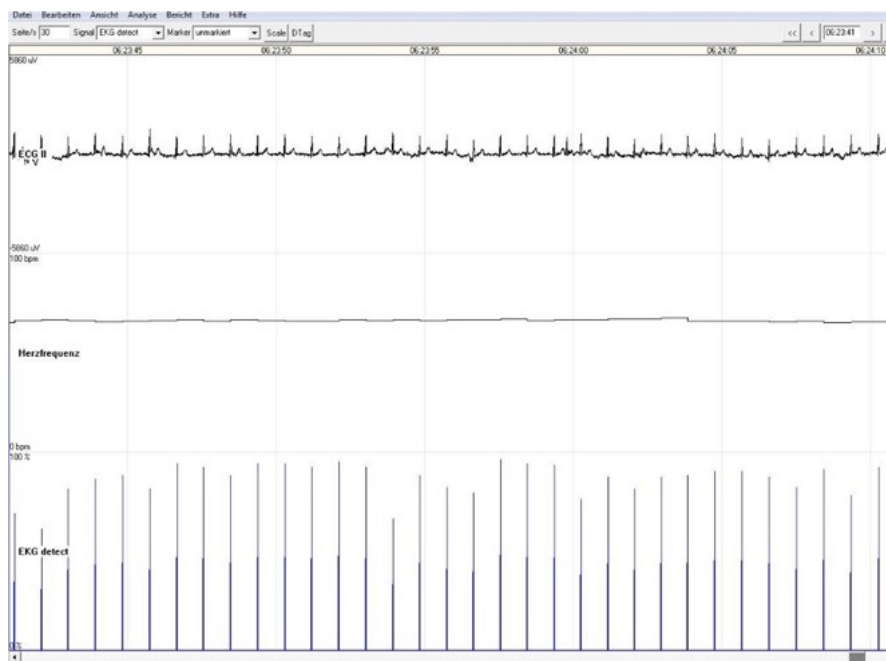
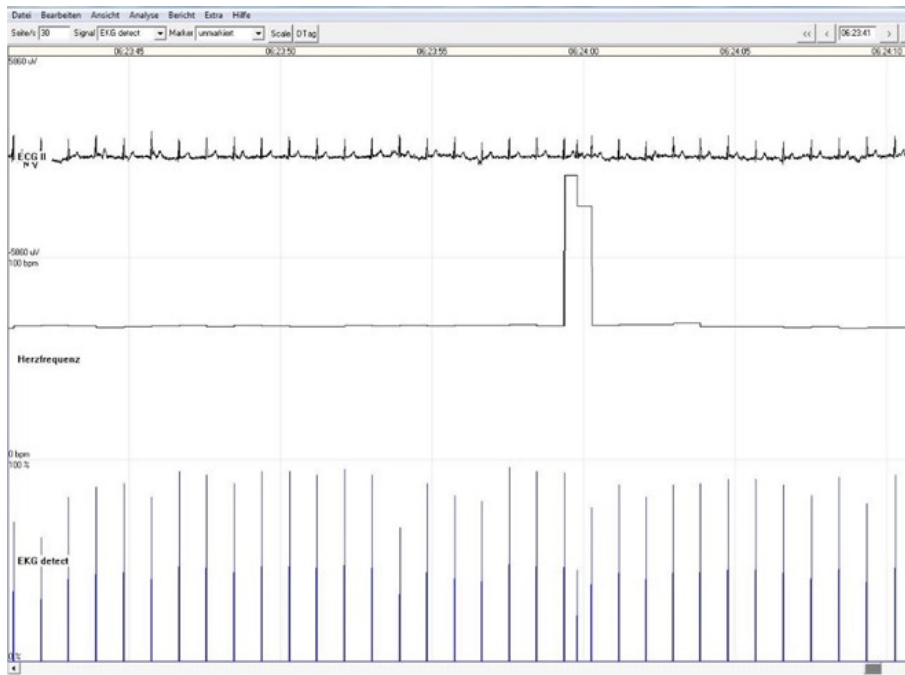


Abbildung 10a und b: "Extrasystole im Grundrhythmus im Programm EDF-Trace". Ansicht Software EDF-Trace. Richtig erkannte Extrasystole ohne Veränderung des Grundrhythmus. 8a) Vor und 8b) nach dem Löschen. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).

Bei der manuellen Kontrolle einer PSG, mit einer durchschnittlichen Dauer von 8h, war, je nach Qualität der EKG-Ableitung und daraus resultierender Zuverlässigkeit des Algorithmus, von einer Bearbeitungsdauer von 30 bis 70 Minuten auszugehen.

Nach Bearbeitung der PSG durch den Algorithmus und gegebenenfalls einer manuellen Kontrolle konnten aus der EKG-Detect-Spur durch den Algorithmus Schlafstadien-spezifisch alle HRV-Parameter berechnet werden.

6.3.5. Verwendete Herzratenvariabilitäts-Parameter

In dieser Studie wurde als führender Parameter die DC verwendet, da insbesondere ein Verlust der parasympathischen Beeinflussung der HRV nachgewiesen werden sollte. Auch sollte die DC mit gängigen HRV-Parametern verglichen werden. Die Berechnung der HRV-Parameter durch die Software EDF-Trace erfolgte nach den international gültigen mathematischen Standards^{81,85}. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden aus den vorliegenden Daten insgesamt 18 HRV-Parameter berechnet. Nicht alle dieser Parameter können im Rahmen der vorliegenden Untersuchung analysiert werden, weshalb eine Auswahl von vier HRV-Parametern zum Vergleich erfolgte. Die Ergebnisse der restlichen HRV-Parameter werden in kommenden Veröffentlichungen präsentiert und diskutiert.

Für die vorliegende Doktorarbeit wurden die SDNN und SDANN als besonders häufig in der Literatur genannte Parameter verwendet, welche als zeitbasierte Parameter einmal die Kurzzeit- und die Langzeitvariabilität abbilden (siehe Kapitel 3.8.1.).

Die pNN50 wurde ebenfalls verwendet, denn diese bildet die Aktivität des Parasympathikus ab und ist damit für einen Vergleich mit der DC besonders geeignet. Ebenso wurde der LF/HF als in der Literatur bereits etablierter HRV-Parameter für die Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität (siehe Kapitel 3.7.2) verwendet.

Obwohl es sich bei dem RMSSD um einen parasympathischen HRV-Parameter handelt, wurde er aufgrund seiner Fehleranfälligkeit bei HRST, Artefakten und Pausen nicht verwendet⁸¹. Es wurden keine geometrischen HRV-Parameter verwendet. Zum einen da die Analyse von Histogramm-basierten Parametern zwar sehr robust gegenüber Arrhythmien ist, zum anderen aber stark abhängig von Abtastrate und Messdauer ist, welche durch unser retrospektives Studiendesign nicht einheitlich waren. Ebenso eignet sich ein Poincaré-Plot zwar gut zur graphischen Darstellung, es haben aber bisher wenige Studien die daraus errechneten Parameter für einen interindividuellen Vergleich genutzt.

6.4. Statistische Analyse

Die Daten wurden mittels „MATLAB“ (The MathWorks Inc., USA), der frei zugänglichen Statistiksoftware "R" (www.r-project.org) und der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics“ (SPSS Inc., USA) Version 22.0 analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte freundlicherweise

in Zusammenarbeit mit Frau Mahboubeh Habibi, Abteilung Neurologie, UKGM, Standort Marburg.

Um den linearen Zusammenhang von Variablen zu untersuchen, wurde bei parametrischen Daten eine Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson und bei nicht-parametrischen Daten eine Spearmans-Korrelation berechnet.

Unterschiede der HRV zwischen den Studiengruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-H-Test analysiert. Um das Signifikanzniveau zu überprüfen, wurde für nicht-parametrische Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet und das Signifikanzniveau bei multiplen Testungen mittels Bonferroni-Korrektur angepasst.

Als Ausreißer wurden Daten definiert, welche mehr als 1,5 Interquartil Abstände über dem 0,75 Quartil oder unter dem 0,25 Quartil lagen. Teilweise konnten diese Daten aufgrund der Skalierung im Diagramm nicht abgebildet werden, wurden aber immer bei der Berechnung aller Variablen miteinbezogen. Sind die Ausreißer nicht mit abgebildet, wurde dies im entsprechenden Diagramm vermerkt.

7. Ergebnisse

7.1. Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung

In Tabelle 9 ist der Ablauf der Datenerhebung vom Studienbeginn im Juli 2018 bis Dezember 2019 gezeigt. Parallel dazu wurden Voranalysen, im Kollektiv der RBD-Patienten und in kleineren Patientengruppen durchgeführt. Ab Januar 2020 wurde mit der abschließenden Analyse aller Patienten begonnen.

Datum	Gesamtkollektiv	klin. Daten	I. GK	II. PK	III. MSA	IV. PSP	V. RBD	VI. u VII. kPS
Jul 18	27 (29)	23	0 (0)	9 (9)	8 (8)	0 (0)	10 (12)	0 (0)
Aug 18	48 (73)	48	0 (0)	17 (28)	20 (28)	1 (2)	10 (15)	0 (0)
Dez 18	140 (207)	96	0 (0)	44 (65)	25 (35)	5 (6)	56 (86)	10 (15)
Apr 19	209 (281)	184	55 (55)	48 (68)	25 (37)	6 (6)	60 (92)	13 (18)
Aug 19	214 (289)	273	55 (55)	48 (70)	28 (40)	6 (7)	61 (95)	15 (20)
Dez 19	299 (397)	328	136 (136)	48 (82)	38 (44)	6 (7)	61 (95)	16 (28)
Gesamt	345 (440)	340	136 (136)	50 (82)	28 (44)	7 (9)	61 (96)	16 (32)

Tabelle 9: Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung. Die Daten beziehen sich auf alle rekrutierten und somit auch auf 47 nicht in der Studie inkludierte Patienten. Angabe als „n Patienten (n PSG)“.

Die Daten der Tabelle 8 beziehen sich auf alle im Verlauf erhobenen Daten. Von den insgesamt untersuchten 345 Patienten wurden 47 Patienten nicht eingeschlossen, siehe Kapitel 5.2.2.

7.2. Demographische Daten der Studiengruppen

Insgesamt wurden 298 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hierbei waren 100 weiblich (33,56 %) und 198 männlich (66,44 %). Die Altersspanne ging von 22 bis 86 Jahre (MW 62,07 MD 64 SD \pm 13,67). Tabelle 10 zeigt die Altersverteilung und den Geschlechteranteil der einzelnen Studiengruppen.

	n Patienten	n PSG	n Frauen	n Männer	Alter	Alterspanne
Ia. GK	55	55 (55)	27 (49,09%)	28 (50,91%)	47,10 \pm 19,53	22-83
Ib. GK	105	105 (105)	53 (50,48%)	52 (49,52%)	66,81 \pm 10,94	49-86
PK	50	50 (82)	15 (30%)	35 (70%)	61,34 \pm 10	41-81
MSA	28	32 (44)	8 (28,57%)	20 (71,43%)	63,00 \pm 8,21	48-84
PSP	7	7 (9)	4 (57,14%)	3 (42,87%)	70,14 \pm 3,98	67-78
RBD	61	115 (115)	6 (9,84%)	55 (90,16%)	65,16 \pm 7,73	48-79
kPK	14	14 (28)	1 (7,14%)	13 (92,86%)	68,00 \pm 7,54	52-82
kMSA	2	2 (3)	0 (0%)	2 (100%)	61,50 \pm 7,78	56-67
Gesamt	298	379 (441)	100 (33,56%)	198 (66,44%)	62,05 \pm 13,67	22-86

Tabelle 10: "Demographische Daten der Studiengruppen". Da 24 Patienten aus Ia auch in Ib eingeteilt sind, entspricht die Gesamtanzahl der Patienten 298. Angabe des Alters in Jahren als MW \pm SD. Für Ib. GK siehe Kapitel 4.5.1.

7.3. Voranalyse

7.3.1. Negative DC

Bei Durchsicht der ersten Berechnungen der HRV-Parameter fiel auf, dass auch negative Werte für die DC berechnet wurden. Auffällig war, dass insbesondere EKG oder Schlafphasen, die vermehrt Extrasystolen enthielten, eine negative DC aufwiesen. Da die DC nur positive Werte enthalten sollte, wurde Kontakt mit Axel Bauer, dem Erstbeschreiber des DC aufgenommen und ihm die Situation geschildert. Es stellte sich heraus, dass es auch bei den von Bauer et al. (2006)

analysierten Postinfarktpatienten im Rahmen von ventrikulären Extrasystolen zu einer negativen DC kam ⁸⁵.

Ein möglicher Erklärungsansatz von Dr. Karl Kesper war eine Verschiebung der für die Berechnung der DC bestimmten Randwerte, durch eine kompensatorische Pause nach einer Extrasystole. Diese Artefakt-bedingte Verschiebung der Ankerpunkte könnte zur Negativierung der DC führen.

Aufgrund dieser Vermutungen wurde beschlossen, negative Werte der DC nicht in die Analysen miteinfließen zu lassen, dies betraf 17 Patienten (5,7%) und 24 PSG (5,69%) bei einem gesamten Patientenkollektiv von 298 Patienten und 422 bearbeiteten PSG (Tabelle 11).

	Patienten Gesamt	PSG Gesamt	Patienten mit neg. DC	PSG mit neg. DC
Ia. GK	55	55	2 (3,64%)	2 (3,64%)
Ib. GK	105	105	5 (4,76%)	5 (4,76%)
PK	50	82	2 (4%)	5 (10%)
MSA	28	44	2 (7,14%)	4 (14,29%)
PSP	7	9	1 (14,29%)	1 (14,29%)
RBD	61	115	3 (4,92%)	5 (4,35%)
kPK	14	28	1 (7,14%)	1 (3,57%)
kMSA	2	3	1 (50%)	1 (33,33%)
Gesamt	298	422	17 (5,7%)	24 (5,69%)

Tabelle 11: Patienten mit negativer DC. Der Anteil an PSG mit negativer DC und PSG Gesamt bezieht sich auf die Anzahl aller bearbeiteten PSG, d.h. auch nicht inkludierte PSG und Patienten. Angabe in „n Patient (Anteil in %)“.

Die Schlafphasen-spezifische Analyse der DC zeigte, dass in einer PSG mit einer negativen DC nicht alle Schlafphasen einen negativen Wert hatten. Daher wurde überprüft, ob es auch möglich wäre jeweils nur die Schlafphasen mit einer negativen DC zu exkludieren, um möglichst viele Daten erhalten zu können. Beide Methoden, der Ausschluss der gesamten PSG versus nur der betroffenen Schlafphase, wurden in der Studiengruppe der RBD Patienten für alle Schlafphasen berechnet.

Schlafphase	p-Wert	ex: ganze Messung	ex: Schlafphase
AZ	0,776	59	59
Schlaf	0,613	58	59
REM	0,654	56	57
N1	0,81	57	57
N2	0,731	57	57
SWS	0,836	56	56

Tabelle 12: Deskriptive Statistik zum Ausschluss einer PSG mit negativer DC versus nur der betreffenden Schlafphase. Exemplarisch in der Gruppe RBD. Angabe in n (Patienten). Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert. Zu beachten ist, dass es aufgrund des Ausschlusses ganzer PSG zu unterschiedlichen Patientenzahlen zwischen den beiden Gruppen kommt.

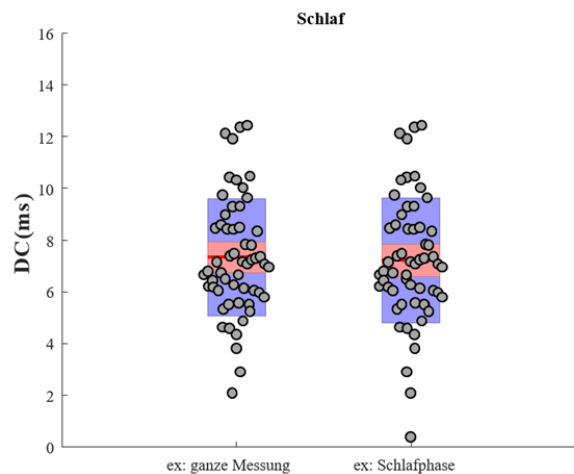


Abbildung 11: Vergleich der DC bei Ausschluss der ganzen Nacht mit negativer DC versus nur der betreffenden Schlafphase. In „Schlaf“: n (ex: ganze Messung) 58 vs. n (ex: Schlafphase) 59. Exemplarisch in der Gruppe RBD. Signifikante Unterschiede werden mit "*" markiert.

Da es in keiner Schlafphase zu einem signifikanten Unterschied (Tabelle 12 und exemplarisch Abbildung 11) kam, wurde in allen folgenden Analysen nur die jeweilige Schlafphase exkludiert wurde.

Daraus resultiert, dass in folgenden Analysen, die sich auf unterschiedliche Schlafphasen beziehen, die Anzahl der eingeschlossenen PSG trotz identischer Studiengruppe abweichen kann, da entweder einzelne Schlafphasen mit negativen DC gelöscht wurden oder weil eine bestimmte Schlafphase laut Hypnogramm nicht vorkam.

7.3.2. Konsekutive Nächte – Beispiel RBD

Einige in die Studie eingeschlossene Patienten hatten mehrere Aufnahmen einer PSG, insbesondere in der Gruppe V. RBD.

Diese Patienten hatten entweder mehrere PSG bekommen, die a) Monate bis Jahre auseinanderlagen oder b) PSG in direkt aufeinanderfolgenden Nächten, welche die Patienten im Schlaflabor verbrachten. Daher musste entschieden werden, welche PSG für die Gruppenvergleiche verwendet werden sollte, damit nicht ein einzelner Patient mit beispielsweise drei PSG im Vergleich zu einem Patienten mit nur einer PSG die Berechnungen mehr beeinflusst. Im Fall a) wurde sich dafür entschieden, jeweils die aktuellste PSG zu verwenden, da die Patienten hier häufig schon im Vollbild und nicht im Prodromalstadium der jeweiligen Erkrankung waren. Im Fall b) wurde sich dagegen entschieden Schlafparameter dieser, weniger als 24 h auseinanderliegenden Nächte, zu mitteln, da dieses Vorgehen mögliche biologische, nicht lineare Zusammenhänge mit dem jeweiligen Schlaf der Nacht außeracht lässt.

Im Folgenden wurde analysiert, ob die erste und zweite Nacht von mehreren konsekutiven Nächten (Fall a) im Schlaflabor sich hinsichtlich ihrer DC unterscheiden. Diese Berechnung wurde in der Gruppe der RBD Patienten durchgeführt, da hier die meisten Patienten mit aufeinanderfolgenden PSG vorkamen. Da es sich um konsekutive Nächte derselben Person handelt, wurde hier zur Berechnung das allgemeine lineare Modell (engl. „*general linear model*“) zur statistischen Regression gewählt.

RBD	1. Nacht				2. Nacht				p-Wert
	DC (ms) MW	DC (ms) MD	SD	n Patienten	DC (ms) MW	DC (ms) MD	SD	n Patienten	
AZ	7,2	6,97	±2,2 3	46	7,22	6,92	±2,0 5	46	0,235
Schlaf	7,25	6,75	±2,3 9	46	7,3	6,93	±2,2 9	46	0,138
REM	6,38	6,39	±2,2 7	45	6,57	6,44	±2,1 1	45	0,204
N1	7,78	7,78	±2,5 5	46	8,04	7,98	±2,5 1	46	0,947
N2	7,45	6,87	±2,6 4	46	7,6	7,2	±2,5	46	0,437
SWS	7,12	7,2	±2,6 3	45	6,66	6,47	±2,3 4	47	0,885

Tabelle 13: Deskriptive Statistik zum Vergleich konsekutiver Nächte hinsichtlich der DC in der Gruppe V. von RBD Patienten mit zwei konsekutiven Nächten. Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert.

Hier kam es in keiner Schlafphase zu einem signifikanten Unterschied (Tabelle 13, exemplarisch Abbildung 12). Es zeigte also sich kein Gewöhnungseffekt mit veränderter DC bei Patienten, die

bereits die zweite Nacht in Folge im Schlaflabor verbrachten. Daher wurde im Folgenden immer die Erste von mehreren konsekutiven Nächten verwendet, um eine Vergleichbarkeit mit Patienten, die lediglich eine PSG bekommen hatten, zu erhalten.

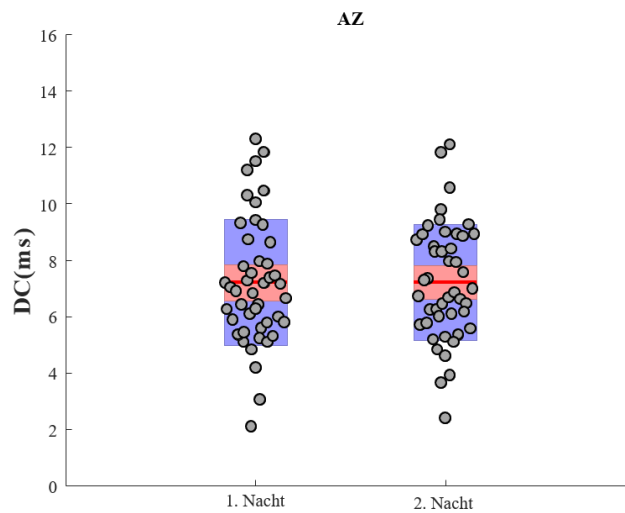


Abbildung 12: Boxplot zum Vergleich konsekutiver Nächte hinsichtlich der DC (ms) in der Gruppe V. von RBD Patienten mit zwei konsekutiven Nächten exemplarisch in AZ. Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert.

7.4. Beschreibung des Schlafs – Beispiel Gesunde Kontrollen

GK	AZ	TIB	Wach	REM	N1		N2		SWS		
	min	min	min	min	%	min	%	min	%	min	%
MD	481,30	480,00	77,00	73,00	19,00	46,00	11,50	213,50	54,90	54,00	13,70
MW	478,14	472,64	84,53	72,25	18,58	49,19	13,01	211,90	54,97	50,79	13,45
SD	±25,28	±27,19	±44,30	±25,73	±5,65	±23,23	±6,33	±48,10	±8,99	±33,51	±9,12
Min	345,85	345,50	18,00	9,00	3,50	10,50	2,50	96,00	33,40	0,00	0,00
Max	553,17	546,00	206,50	158,50	34,90	125,00	35,10	321,50	76,30	121,50	38,40

Tabelle 14: "Deskriptive Statistik der Schlafparameter aller Gesunden Kontrollen". Da GK Ia. und Ib. verwendet wurden insgesamt, $n=136$. Angabe in Minuten (min), Prozentuale Angaben beziehen sich auf den Anteil am gesamten Schlaf. Einteilung nach AASM.

In allen PSG, die vor 2007 erstellt wurden, wurde im Hypnogramm der Schlaf nach Rechtschaffen und Kales mit 4 Non-REM-Schlafphasen eingeteilt, dies betraf alle 55 Kontrollen und 11 Patienten. Alle weiteren PSG die nach 2007 erstellt wurden, wurden nach den AASM Kriterien eingeteilt, welche die Non-REM-Schlafphasen N3 und N4 aus der Einteilung nach Rechtschaffen

und Kales in der Phase *SWS* zusammenfassen. Um eine Vergleichbarkeit der PSG hinsichtlich der Schlafstadien zu erhalten, wurde der Schlaf von allen 66 Patienten, die vor 2007 eine PSG bekamen, nach AASM neu eingeteilt.

Im Folgenden ist der Schlaf daher immer nach AASM eingeteilt, mit Ausnahme der lediglich für die Voranalyse im Probekollektiv GK Ia (siehe Kapitel 6.5.1), in welchem der Schlaf nach Rechtschaffen und Kales eingeteilt ist. Tabelle 14 zeigt die deskriptive Statistik der Schlafparameter aller GK (Ia und Ib).

7.5. Gesunde Kontrollen

7.5.1. Probekollektiv Ia

In der Gruppe der GK sollte der Zusammenhang von der DC und biometrischen Daten analysiert werden. Daher wurde ein Testkollektiv aus 55 zufällig ausgewählten Gesunden, im Folgenden als Gruppe Ia. bezeichnet, mit jeweils einer PSG untersucht. Davon waren 28 (50,91%) Männer und 27 (49,09%) Frauen. Die Altersspanne ging von 22 bis 83 Jahre mit einem Mittelwert von 47,1, einem Median von 42 und einer SD von $\pm 19,53$.

	Männer		Frauen		P-Wert		
Alter (Jahre) MW	45,89	($\pm 19,12$)	48,37	($\pm 19,95$)			
DC (ms)							
Schlafphase	MW	MD	SD	MW	MD	SD	
AZ	9,54	10,11	$\pm 3,59$	8,13	8,39	$\pm 2,94$	0,043*
Schlaf	9,48	9,7	$\pm 3,75$	8,05	8,51	$\pm 3,06$	0,057
REM	9,19	9,34	$\pm 4,65$	6,99	7,02	$\pm 2,45$	0,050*
N1	11,26	11,96	$\pm 3,77$	8,84	9,36	$\pm 3,13$	0,005*
N2	9,87	10,07	$\pm 3,63$	8,41	8,72	$\pm 3,35$	0,093
N3	9,04	8,8	$\pm 3,38$	7,55	7,45	$\pm 3,06$	0,133
N4	9,04	9,83	$\pm 4,15$	8,01	7,87	$\pm 3,2$	0,232

Beide Geschlechter waren hinsichtlich ihrer Altersverteilung vergleichbar, die Gruppe der Männer hatte ein durchschnittliches Alter von 45,89 Jahren ($\pm 19,12$), mit einem Median von 41

Tabelle 15: Deskriptive Statistik des Zusammenhangs von DC und Geschlecht in GK Ia. Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse sind mit "" markiert.*

Jahren. Die Frauen der Gruppe Ia. waren im Durchschnitt 48,37 Jahre ($\pm 19,95$) alt, mit einem Median von 42 Jahren.

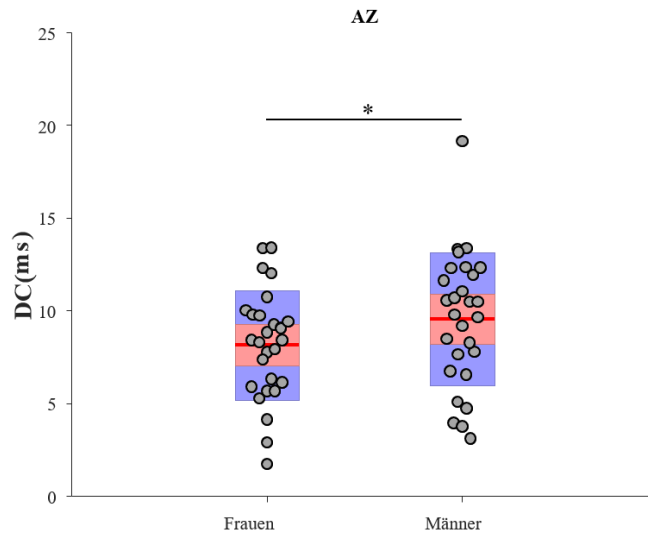


Abbildung 13: Boxplot zur DC (ms) von Männern und Frauen aus GK Ia. in AZ (55 Patienten). Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Unterschiede sind mit "*" markiert.

Im Vergleich von Männern und Frauen konnte in den Schlafphasen AZ, REM und N1 ein signifikanter Unterschied der DC gezeigt werden (Tabelle 15). Exemplarisch werden in Abbildung 13 die Ergebnisse für AZ gezeigt. Aufgrund der inhomogenen Geschlechterverteilung der restlichen Studiengruppen wurde darauf verzichtet, in den nachfolgenden Rechnungen zwischen den beiden Geschlechtern zu unterscheiden.

Mittels Spearmans-Rangkorrelation (Spearmans-Korrelationskoeffizient, Spearmans ρ) wurde ein möglicher Zusammenhang von Alter und DC bei der Gruppe Ia. untersucht. Hier zeigte sich allen Schlafphasen eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen DC und Alter, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (Tabelle 16).

		DC (ms)						
		AZ	Schlaf	REM	N1	N2	N3	N4
Alter (Jahre)								
	<i>Spearmans ρ</i>	-0,636	-0,612	-0,684	-0,585	-0,623	-0,619	-0,535
	<i>p-Wert</i>	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
	<i>n Patienten</i>	55	55	55	55	54	54	41
BMI (kg/m²)								
	<i>Spearmans ρ</i>	-0,289	-0,290	-0,240	-0,182	-0,245	-0,377	-0,284
	<i>p-Wert</i>	0,032*	0,032*	0,078	0,184	0,074	0,005**	0,071
	<i>n Patienten</i>	55	55	55	55	54	54	41

Tabelle 16: Spearman's Korrelation von DC und Alter (Jahre) bzw. BMI (kg/m²) und bei GK Ia (55 Patienten). Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ und bei $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Ebenfalls wurde der Zusammenhang vom Body-Mass-Index (BMI) und DC untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante negative Korrelation in den Schlafphasen *AZ*, *Schlaf* und *N3* (Tabelle 16).

7.5.2. Alterskorrigierte Gesunde Kontrollen

Aufgrund des Einflusses des Alters auf die DC wurden aus dem Gesamtkollektiv aller gesunden Kontrollen (n=136), jene Kontrollen ausgewählt die älter als der jüngste Patient (41 Jahre) waren, um eine Vergleichbarkeit von Kontrollen und Patienten zu erreichen und dem in Kapitel 6.5.1 erwähnten möglichen Alterseffekt zu mindern.

	DC (ms)					
	<i>AZ</i>	<i>Schlaf</i>	<i>REM</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>SWS</i>
Alter (Jahre)						
<i>Spearman's ρ</i>	-0,501	-0,483	-0,449	-0,542	-0,466	-0,367
<i>p-Wert</i>	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**	0,000**
<i>n Patienten</i>	101	102	100	103	102	92
BMI (kg/m²)						
<i>Spearman's ρ</i>	-0,164	-0,128	-0,135	-0,076	-0,144	-0,116
<i>p-Wert</i>	0,103	0,201	0,182	0,448	0,15	0,273
<i>n Patienten</i>	100	101	99	102	101	91

Tabelle 17: Spearman's Korrelation von DC und BMI (kg/m²) und Alter (Jahre) bei GK Ib. (101 Patienten),. Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ und bei $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Die Patienten wurden als neue Studiengruppe der alterskorrigierten Kontrollen, GK Ib. definiert. In der Gruppe Ib. wurden 105 Patienten und 105 PSG eingeschlossen. Davon 52 (49,52%) Männer und 53 (50,48%) Frauen. Die Altersspanne ging von 49 bis 86 Jahre mit einem Mittelwert von 66,81 Jahren, einem Median von 68 Jahren und einer SD von $\pm 10,94$.

In diesem alterskorrigierten Kollektiv gesunder Kontrollen wurde nochmals der Zusammenhang von DC und BMI analysiert, um eine aufsummierte Beeinflussung der DC durch biometrische Parameter, bei einem vorbekannten Zusammenhang von BMI und Alter zu untersuchen. Es konnte auch in der altersangepassten Gruppe GK Ib. weiterhin eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen DC und Alter gezeigt werden (Tabelle 17). Es konnte hier keine signifikante Korrelation von DC und BMI nachgewiesen werden (Tabelle 17).

In allen weiteren Rechnungen wurde als Kontrollgruppe das Kollektiv der alterskorrigierten Kontrollen Gruppe GK Ib. verwendet.

7.6. HRV-Parameter

Im Folgenden wurden die Studiengruppen GK Ib., PK II., MSA III., PSP IV. und RBD V. in allen Schlafphasen hinsichtlich der Schlafparameter in Boxplots verglichen. Aufgrund der multiplen Testung durch den Vergleich von 5 Gruppen ergab sich mittels Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

7.6.1.DC

In der Schlafphase *AZ* zeigte sich die höchste DC (MW 7,35 ms \pm 2,52), in der Gruppe Ib. GK gefolgt von II PK. (MW 7,26 ms \pm 2,81) und V. RBD (MW 7,22 ms \pm 1,97). Die Gruppe III. MSA zeigte deutlich niedrigere Werte (MW 5,21ms \pm 2,07). Die niedrigsten Werte fanden sich in der Gruppe IV. PSP (MW 4,39 ms \pm 1,51) (Tabelle18).

		DC (ms)- AZ		
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	101	7,35	7,52	\pm 2,52
RBD	58	7,22	7,16	\pm 1,97
PK	49	7,26	7,33	\pm 2,81
MSA	27	5,21	4,74	\pm 2,07
PSP	7	4,39	4,65	\pm 1,51

Tabelle 18: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ. "

Der Vergleich der DC zwischen den Studiengruppen in *AZ* zeigte hoch signifikante Unterschiede zwischen Ib. GK und III. MSA, Ib. GK und IV. PSP, V. RBD und III. MSA, sowie IV. PSP. und II. PK und III. MSA, sowie signifikante Unterschiede zwischen II. PK und IV. PSP. Zwischen den Gruppen Ib. GK, II. PK und V. RBD, sowie zwischen III. MSA und IV. PSP konnte in *AZ* nicht unterschieden werden (Tabelle 19 und Abbildung 14).

		DC (ms)- AZ				
	GK	RBD	PK	MSA	PSP	
GK	X	0,541	0,865	0,000**	0,002**	
RBD	0,541	X	0,757	0,000**	0,001**	
PK	0,865	0,757	X	0,001**	0,006*	
MSA	0,000**	0,000**	0,001**	X	0,317	
PSP	0,002**	0,001**	0,006*	0,317	X	

Tabelle 19: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „**“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.

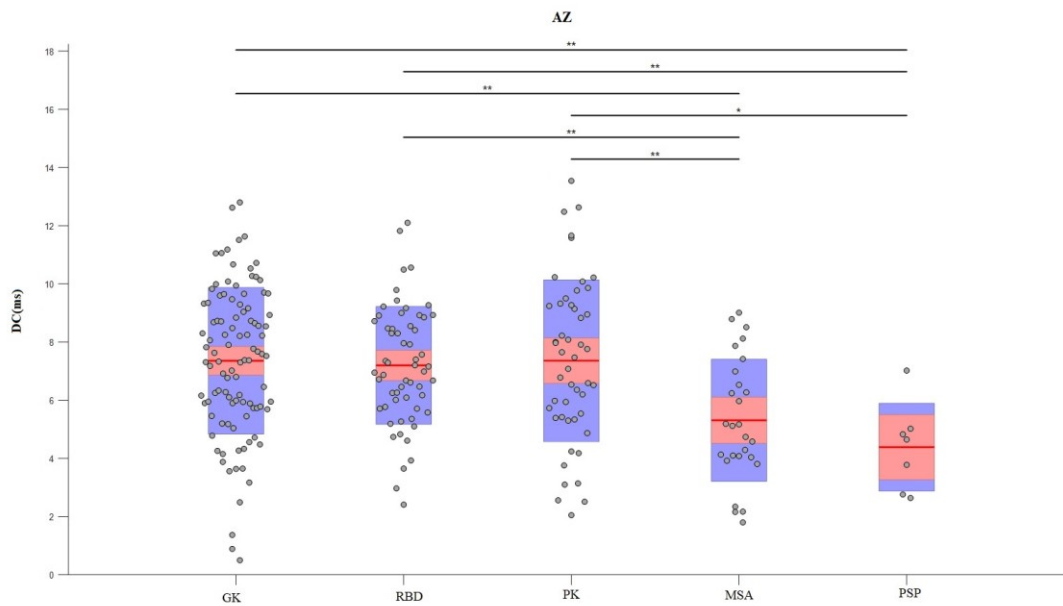


Abbildung 14: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In

Schlaf zeigten die Gruppen Ib. GK, II. PK und V. RBD erneut deutlich höhere Werte der DC als die Gruppen III. MSA und IV. PSP (Tabelle 20).

DC (ms)- Schlaf				
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	102	7,32	7,62	±2,59
RBD	58	7,16	7,06	±2,32
PK	47	7,51	7,73	±3,10
MSA	26	5,54	4,97	±2,63
PSP	7	4,87	4,47	±1,68

Tabelle 20: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf".

Der Vergleich der DC zwischen den Studiengruppen in Schlaf zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Ib. GK und III. MSA und IV. PSP, sowie zwischen II. PK und III. MSA (Tabelle 21 und Abbildung 15).

DC (ms)- Schlaf

	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,622	0,678	0,006*	0,009*
RBD	0,622	X	0,459	0,013	0,013
PK	0,678	0,459	X	0,009*	0,014
MSA	0,006*	0,013	0,009*	X	0,403
PSP	0,009*	0,013	0,014	0,403	X

Tabelle 21: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

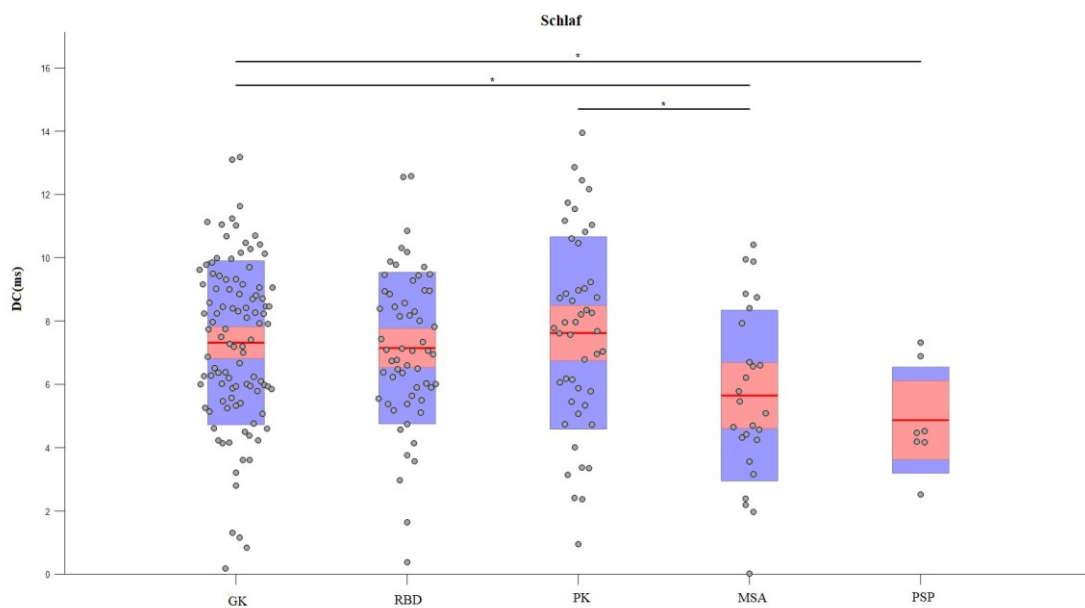


Abbildung 15: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In REM zeigt sich für die Gruppen Ib. GK, II. PK und V. RBD eine niedrigere DC als in vorherigen Schlafstadien. Die DC der III. MSA ist leicht erhöht und die der IV. PSP im Vergleich zu anderen Schlafstadien unverändert (Tabelle 22)

DC (ms)- REM

	n Patienten	MW	MD	SD
GK	55	6,45	6,52	±2,42
RBD	57	6,50	6,58	±2,31
PK	42	6,92	7,05	±2,98
MSA	22	6,10	5,20	±3,16
PSP	7	4,21	3,77	±2,51

Tabelle 22: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM".

In REM zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der DC (Tabelle 23 und Abbildung 16)

DC (ms)- REM					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,835	0,327	0,279	0,023
RBD	0,835	X	0,466	0,216	0,025
PK	0,327	0,466	X	0,246	0,042
MSA	0,279	0,216	0,246	X	0,037
PSP	0,023	0,013	0,014	0,403	X

Tabelle 23: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

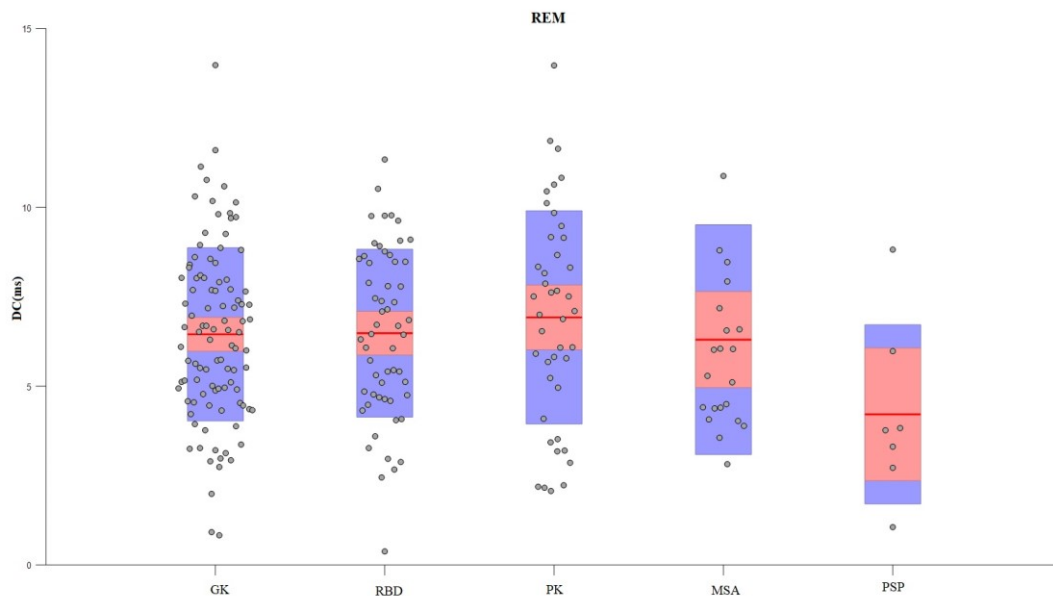


Abbildung 16: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In N1 zeigte sich die höchste DC bei Gruppe II. PK (MW 8,29 ms \pm 3,37), darauffolgend der Ib. GK (MW 8,13 ms \pm 3,23). Auch in dieser Schlafphase zeigten die Gruppen III. MSA und IV. PSP eine deutlich niedriger DC als die restlichen Gruppen (Tabelle 24).

DC (ms)- N1

	n Patienten	MW	MD	SD
GK	55	8,13	8,44	±3,23
RBD	57	7,86	7,81	±2,51
PK	103	8,29	8,53	±3,37
MSA	26	5,73	5,19	±2,91
PSP	7	4,67	5,19	±2,01

Tabelle 24: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1".

Der Vergleich der DC zwischen den Studiengruppen in N1 zeigte hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) zwischen den Gruppen Ib. GK und III. MSA, sowie IV. PSP. Ebenfalls hochsignifikante Unterschiede zeigten sich zwischen V. RBD und III. MSA, sowie IV. PSP. Zwischen den Gruppen II. PK und III. MSA zeigten sich hochsignifikante, zwischen II. PK und IV. PSP signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) (Tabelle 25 und Abbildung 17).

Insgesamt zeigt die Schlafphase N1 die meisten signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

DC (ms)- N1

	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,433	0,836	0,001**	0,004**
RBD	0,433	X	0,501	0,005**	0,004**
PK	0,836	0,501	X	0,004**	0,008*
MSA	0,001**	0,005**	0,004**	X	0,538
PSP	0,004**	0,004**	0,008*	0,538	X

Tabelle 25: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.*

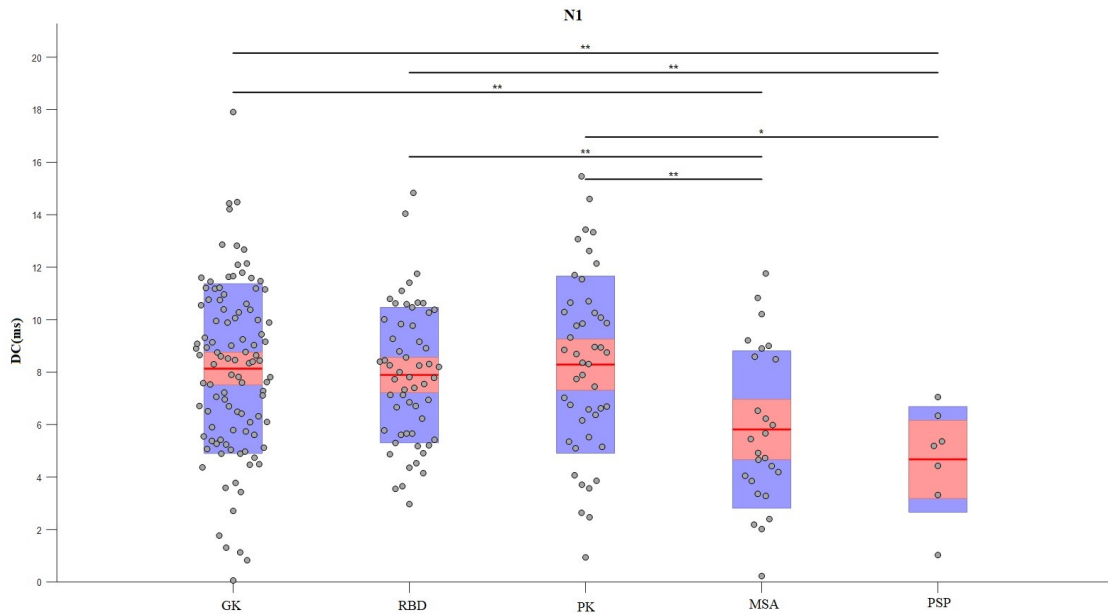


Abbildung 17: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In N2 zeigten sich wiederholt eine höhere DC in den Gruppen Ib. GK, II. PK und V. RBD, als in den Gruppen III. MSA und IV. PSP (Tabelle 26).

DC (ms)- N2				
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	102	7,56	7,91	±2,70
RBD	57	7,46	7,29	±2,34
PK	45	7,96	8,29	±3,03
MSA	24	5,91	5,54	±2,68
PSP	7	5,62	4,99	±1,89

Tabelle 26: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2".

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der DC (Tabelle 27 und Abbildung 18).

DC (ms)- N2

	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,772	0,528	0,019	0,043
RBD	0,772	X	0,403	0,026	0,026
PK	0,528	0,403	X	0,012	0,040
MSA	0,019	0,026	0,012	X	0,671
PSP	0,043	0,026	0,040	0,671	X

Tabelle 27: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

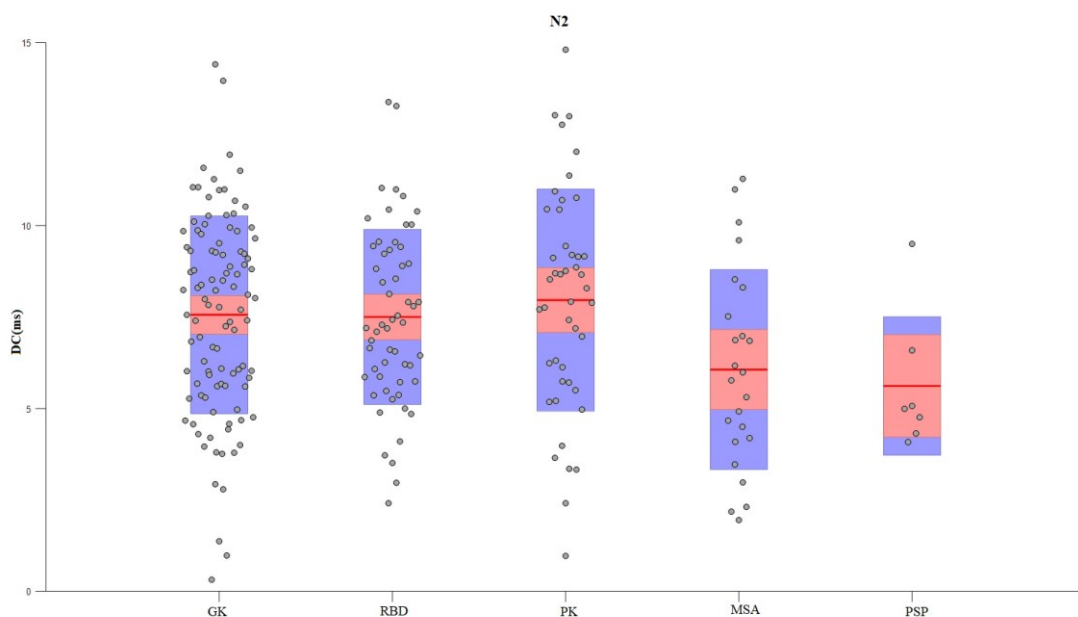


Abbildung 18: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In SWS zeigte sich eine analoge Verteilung der DC wie bei N2 (Tabelle 28). Ebenfalls zeigten sich in SWS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der DC (Tabelle 29 und Abbildung 19).

DC (ms)- SWS

	n Patienten	MW	MD	SD
GK	92	7,27	7,48	±2,59
RBD	57	6,67	6,62	±2,34
PK	40	7,79	7,56	±3,24
MSA	22	5,86	5,17	±2,71
PSP	6	4,68	4,29	±2,50

Tabelle 28: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS".

DC (ms)- SWS

	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,772	0,645	0,019	0,043
RBD	0,772	X	0,403	0,026	0,026
PK	0,645	0,403	X	0,012	0,040
MSA	0,019	0,026	0,012	X	0,671
PSP	0,043	0,026	0,040	0,671	X

Tabelle 29: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

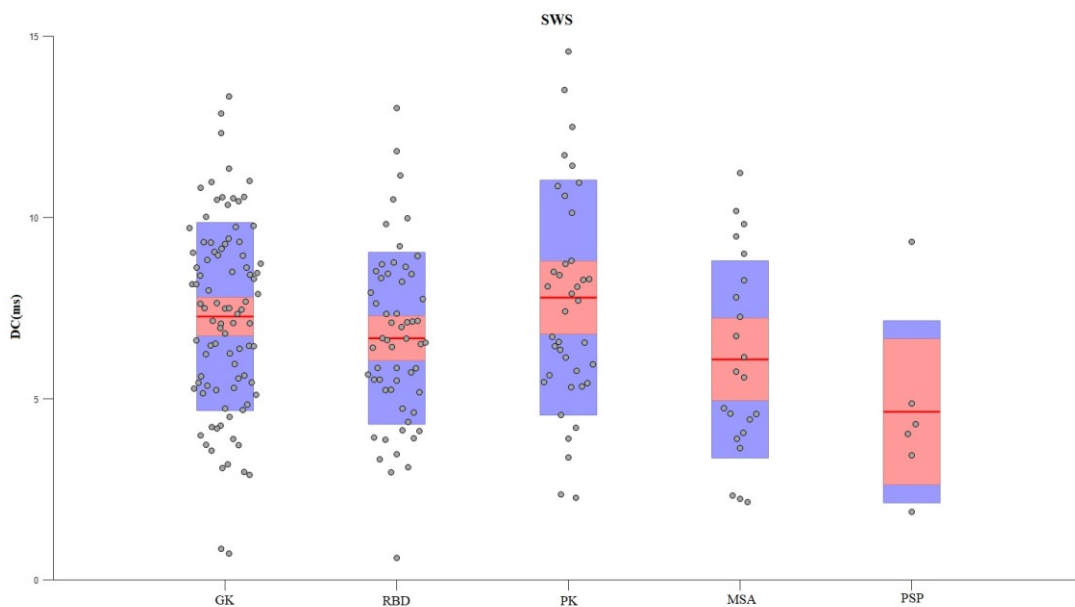


Abbildung 19: „Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS“. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

7.6.1.1. Sensitivität und Spezifität von DC in N1

Wie in Kapitel 7.6.1 aufgeführt, treten in N1 die meisten signifikanten Gruppenunterschiede auf. In Tabelle 25 und Abbildung 17 ist dennoch zu erkennen, dass es eine große Überschneidung hinsichtlich der DC-Werte zwischen II. PK und III. MSA gibt. Daher wurde exemplarisch ein Cut-off-Wert der DC von 6 definiert und jede DC > 6 als PK und jede DC < 6 als MSA gewertet (Abbildung 21). Mithilfe einer ROC-Analyse zeigte sich für die DC in N1 für MSA eine

Sensitivität von 0.4583 und Spezifität von 0.8. Für PK zeigte sich eine Sensitivität von 0.8 und Spezifität von 0.4583.

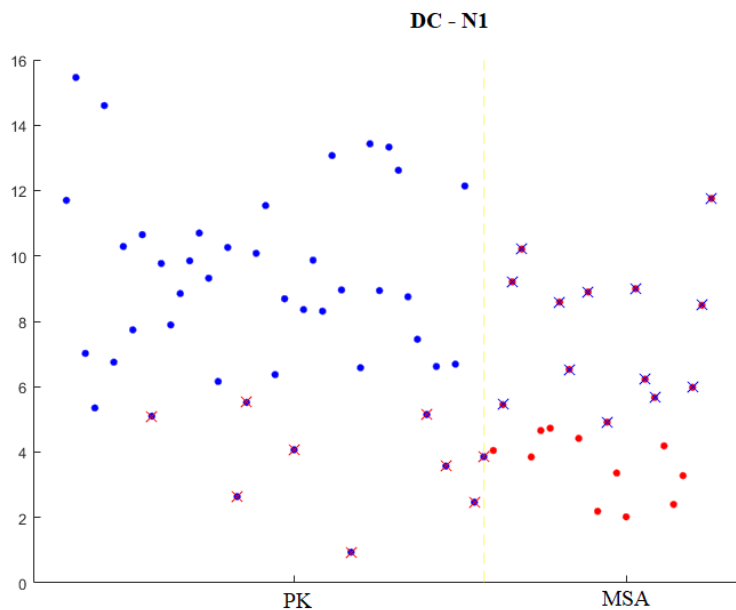


Abbildung 20: Darstellung der DC (ms) zwischen den Studiengruppen II. PK (blau) und III. MSA (rot) in N1. Durchgekennzeichnete Punkte entsprechen einer falschen Gruppenzuordnung durch die DC bei einem Cut-off-Wert von 6.

7.6.1.2. DC bei Konversion in ein Parkinson-Syndrom (PK oder MSA)

DC (ms) in AZ				
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	102	7,35	7,52	2,52
kPK	13	7,29	7,40	2,19
kMSA	1	4,23	4,23	0,00
DC (ms) in REM				
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	100	6,45	6,52	2,42
kPK	13	6,36	6,16	1,77
kMSA	1	3,69	3,69	0,00
DC (ms) in N1				
	n Patienten	MW	MD	SD
GK	103	8,13	8,44	3,23
kPK	12	7,32	6,99	2,36
kMSA	1	3,85	3,85	0,00

Tabelle 30: "Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., VI. und VII. in AZ, REM und N1".

Darüber hinaus erfolgte noch ein Vergleich zwischen Gruppe Ib., VI. und VII in den Phasen AZ, REM und N1. Die hier eingeschlossene PSG zeigte den Zeitpunkt vor der Entwicklung des jeweiligen Parkinson-Syndroms, als lediglich die RBD bereits vorlag.

AZ			
	GK	kPK	kMSA
GK	X	0,975	0,169
kPK	0,975	X	0,264
kMSA	0,169	0,264	X
REM			
	GK	kPK	kMSA
GK	X	0,896	0,192
kPK	0,896	X	0,264
kMSA	0,192	0,264	X
N1			
	GK	kPK	kMSA
GK	X	0,405	0,157
kPK	0,405	X	0,181
kMSA	0,157	0,181	X

Tabelle 31: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., VI. und VII. in den Schlafphasen AZ, REM und N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,016$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,016$ sind mit „*“ markiert.

Da eine PSG aus der Gruppe VII. kMSA eine negative DC in diesen Phasen enthielt, konnte in dieser Gruppe nur eine PSG eingeschlossen werden. Hier zeigte sich eine deutlich niedrigere DC in der Gruppe VII. kMSA, während die Gruppe VI. kPK eine vergleichbare DC wie die RBD Patienten in vorhergegangenen Berechnungen aufzeigte (Tabelle 30).

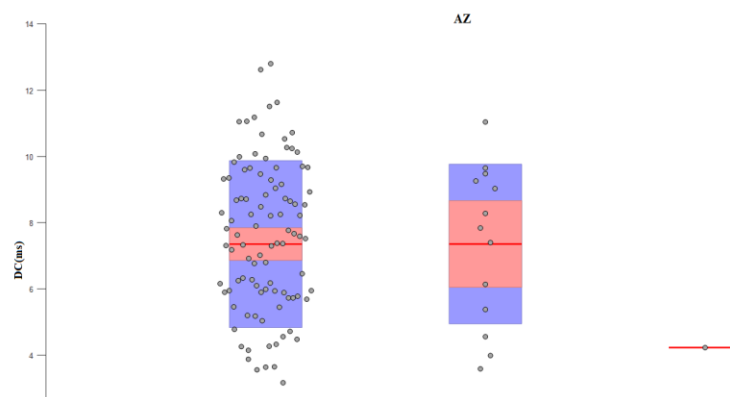


Abbildung 21: Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., VI. und VII. exemplarisch in AZ. Signifikanzniveau von $p < 0,016$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,016$ sind mit „*“ markiert.

Aufgrund der Gruppenvergleiche ergab sich mittels Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von $p < 0,016$. In keiner der Schlafphasen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der DC festgestellt werden (Tabelle 31 und Abbildung 21).

PSG I		Konversion		PSG II	
Datum	DC (ms)	Datum	Art	Datum	DC (ms)
21.02.2012	-	2014	PK	20.05.2014	9,65
03.07.2013	6,51	2016	PK	04.07.2013	6,14
07.10.2015	9,03	2017	PK	08.10.2015	8,28
11.02.2016	12,61	2017	PK	12.02.2016	9,26
02.12.2014	11,83	2014	PK	03.02.2014	9,48
16.03.2005	-	2011	PK	13.12.2006	3,59
10.02.2010	-	2016	PK	-	-
13.05.2008	6,61	2012	PK	10.10.2012	5,38
27.11.2012	-	2017	PK	05.08.2014	7,84
04.03.2013	9,03	2016	PK	-	-
12.04.2016	4,55	2019	PK	13.04.2016	3,99
06.03.2007	11,04	2014	PK	22.05.2007	-
28.02.2003	7,38	2003	PK	06.09.2011	4,56
25.01.2012	7,39	2018	PK	26.01.2012	7,40
21.03.2013	-	2013	MSA	26.03.2013	-
23.08.2006	4,23	2011	MSA	-	-

Tabelle 32: "Darstellung der Gruppen VI. kPK und VII. kMSA mit Zeitpunkt der Konversion, Zeitpunkt der ggf. mehreren PSG und jeweiligem DC (ms) in AZ. Fehlende Daten, wenn es z.B. es keine 2te PSG gab diese konnte aufgrund eines neg. DC nicht verwendet werden, wurden mit „-“, markiert. Rot markiert sind die beiden Patienten bei der zwei PSG je vor und nach der Konversion vorlagen.

Tabelle 32 stellt den zeitlichen Zusammenhang von PSG und Konversion bei Patienten der Gruppe VI. kPK und VII. kMSA dar. Es konnten zwei Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen je eine PSG vor und nach Konversion in ein Parkinson-Syndrom dar.

7.6.1.3. Vergleich der DC zwischen den Geschlechtern

Wie in Kapitel 7.5. gezeigt (Tabelle 15) konnten im Kontrollkollektiv der gesunden Kontrollen signifikante Unterschiede der DC zwischen Männern und Frauen gezeigt werden. Auch für die Gruppen II. PK, III. MSA, V. RBD und IV. PSP wurden beide Geschlechter hinsichtlich der DC in *NI* verglichen. In keiner Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Tabelle 33 Abbildungen 22a-c).

	Männer			Frauen			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
PK	32	7,9	± 3,62	14	9,16	± 2,36	0,1699
MSA	19	6,32	± 3	7	4,45	± 2,22	0,1186
PSP	3	4,48	± 2,53	4	4,82	± 1,1	0,8571
RBD	51	7,84	± 2,45	6	8,33	± 3,27	0,8454

Tabelle 33: "Vergleich der DC (ms) zwischen den Geschlechtern für die Gruppen II.PK, III. MSA, IV.PSP und V. RBD in N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ markiert.

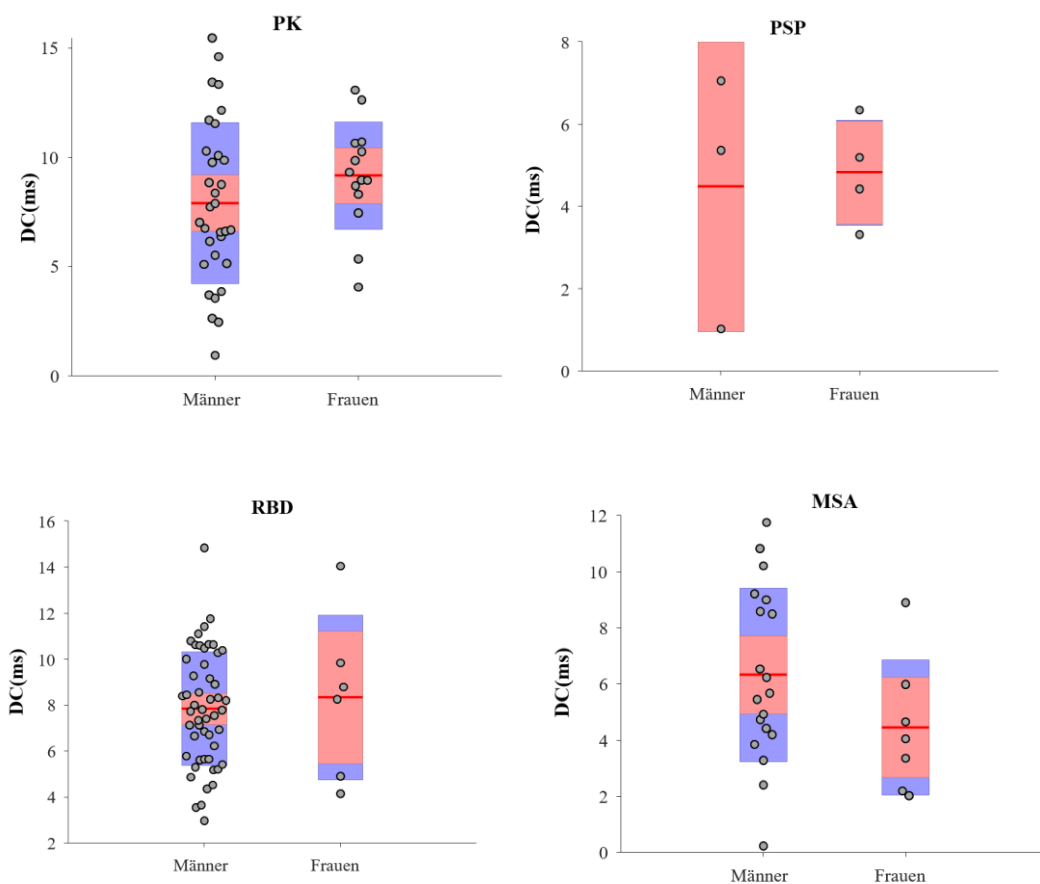


Abbildung 22 a-c: Boxplots zur DC (ms) zwischen den Geschlechtern in den Studiengruppen II.PK, III. MSA, IV.PSP, und V. RBD in N1. Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert.

7.6.2. SDNN

Hinsichtlich der SDNN fiel auf, dass die Gruppen Ib. GK, II. PK und V. RBD im Durchschnitt eine höhere SDNN aufwiesen, als die atypischen Parkinson-Syndrome (III. MSA und IV. PSP). Eine Ausnahme stellt die Phase AZ der IV. PSP dar, in der eine SDNN von $81.10 \text{ ms} \pm 21,18$

berechnet werden konnte. Insgesamt wies die Gruppe IV. PSP eine höhere SDNN auf, als die Patienten der Gruppe III. MSA (Tabelle 34).

SDNN (ms)						
	AZ	Schlaf	REM	N1	N2	SWS
GK	76,59 ±28,93	68,12 ±27,98	71,02 ±31,64	74,34 ±30,51	50,30 ±27,65	63,52 ±27,93
RBD	78,54 ±20,97	67,14 ±22,44	61,53 ±24,49	68,26 ±25,31	49,90 ±24,41	63,48 ±24,34
PK	89,94 ±39,04	64,05 ±31,62	61,72 ±38,35	67,84 ±34,03	48,47 ±20,27	61,28 ±34,05
MSA	69,03 ±30,76	53,39 ±30,64	48,96 ±33,47	50,57 ±30,75	43,16 ±36,62	52,76 ±29,64
PSP	81,10 ±21,18	63,45 ±34,01	55,86 ±39,67	64,48 ±51,46	57,31 ±45,45	56,57 ±29,03

Tabelle 34: "Deskriptive Statistik der SDNN (ms) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW ±SD.

Mittels der SDNN konnten in den Phasen *Schlaf*, *REM*, *N1* und *N2* zwischen den Gruppen Ib. GK und III. MSA, sowie zwischen V. RBD und III. MSA unterschieden werden. Zusätzlich zeigte sich in *N1* zwischen II.PK und III. MSA ein signifikanter Unterschied (Abbildung 23). Für die Phasen *AZ* und *SWS* konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Tabelle 35).

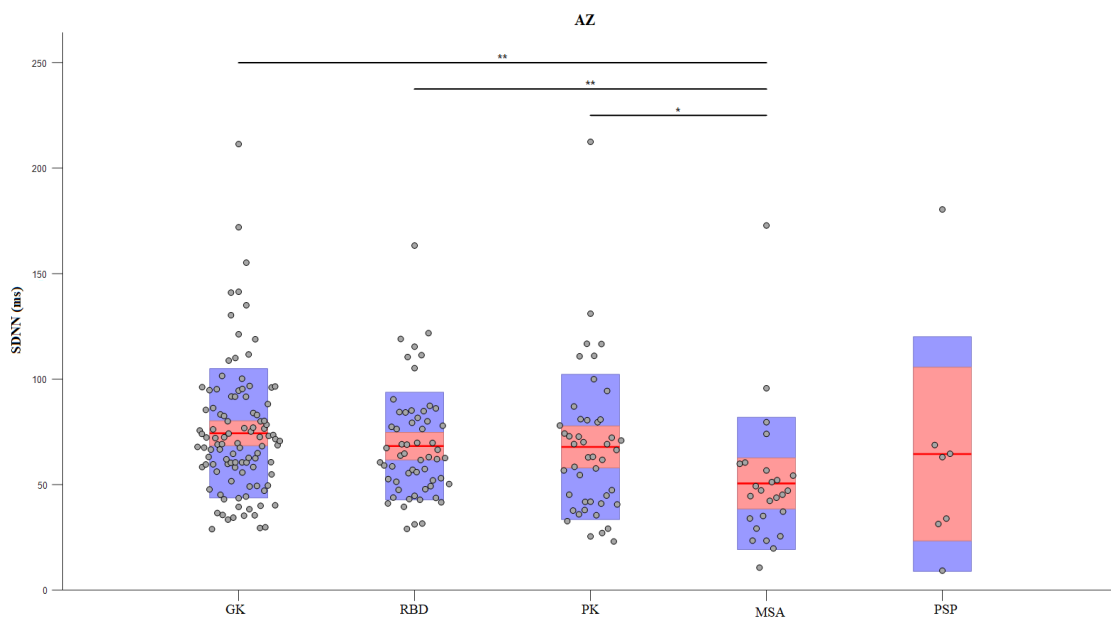


Abbildung 23: Vergleich der SDNN (ms) zwischen allen Studiengruppen exemplarisch in AZ. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „**“, $p < 0,005$ mit „***“ markiert.

SDNN (ms)- AZ					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,277	0,050	0,182	0,431
RBD	0,277	X	0,195	0,029	0,650
PK	0,050	0,195	X	0,014	0,827
MSA	0,182	0,029	0,014	X	0,127
PSP	0,431	0,650	0,827	0,127	X
SDNN (ms)- Schlaf					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,945	0,279	0,001**	0,253
RBD	0,945	X	0,246	0,001**	0,197
PK	0,279	0,246	X	0,034	0,545
MSA	0,001**	0,001**	0,034	X	0,597
PSP	0,253	0,197	0,545	0,597	X
SDNN (ms)- REM					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,033	0,014	0,000**	0,047
RBD	0,033	X	0,434	0,002**	0,157
PK	0,014	0,434	X	0,067	0,440
MSA	0,000**	0,002**	0,067	X	0,919
PSP	0,047	0,157	0,440	0,919	X
SDNN (ms)- N1					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,195	0,138	0,000**	0,135
RBD	0,195	X	0,624	0,000**	0,312
PK	0,138	0,624	X	0,010*	0,318
MSA	0,000**	0,000**	0,010*	X	0,567
PSP	0,135	0,312	0,318	0,567	X
SDNN (ms)- N2					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,770	0,469	0,007*	0,307
RBD	0,770	X	0,431	0,008*	0,223
PK	0,469	0,431	X	0,113	0,636
MSA	0,007*	0,008*	0,113	X	0,860
PSP	0,307	0,223	0,636	0,860	X
SDNN (ms)- SWS					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,946	0,742	0,030	0,789
RBD	0,946	X	0,784	0,040	0,730
PK	0,742	0,784	X	0,035	0,557
MSA	0,030	0,040	0,035	X	0,502
PSP	0,789	0,730	0,557	0,502	X

Tabelle 35: "Vergleich der SDNN (ms) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.*

7.6.3.SDANN

Für die SDANN zeigten sich keine durchgehend höheren oder tieferen Werte für jeweilige Gruppen. Mit Ausnahme von Gruppe IV. PSP, zeigten in *SWS* alle Gruppen die niedrigsten Werte der SDANN (Tabelle 36).

SDANN (ms)

	AZ	Schlaf	REM	N1	N2	SWS
GK	50,68 ±17,54	45,87 ±16,41	45,53 ±19,73	51,67 ±18,50	44,20 ±17,11	34,71 ±18,67
RBD	58,83 ±15,27	47,68 ±16,00	41,20 ±17,67	50,02 ±15,74	45,95 ±16,26	37,15 ±20,95
PK	67,33 ±31,91	45,58 ±18,65	40,74 ±25,49	47,22 ±21,51	44,06 ±22,95	35,68 ±18,27
MSA	54,68 ±16,40	39,67 ±13,36	29,76 ±17,02	38,48 ±15,81	39,54 ±14,50	28,08 ±15,75
PSP	66,66 ±18,71	48,09 ±18,65	38,70 ±25,06	54,67 ±45,15	43,32 ±23,92	41,10 ±25,14

Tabelle 36: "Deskriptive Statistik der SDANN (ms) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW ±SD.

In *AZ* konnte zwischen Ib. GK und V. RBD, sowie zwischen Ib. GK und II. PK ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In *REM* und *N1* zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der SDANN zwischen Ib. GK und III. MSA.

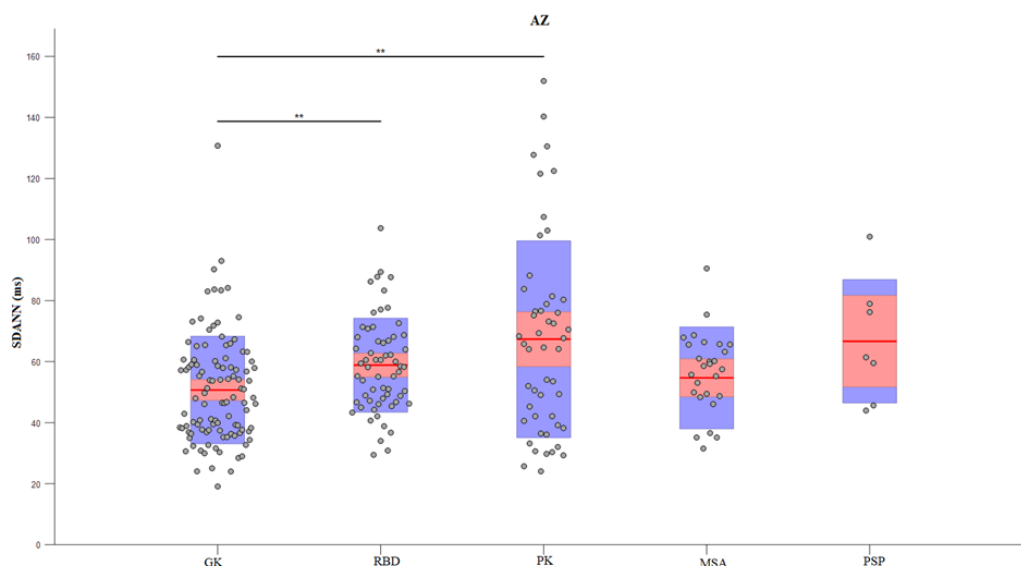


Abbildung 24: Vergleich der SDANN (ms) zwischen allen Studiengruppen exemplarisch in *AZ*. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

In N1 konnte darüber hinaus noch ein signifikanter Unterschied zwischen V. RBD und II. MSA gezeigt werden. In Schlaf, N2 und SWS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 37 und exemplarisch Abbildung 24).

SDANN (ms)- AZ					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,001*	0,003*	0,069	0,028
RBD	0,001*	X	0,364	0,551	0,380
PK	0,003*	0,364	X	0,157	0,770
MSA	0,069	0,551	0,157	X	0,232
PSP	0,028	0,380	0,770	0,232	X
SDANN (ms)- Schlaf					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,409	0,768	0,219	0,773
RBD	0,409	X	0,440	0,058	1,000
PK	0,768	0,440	X	0,423	0,671
MSA	0,219	0,058	0,423	X	0,271
PSP	0,773	1,000	0,671	0,271	X
SDANN (ms)- REM					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,245	0,077	0,003*	0,298
RBD	0,245	X	0,384	0,014	0,448
PK	0,077	0,384	X	0,136	0,753
MSA	0,003*	0,014	0,136	X	0,575
PSP	0,298	0,448	0,753	0,575	X
SDANN (ms)- N1					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,704	0,116	0,001*	0,768
RBD	0,704	X	0,159	0,002*	0,892
PK	0,116	0,159	X	0,170	0,916
MSA	0,001*	0,002*	0,170	X	0,509
PSP	0,768	0,892	0,916	0,509	X
SDANN (ms)- N2					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,390	0,610	0,460	0,576
RBD	0,390	X	0,301	0,191	0,365
PK	0,610	0,301	X	0,721	0,875
MSA	0,460	0,191	0,721	X	0,660
PSP	0,576	0,365	0,875	0,660	X
SDANN (ms)- SWS					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,579	0,658	0,168	0,376
RBD	0,579	X	0,922	0,083	0,747
PK	0,658	0,922	X	0,132	0,648
MSA	0,168	0,083	0,132	X	0,198
PSP	0,376	0,747	0,648	0,198	X

Tabelle 37: "Vergleich der SDANN (ms) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

Tabelle 38 zeigt die durchschnittliche pNN50 aller Studiengruppen für die jeweilige Schlafphasen. Die Gruppen Ib. GK und II. PK zeigen die höchsten Werte für die durchschnittliche pNN50 (Tabelle 37).

pNN50 (%)						
	AZ	Schlaf	REM	N1	N2	SWS
GK	10,84 ±14,41	11,49 ±14,99	9,89 ±14,56	11,87 ±15,01	11,96 ±15,48	11,42 ±16,65
RBD	7,85 ±15,29	8,78 ±17,29	6,52 ±17,04	9,12 ±17,50	9,15 ±17,61	7,14 ±16,70
PK	9,05 ±13,46	10,76 ±15,14	10,33 ±16,80	11,56 ±15,21	11,48 ±15,85	9,48 ±10,99
MSA	6,43 ±15,58	7,64 ±15,94	6,76 ±17,31	7,71 ±15,93	8,12 ±15,84	9,53 ±17,72
PSP	6,67 ±5,10	9,31 ±6,20	8,48 ±6,20	11,87 ±11,32	9,77 ±6,96	8,64 ±8,51

Tabelle 38: "Deskriptive Statistik der pNN50 (%) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW ±SD.

Hinsichtlich der pNN50 zeigte sich in AZ zwischen Ib. GK und III. MSA und in REM zwischen Ib. GK und V. RBD signifikante Unterschiede. In den restlichen Schlafphasen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (Tabelle 39 und exemplarisch Abbildung 25).

pNN50 (%) - AZ					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,016	0,446	0,006**	0,938
RBD	0,016	X	0,106	0,298	0,276
PK	0,446	0,106	X	0,031	0,865
MSA	0,006**	0,298	0,031	X	0,110
PSP	0,938	0,276	0,865	0,110	X
pNN50 (%) - Schlaf					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,016	0,683	0,041	0,692
RBD	0,016	X	0,113	0,781	0,135
PK	0,683	0,113	X	0,136	0,580
MSA	0,041	0,781	0,136	X	0,134
PSP	0,692	0,135	0,580	0,134	X
pNN50 (%) - REM					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,001*	0,434	0,023	0,700
RBD	0,001*	X	0,075	0,992	0,055
PK	0,434	0,075	X	0,143	0,502
MSA	0,023	0,992	0,143	X	0,102
PSP	0,700	0,055	0,502	0,102	X

pNN50 (%) - N1					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,014	0,773	0,018	0,736
RBD	0,014	X	0,058	0,657	0,215
PK	0,773	0,058	X	0,054	0,563
MSA	0,018	0,657	0,054	X	0,145
PSP	0,736	0,215	0,563	0,145	X

pNN50 (%) - N2					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,016	0,685	0,060	0,723
RBD	0,016	X	0,111	0,996	0,136
PK	0,685	0,111	X	0,195	0,674
MSA	0,060	0,996	0,195	X	0,146
PSP	0,723	0,136	0,674	0,146	X

pNN50 (%) - SWS					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,037	0,953	0,442	0,825
RBD	0,037	X	0,148	0,663	0,150
PK	0,953	0,148	X	0,498	0,744
MSA	0,442	0,663	0,498	X	0,674
PSP	0,825	0,150	0,744	0,674	X

Tabelle 39: "Vergleich der pNN50 (%) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

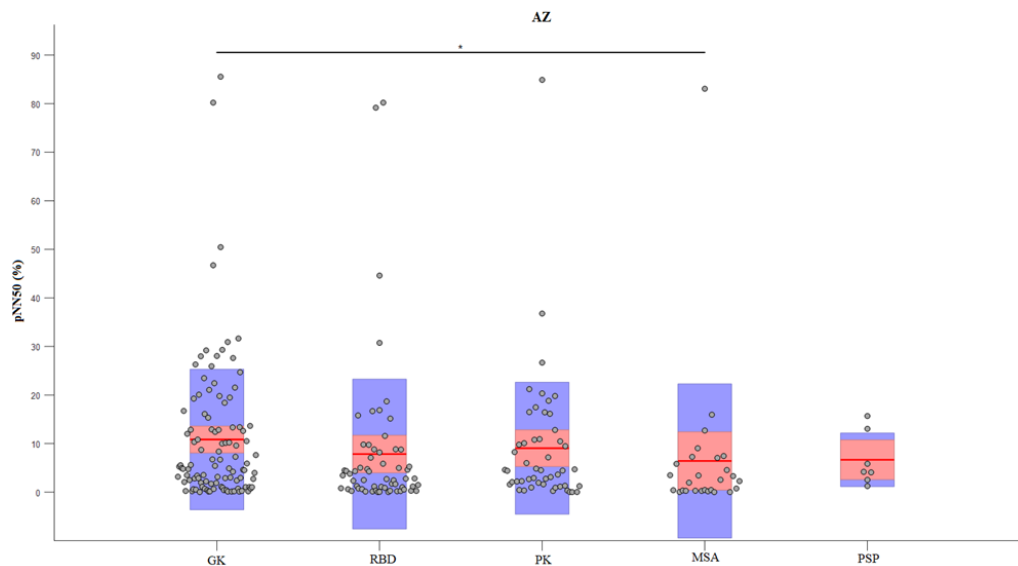


Abbildung 25: Vergleich der pNN50 (%) zwischen allen Studiengruppen in AZ. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

7.6.5. LF/HF-Quotient

In Tabelle 40 ist der durchschnittliche LF/HF pro Gruppe und pro Schlafphase gezeigt. Hier fällt auf, dass in allen Gruppen, außer IV. PSP, der LF/HF in den Non-REM-Schlafphasen mit zunehmender Schlaftiefe stetig sinkt (Tabelle 39).

		LF/HF				
	AZ	Schlaf	REM	N1	N2	SWS
GK	3,55 ±1,95	2,91 ±2,11	3,47 ±2,54	3,59 ±2,39	2,91 ±2,32	1,97 ±1,58
RBD	3,86 ±2,88	3,62 ±2,94	4,69 ±3,52	4,06 ±2,82	3,29 ±2,33	2,88 ±2,99
PK	3,01 ±1,85	2,64 ±2,04	3,14 ±2,12	3,13 ±1,98	2,64 ±2,12	1,92 ±1,99
MSA	3,40 ±1,91	3,08 ±2,10	3,57 ±2,10	3,07 ±1,91	3,05 ±2,14	2,71 ±2,58
PSP	2,83 ±2,83	1,85 ±1,59	1,36 ±0,94	1,40 ±0,97	2,02 ±1,75	2,02 ±1,49

Tabelle 40: "Deskriptive Statistik des LF/HF für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW ±SD.

In den Phasen *REM* und *N1* unterschieden sich die Gruppen Ib. GK und IV. PSP, sowie V. RBD und IV. PSP signifikant (Abbildung 26). In den restlichen Schlafphasen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LF/HF gezeigt werden (Tabelle 41).

		LF/HF- AZ				
	GK	RBD	PK	MSA	PSP	
GK	X	0,928	0,082	0,784	0,101	
RBD	0,928	X	0,164	0,975	0,115	
PK	0,082	0,164	X	0,323	0,343	
MSA	0,784	0,975	0,323	X	0,166	
PSP	0,101	0,115	0,343	0,166	X	

		LF/HF- Schlaf				
	GK	RBD	PK	MSA	PSP	
GK	X	0,173	0,310	0,535	0,114	
RBD	0,173	X	0,054	0,707	0,054	
PK	0,310	0,054	X	0,231	0,198	
MSA	0,535	0,707	0,231	X	0,146	
PSP	0,114	0,054	0,198	0,146	X	

		LF/HF- REM				
	GK	RBD	PK	MSA	PSP	
GK	X	0,036	0,563	0,493	0,010*	
RBD	0,036	X	0,026	0,341	0,002**	
PK	0,563	0,026	X	0,381	0,028	
MSA	0,493	0,341	0,381	X	0,013	

PSP	0,010*	0,002**	0,028	0,013	X
LF/HF- N1					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,379	0,313	0,465	0,005*
RBD	0,379	X	0,112	0,188	0,004**
PK	0,313	0,112	X	0,953	0,015
MSA	0,465	0,188	0,953	X	0,028
PSP	0,005*	0,004**	0,015	0,028	X
LF/HF- N2					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,226	0,428	0,490	0,196
RBD	0,226	X	0,093	0,782	0,094
PK	0,428	0,093	X	0,255	0,358
MSA	0,490	0,782	0,255	X	0,179
PSP	0,196	0,094	0,358	0,179	X
LF/HF- SWS					
	GK	RBD	PK	MSA	PSP
GK	X	0,098	0,429	0,258	0,879
RBD	0,098	X	0,066	0,953	0,596
PK	0,429	0,066	X	0,143	0,636
MSA	0,258	0,953	0,143	X	0,614
PSP	0,879	0,596	0,636	0,614	X

Tabelle 41: "Vergleich des LF/HF zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

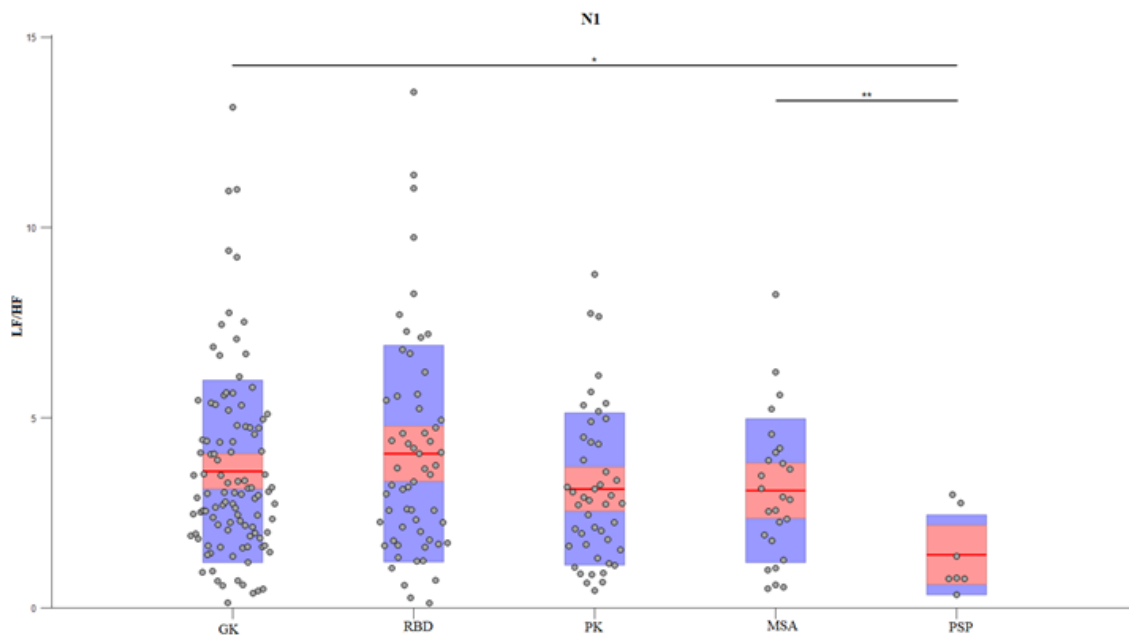


Abbildung 26: Vergleich des LF/HF zwischen allen Studiengruppen in N1. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.

7.7. Korrelation von DC und klinischen Parametern

Im Folgenden wurden die DC mit den erhobenen klinischen Daten zum Zeitpunkt der PSG über alle Gruppen gepoolt korreliert. Ein möglicher Zusammenhang wurde mittels Spearmans-Korrelation und die Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test getestet. Das Signifikanzniveau lag aufgrund des einfachen Testens bei $p < 0,05$. Zunächst wurde eine Korrelation mit etablierten klinischen Scores überprüft (Tabelle 42).

Es konnte eine signifikante negative Korrelation ($p < 0,05$) von DC und HY-Stadium in *N1*, *N2* und *SWS*, eine hoch signifikante Korrelation in *AZ* und *Schlaf* gezeigt werden. Für das HY-Stadium in *REM* ergab sich keine signifikante Korrelation. Für die klinischen Parameter UPDRS I-III, MOCA, BDI, PD-NMS, RBD-SQ und MMSE konnte in keiner Schlafphase eine signifikante Korrelation gezeigt werden (Tabelle 42).

Schlafphase		HY-Stadium	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	MOC A	BDI	PD NMS	RBD -SQ	MMS E
AZ	<i>Spearman's ρ</i>	-0,459	-0,008	-0,086	-0,140	-0,022	-	-	-	0,265
	<i>p-Wert</i>	0,003*	0,947	0,459	0,208	0,860	0,649	0,162	0,500	0,382
	<i>n Patienten</i>	41	75	76	82	69	65	70	69	13
Schlaf	<i>Spearman's ρ</i>	-0,449	-0,048	-0,073	-0,122	-0,012	-	-	-	0,095
	<i>p-Wert</i>	0,004*	0,683	0,530	0,273	0,925	0,460	0,059	0,201	0,769
	<i>n Patienten</i>	40	75	76	82	69	65	70	69	12
REM	<i>Spearman's ρ</i>	-0,171	-0,087	-0,037	-0,065	0,150	-	-	-	0,455
	<i>p-Wert</i>	0,313	0,469	0,757	0,574	0,221	0,260	0,479	0,940	0,186
	<i>n Patienten</i>	37	72	73	78	68	64	69	69	10
N1	<i>Spearman's ρ</i>	-0,351	-0,022	-0,137	-0,120	-0,059	0,027	-	-	0,099
	<i>p-Wert</i>	0,027*	0,854	0,246	0,289	0,634	0,836	0,138	0,311	0,760
	<i>n Patienten</i>	40	73	74	80	67	62	67	67	12
N2	<i>Spearman's ρ</i>	-0,359	-0,038	-0,049	-0,134	0,024	-	-	-	0,188
	<i>p-Wert</i>	0,027*	0,751	0,681	0,240	0,846	0,417	0,107	0,260	0,579
	<i>n Patienten</i>	38	73	74	79	66	62	67	67	11
SWS	<i>Spearman's ρ</i>	-0,369	-0,045	-0,105	-0,027	0,083	-	-	-	-0,051
	<i>p-Wert</i>	0,022*	0,708	0,375	0,811	0,513	0,242	0,073	0,448	0,889
	<i>n Patienten</i>	38	72	73	78	65	60	66	66	10

Tabelle 42: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores über alle Gruppen gepoolt". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Für klinische Tests wie den Schellong-Test, ein FDG-PET, ein DaTScan, eine MIBG-Szintigraphie, ein TCS und eine IBZM-Szintigraphie ergab sich ebenfalls in keiner Schlafphase eine signifikante Korrelation mit der DC (Tabelle 43). Für die Summe an vegetativen Störungen (SAD) ergab sich in den Phasen *AZ* und *NI* eine hoch signifikante negative Korrelation ($p < 0,01$) und in den Phasen *Schlaf* und *REM*. Des Weiteren zeigte sich auch bei allen Patienten gepoolt eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und DC in den Schlafphasen *AZ* und *Schlaf* (Tabelle 43).

Schlafphase		Schellong-Test	FDG-PET	DaTScan	MIBG	TCS	IBZM	SAD	BMI
AZ	<i>Spearman's ρ</i>	-0,181	0,436	0,009	0,102	0,047	0,136	-0,238	-0,250
	<i>p-Wert</i>	0,305	0,080	0,928	0,452	0,716	0,492	0,003**	0,046*
	<i>n Patienten</i>	34	17	110	57	61	28	156	64
Schlaf	<i>Spearman's ρ</i>	-0,203	0,375	0,011	0,091	0,068	0,227	-0,183	-0,263
	<i>p-Wert</i>	0,249	0,138	0,907	0,503	0,603	0,245	0,023*	0,035*
	<i>n Patienten</i>	34	17	108	57	61	28	154	65
REM	<i>Spearman's ρ</i>	-0,189	0,272	0,034	0,100	-0,075	0,198	-0,170	-0,190
	<i>p-Wert</i>	0,345	0,291	0,727	0,477	0,568	0,354	0,043*	0,146
	<i>n Patienten</i>	27	17	105	53	60	24	143	60
N1	<i>Spearman's ρ</i>	-0,296	0,395	0,079	0,118	0,013	0,142	-0,230	-0,217
	<i>p-Wert</i>	0,089	0,117	0,423	0,382	0,923	0,471	0,004**	0,087
	<i>n Patienten</i>	34	17	106	57	60	28	151	63
N2	<i>Spearman's ρ</i>	-0,186	0,346	-0,041	0,082	0,037	0,265	0	-0,236
	<i>p-Wert</i>	0,315	0,174	0,680	0,549	0,780	0,182	0,015	0,068
	<i>n Patienten</i>	31	17	105	56	59	27	148	61
SWS	<i>Spearman's ρ</i>	0,073	0,352	-0,036	0,114	0,047	0,024	-0,152	-0,192
	<i>p-Wert</i>	0,723	0,166	0,721	0,407	0,723	0,913	0,074	0,153
	<i>n Patienten</i>	26	17	103	55	59	23	139	57

Tabelle 43: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests über alle Gruppen gepoolt". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

7.7.1. Korrelation von klinischen Daten und DC nach Studiengruppe

Um auszuschließen, dass Patienten mit MSA oder PSP, die eine wie in 6.6.1 gezeigte geringere DC und wahrscheinlich ebenfalls ein höheres HY-Stadium haben, die Korrelationsrechnung beeinflussen und zu falschen Schlüssen führen, wurde die Korrelationsrechnung ebenfalls in den Gruppen II., IV., VI., und VII., durchgeführt.

Zu beachten ist, dass eine Rangkorrelation nach Spearman nicht sinnvoll durchgeführt werden konnte, wenn weniger als 6 Datensätze für den entsprechenden klinischen Parameter erhoben

worden waren oder bei weniger als 8 Datensätzen mehrere klinische Parameter denselben Rang bekämen. In diesem Fall ist dies in den folgenden Tabellen mit „-“, markiert.

7.7.1.1. Korrelation von klinischen Daten und DC bei PK

Schlafphase		HY-Stadium	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	MOC A	PD NMS	BDI	RBD -SQ	MMS E
AZ	Spearman's ρ	-0,399	0,324	0,886	0,410	-	-	-	-	0,676
	p-Wert	0,066	0,531	0,019*	0,273		0,066	0,756		0,140
	n Patienten	22	6	6	9	5	6	7	4	6
Schlaf	Spearman's ρ	-0,374	0,530	-	0,351	-	-	-	-	-
	p-Wert	0,095	0,280		0,354		0,173	0,908		0,182
	n Patienten	21	6	5	9	5	6	7	4	5
REM	Spearman's ρ	-0,051	-	-	0,847	-	-	-	-	-
	p-Wert	0,837			0,016*			0,913		0,225
	n Patienten	19	5	5	7	4	5	6	4	4
N1	Spearman's ρ	-0,314	0,324	0,886	0,326	-	-	0,058	-	-
	p-Wert	0,166	0,531	0,019*	0,391			0,913		0,182
	n Patienten	21	6	6	9	5	5	6	4	5
N2	Spearman's ρ	-0,213	0,530	-	0,351	-	-	0,203	-	-
	p-Wert	0,368	0,280		0,354			0,700		
	n Patienten	20	6	5	9	5	5	6	4	5
SWS	Spearman's ρ	-0,125	-	-	0,487	-	-	-	-	-
	p-Wert	0,609			0,268					
	n Patienten	19	5	5	7	3	3	4	3	4

Tabelle 44: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe II. PK". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.

In der Gruppe II. PK zeigte sich lediglich in AZ und N1 eine signifikante positive Korrelation von UPDRS II und DC sowie in REM für den UPDRS III. Für die restlichen klinischen Scores konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 44).

Schlafphase		Schellong- Test	FDG- PET	DaT Scan	MIBG	TCS	IBZM	SAD	BMI
AZ	<i>Spearman's ρ</i>	-0,332	-	0,039	0,833	0,314	-	-,285*	-,568*
	<i>p-Wert</i>	0,348		0,844	0,010*	0,544		0,047	0,022
	<i>n Patienten</i>	10	0	28	8	6	4	49	16
Schlaf	<i>Spearman's ρ</i>	-0,523	-	-0,030	0,833	0,086	-	-0,193	-,521*
	<i>p-Wert</i>	0,121		0,885	0,010*	0,872		0,193	0,039
	<i>n Patienten</i>	10	0	26	8	6	4	47	16
REM	<i>Spearman's ρ</i>	-0,012	-	-0,077	0,762	0,143	-	-0,278	-,583*
	<i>p-Wert</i>	0,978		0,710	0,028*	0,787		0,075	0,029
	<i>n Patienten</i>	8	0	26	8	6	4	42	14
N1	<i>Spearman's ρ</i>	-0,480	-	-0,132	0,976	0,314	-	-0,259	-,643**
	<i>p-Wert</i>	0,160		0,528	0,000**	0,544		0,082	0,010
	<i>n Patienten</i>	10	0	25	8	6	4	46	15
N2	<i>Spearman's ρ</i>	-0,341	-	-0,093	0,833	0,086	-	-0,197	-,572*
	<i>p-Wert</i>	0,370		0,659	0,010*	0,872		0,194	0,026
	<i>n Patienten</i>	9	0	25	8	6	4	45	15
SWS	<i>Spearman's ρ</i>	0,145	-	0,048	0,833	-	-	-0,207	-0,532
	<i>p-Wert</i>	0,756		0,823	0,010*			0,200	0,075
	<i>n Patienten</i>	7	0	24	8	5	4	40	12

Tabelle 45: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe II. PK". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.*

Es zeigte sich in allen Schlafstadien eine signifikante Korrelation von MIBG-Szintigraphie mit der DC, sowie in allen Stadien bis auf SWS zwischen BMI und DC. Für den SAD konnte in AZ eine signifikante negative Korrelation mit der DC gezeigt werden. Für die restlichen klinischen Tests zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (Tabelle 45).

7.7.1.2. Korrelation von klinischen Daten und DC bei MSA und PSP

Schlafphase		HY-Stadium	UPDR S I	UPDR S II	UPDR S III	MOC A	PD NMS	BD I	RBD -SQ	MMS E
AZ	<i>Spearman's ρ</i>	-0,533	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>p-Wert</i>	0,174			7					
	<i>n Patienten</i>	8	2	2	3	1	0	1	0	3
Schlaf	<i>Spearman's ρ</i>	-0,799	-	-	-	-	-	-	-	-0
	<i>p-Wert</i>	0,017*								
	<i>n Patienten</i>	8	2	2	3	1	0	1	0	4
REM	<i>Spearman's ρ</i>	-0,709	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>p-Wert</i>	0,074								
	<i>n Patienten</i>	7	1	1	2	1	0	1	0	3
N1	<i>Spearman's ρ</i>	-0,457	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>p-Wert</i>	0,255								
	<i>n Patienten</i>	8	2	2	3	1	0	1	0	4
N2	<i>Spearman's ρ</i>	-0,593	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>p-Wert</i>	0,161								
	<i>n Patienten</i>	7	2	2	2	0	0	1	0	3
SWS	<i>Spearman's ρ</i>	-0,672	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>p-Wert</i>	0,068								
	<i>n Patienten</i>	8	2	2	3	1	0	1	0	3

Tabelle 46: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe III. MSA und VI. PSP". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.

In den Gruppen III. MSA und IV. PSP konnten nur für das Hoehn und Yahr Stadium genügend klinische Daten erhoben werden, um sinnvoll eine Korrelation zu berechnen. Hier zeigte sich lediglich in *Schlaf* eine signifikante negative Korrelation mit der DC (Tabelle 46). Bei den klinischen Tests konnte keine signifikante Korrelation mit der DC nachgewiesen werden (Tabelle 47).

Schlafphase		Schellong-Test	FDG-PET	DaT Scan	MIBG	TCS	IBZM	SAD	BMI
AZ	<i>Spearman's ρ</i>	0,013	-	-0,313	0,220	-	0,209	0,059	-0,232
	<i>p-Wert</i>	0,955		0,238	0,450		0,338	0,739	0,405
	<i>n Patienten</i>	21	0	16	14	4	23	34	15
Schlaf	<i>Spearman's ρ</i>	0,174	-	0,029	0,202	-	0,337	-0,106	-0,094
	<i>p-Wert</i>	0,450		0,914	0,488		0,116	0,553	0,729
	<i>n Patienten</i>	21	0	16	14	4	23	34	16
REM	<i>Spearman's ρ</i>	-0,063	-	0,130	0,045	-	0,199	0,049	0,015
	<i>p-Wert</i>	0,816		0,657	0,894		0,414	0,801	0,958
	<i>n Patienten</i>	16	0	14	11	4	19	29	14
N1	<i>Spearman's ρ</i>	-0,157	-	0,103	0,033	-	0,245	-0,131	0,050
	<i>p-Wert</i>	0,496		0,704	0,911		0,259	0,459	0,854
	<i>n Patienten</i>	21	0	16	14	4	23	34	16
N2	<i>Spearman's ρ</i>	0,113	-	-0,194	0,055	-	0,404	-0,070	0,209
	<i>p-Wert</i>	0,644		0,489	0,858		0,062	0,704	0,474
	<i>n Patienten</i>	19	0	15	13	3	22	32	14
SWS	<i>Spearman's ρ</i>	0,334	-	-0,068	0,098	-	0,171	-0,024	0,051
	<i>p-Wert</i>	0,206		0,816	0,762		0,499	0,904	0,864
	<i>n Patienten</i>	16	0	14	12	4	18	28	14

Tabelle 47: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe III. MSA und VI. PSP". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.

7.7.1.3. Korrelation von klinischen Daten und DC bei RBD

Für die Gruppe V. RBD konnte weder für die klinischen Scores (Tabelle 48), noch für die klinischen Tests (Tabelle 49) in einer Schlafphase eine signifikante Korrelation mit der DC gezeigt werden.

Schlafphase		HY-Stadium	UPDR S I	UPDR S II	UPDR S III	MOC A	PD NMS	BDI	RBD -SQ	MMS E
AZ	Spearman's ρ	-	-0,017	0,039	-0,098	0,090	0,068	0,036	0,083	--
	p-Wert		0,901	0,777	0,471	0,520	0,627	0,810	0,555	
	n Patienten	0	55	55	56	53	53	48	53	2
Schlaf	Spearman's ρ	-	-0,056	-0,005	-0,117	0,063	0,142	0,003	0,145	-
	p-Wert		0,684	0,972	0,392	0,654	0,312	0,984	0,299	
	n Patienten	0	55	55	56	53	53	48	53	1
REM	Spearman's ρ	-	-0,046	0,042	-0,216	0,177	0,063	0,096	0,044	-
	p-Wert		0,743	0,762	0,114	0,205	0,653	0,515	0,757	
	n Patienten	0	54	54	55	53	53	48	53	1
N1	Spearman's ρ	-	0,053	-0,001	-0,070	-0,048	0,095	0,170	0,090	-
	p-Wert		0,706	0,994	0,611	0,737	0,504	0,253	0,526	
	n Patienten	0	54	54	55	52	52	47	52	1
N2	Spearman's ρ	-	-0,072	0,011	-0,165	0,109	0,085	0,002	0,132	-
	p-Wert		0,604	0,938	0,229	0,443	0,550	0,987	0,351	
	n Patienten	0	54	54	55	52	52	47	52	1
SWS	Spearman's ρ	-	-0,110	-0,065	-0,018	0,124	0,167	0,085	0,093	-
	p-Wert		0,427	0,642	0,894	0,381	0,231	0,571	0,514	
	n Patienten	0	54	54	55	52	53	47	52	1

Tabelle 48: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe V. RBD". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.

Schlafphase		Schellong-Test	FDG-PET	DaT Scan	MIBG	TCS	IBZM	SAD	BMI
AZ	Spearman's ρ	-	0,143	0,093	0,148	-0,158	-	0,078	0,038
	p-Wert		0,642	0,513	0,452	0,312		0,562	0,865
	n Patienten	2	13	52	28	43	0	58	23
Schlaf	Spearman's ρ	-	0,132	0,060	0,154	-0,123	-	0,089	-0,013
	p-Wert		0,668	0,674	0,434	0,433		0,505	0,954
	n Patienten	2	13	52	28	43	0	58	23
REM	Spearman's ρ	-	0,099	0,098	0,152	-0,200	-	0,051	0,067
	p-Wert		0,748	0,492	0,449	0,203		0,708	0,766
	n Patienten	2	13	51	27	42	0	57	22
N1	Spearman's ρ	-	0,132	0,239	0,214	-0,088	-	0,094	0,016
	p-Wert		0,668	0,088	0,274	0,576		0,485	0,941
	n Patienten	2	13	52	28	43	0	57	23
N2	Spearman's ρ	-	0,060	-0,017	0,114	-0,165	-	0,019	-0,133
	p-Wert		0,845	0,905	0,563	0,290		0,889	0,544
	n Patienten	2	13	52	28	43	0	57	23
SWS	Spearman's ρ	-	0,344	0,008	0,048	-0,246	-	0,006	0,025
	p-Wert		0,250	0,953	0,808	0,112		0,963	0,913
	n Patienten	2	13	52	28	43	0	57	22

Tabelle 49: "Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe V. RBD". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.

7.8. Analyse möglicher Störfaktoren

Im Folgenden Abschnitt wurden mögliche Störfaktoren analysiert. Hierfür wurden über alle Studiengruppen gepoolt Patienten, die ein Kriterium wie zum Beispiel das Vorliegen eines Diabetes mellitus erfüllten mit denen, die es nicht erfüllten, hinsichtlich der DC verglichen. Nicht miteinbezogen wurden hier GK Ia. und Ib., da in diesen Gruppen zum Zeitpunkt der PSG weder Medikamente eingenommen wurden noch andere Erkrankungen bestanden
Diese Analysen wurden nicht Schlafstadien-spezifisch, sondern immer für AZ berechnet.

7.8.1. Diabetes mellitus

		DC (ms)			<i>n</i> Patienten
		<i>MW</i>	<i>MD</i>	<i>SD</i>	
Diabetes mellitus	<i>ja</i>	5,55	5,86	2,14	19
	<i>nein</i>	6,96	6,78	2,44	143
p-Wert	0,014*	Summe			162

Tabelle 50: "Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

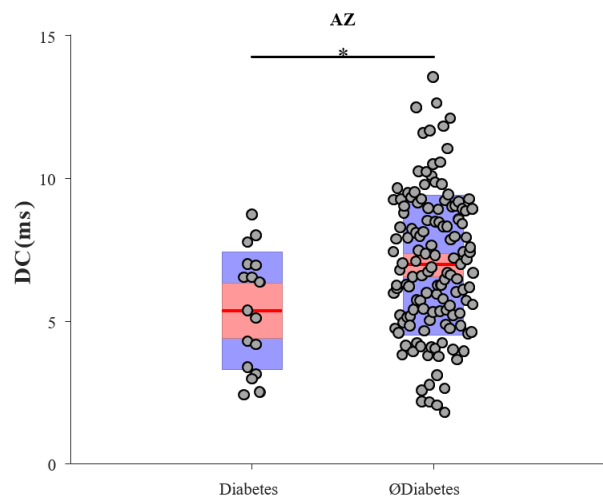


Abbildung 27: "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Im Vergleich von Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigt sich, dass Patienten mit Diabetes eine signifikant niedrigere DC als Patienten ohne Diabetes hatten (Tabelle 50). Auch die Streuung der verschiedenen DC Werte innerhalb der Patienten ohne Diabetes ist deutlich größer als in der Gruppe der Diabetiker (Abbildung 27).

7.8.2. Polyneuropathie

		DC (ms)			n Patienten
		MW	MD	SD	
PNP	ja	6,39	6,60	1,87	18
	nein	6,86	6,68	2,51	144
p-Wert	0,434	Summe			162

Tabelle 51: "Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne periphere Polyneuropathie in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

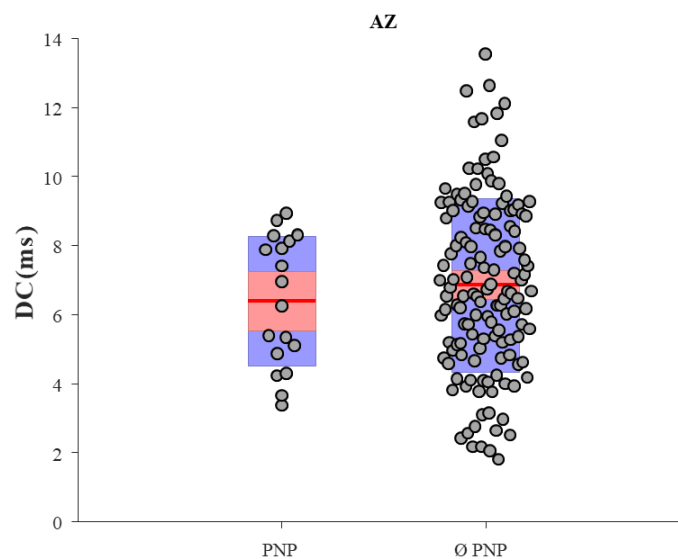


Abbildung 28: "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Polyneuropathie in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Im Folgenden wurden Patienten mit und ohne PNP hinsichtlich ihrer DC verglichen. Zur Gruppe mit PNP zählten nur Patienten mit klinisch nachgewiesener Polyneuropathie. Das alleinige Vorliegen eines Diabetes mellitus führte nicht zur Einteilung in diese Gruppe. Ein Großteil der Patienten mit PNP hatte eine diabetische Polyneuropathie, es wurden aber auch Patienten mit anderen Formen der PNP eingeschlossen (wie z.B. die alkoholische PNP, idiopathische PNP,

medikamenten-induzierte PNP), sodass es zwar Überschneidungen mit der Gruppe der Diabetiker aus 6.8.1 gibt, die Gruppen aber nicht identisch sind.

Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der DC von Patienten mit oder ohne PNP gezeigt werden (Tabelle 51 und Abbildung 28).

7.8.3. Kardiale Affektion

Des Weiteren wurden Patienten mit und ohne kardiale Affektion hinsichtlich ihrer DC miteinander verglichen. Hier zeigte sich im Durchschnitt eine niedrigere DC bei Patienten mit kardialer Affektion, diese war mit $p=0,051$ knapp nicht signifikant (Tabelle 52 und Abbildung 29). Zur kardialen Affektion wurden Patienten nach Intervention am Herzen (wie operativer oder interventioneller Herzklappenersatz, Bypass-OP oder anderen Operationen am Herzen), Z.n. kardiopulmonaler Reanimation und Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder koronarer Herzkrankheit in der Vorgeschichte gezählt.

		DC (ms)			n Patienten
		MW	MD	SD	
kardiale Affektion	ja	6,25	6,24	2,18	56
	nein	7,09	7,01	2,54	106
p-Wert	0,051			Summe	162

Tabelle 52: "Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne kardiale Affektion in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

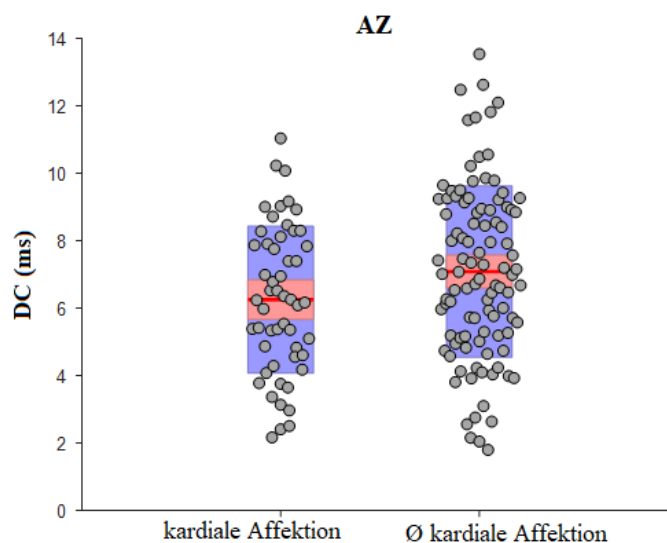


Abbildung 29: "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne kardiale Affektion in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

7.8.4. Medikation

		DC (ms)			
		MW	MD	SD	n
		Patienten			
Medikation	ja	6,40	6,15	2,57	96
	nein	7,35	7,76	2,17	66
p-Wert	0,005**	Summe			162

Tabelle 53: "Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

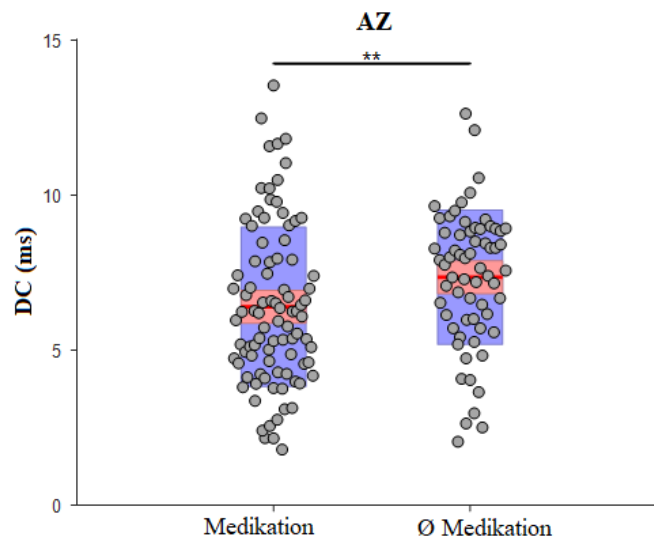


Abbildung 30: "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Als nächstes wurden Patienten mit oder ohne möglicherweise die HRV beeinflussende Medikation hinsichtlich der DC verglichen. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einer solchen Medikation eine hoch signifikant niedrigere DC hatten als Patienten ohne diese Medikation (Tabelle 53 und Abbildung 30).

Im Folgenden wurden die während der PSG eingenommene Medikation nochmal aufgeschlüsselt analysiert. Es wurden Patienten, die das jeweiligen Medikament eingenommen hatten, mit der Gruppe, die keine möglicherweise interagierende Medikation eingenommen hatten, hinsichtlich des DC verglichen.

DC (ms)				
	<i>MW</i>	<i>MD</i>	<i>SD</i>	<i>n Patienten</i>
Ø Medikation	7,35	7,76	2,17	66
Amantadin	5,88	5,64	2,49	28
Levothyroxin	6,17	5,99	2,52	28
Antidepressiva	6,44	6,27	2,53	30
Neuroleptika	4,88	4,18	1,30	8
Domperidon	6,27	5,16	3,02	24
β-Blocker	6,41	6,59	2,18	2

Tabelle 54: "Deskriptive Statistik der DC (ms) aufgeschlüsselt nach Medikation über alle Studiengruppen gepoolt in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Obwohl in Tabelle 54 alle Medikamente gezeigt sind, wurde nicht multipel getestet und es kam zu keinem Vergleich zwischen verschiedenen eingenommenen Medikamenten. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass einzelne Patienten mehrere dieser Medikamente gleichzeitig eingenommen hatten. Daher liegt das Signifikanzniveau weiter bei $p < 0,05$.

p-Wert	
	<i>Ø Medikation</i>
<i>Amantadin</i>	0,002*
<i>Levothyroxin</i>	0,028*
<i>Antidepressiva</i>	0,064
<i>Neuroleptika</i>	0,004*
<i>Domperidon</i>	0,017*
<i>β-Blocker</i>	0,051

Tabelle 55: "Vergleich der DC (ms) von Patienten mit aufgeschlüsselter Medikation jeweils mit Patienten ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der DC bei Einnahme von Amantadin, Levothyroxin, Neuroleptika und Domperidon im Vergleich mit Patienten die keine dieser Medikation einnahmen. Für β-Blocker und Antidepressiva konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Tabelle 55).

7.9. Longitudinale Darstellung der DC

Da einige eingeschlossene Patienten mehrere PSG im zeitlichen Verlauf hatten, soll im Folgenden der Verlauf der DC in einzelnen Personen über mehrere Jahre dargestellt werden. Hierzu zählten keine PSG in aufeinanderfolgenden Nächten, von diesen wurde wie in Kapitel 6.3.2. festgelegt stets nur die erste Nacht verwendet.

Diese Darstellung dient ausschließlich der Hypothesengenerierung für folgende Studien und wurde nicht weiter statistisch analysiert. In den Abbildungen 31-34 sind die auf den Abbildungen gezeigten Geraden nur zur Veranschaulichung einer möglichen Entwicklungstendenz gedacht und entsprechen nicht einer Regressionsgeraden. Es kann und soll mit diesen Darstellungen kein eindeutiger Verlauf gezeigt werden, da Daten verschiedener Patienten gezeigt werden und da an bestimmten Zeitpunkten weniger Daten existierten, sodass diese gegenüber PSG an Zeitpunkten mit vielen Messungen, größeren Einfluss gewinnen würden. Dies lässt keine sinnvolle und wissenschaftliche korrekte Berechnung einer Regression zu.

Dargestellt wird die DC hier Jahre vor (-1) und nach (+1) dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, welcher hier als Nullpunkt dient. Einzelmessungen wurden als Punkte dargestellt, mehrere Messungen desselben Patienten wurden mit einer Linie verbunden. Zur Übersichtlichkeit werden nur Diagramme aus AZ abgebildet. Da in Gruppe VI. PSP kein Patient multiple PSG im Zeitverlauf hatte, wird auf eine Darstellung des Diagramms verzichtet.

Bei den Patienten der Gruppe II. PK zeigt sich keine klare Tendenz, ein Patient steigt im im Verlauf der Jahre mit dem DC an (Abbildung 31, violette Markierung) und ein Patient sinkt im Verlauf bei zwei 10 Monate auseinanderliegenden PSG (Abbildung 31, rote Markierung). Insgesamt zeigen in Abbildung 28 Patienten die länger an einer PK leiden einen niedrigeren DC als Patienten zum Zeitpunkt der EDder PK.

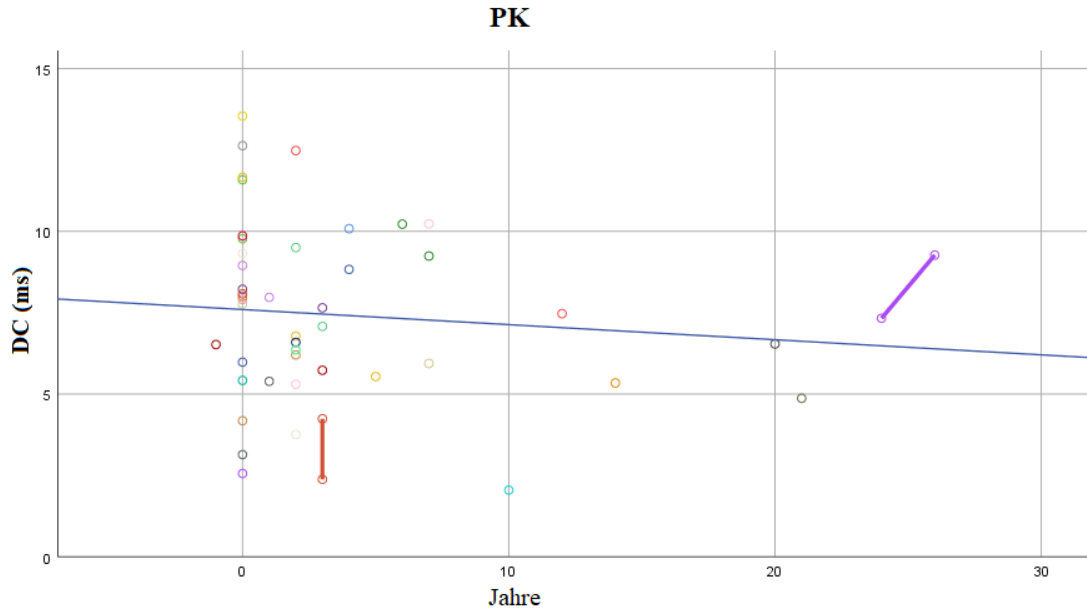


Abbildung 31: "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe II. PK in AZ". Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der PK. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

Bei der Gruppe der MSA Patienten zeigt sich ein Patient mit drei Messungen im Zeitverlauf und einem Abfall des DC über die Jahre (Abbildung 32, grüne Markierung). Auch hier zeigen Patienten, die später nach der ED der MSA eine PSG bekommen haben eine niedrigere DC, als P

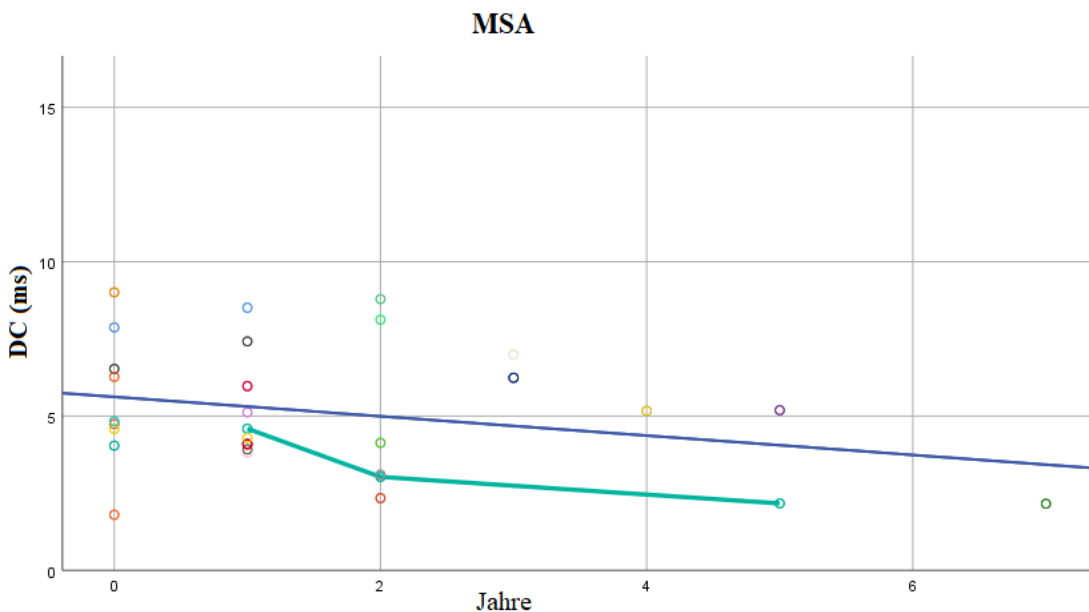


Abbildung 32: "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe III. MSA in AZ". Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der MSA. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

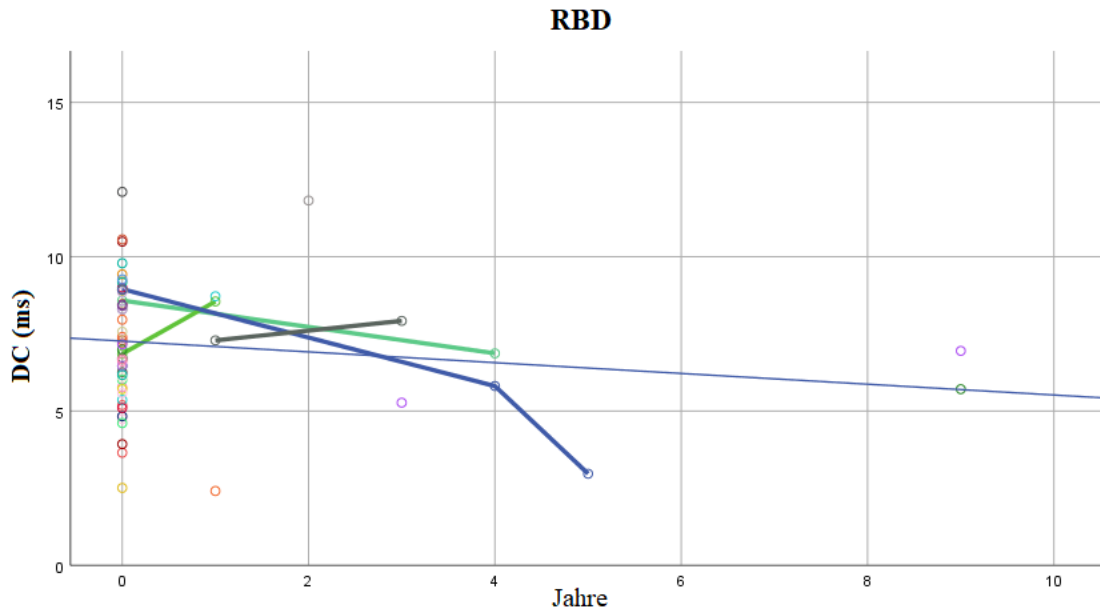


Abbildung 33: "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe V. RBD in AZ". Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der RBD. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

Bei der Gruppe der RBD Patienten in Abbildung 33 zeigen bei 4 Patienten mit multiplen PSG zwei unterschiedliche Gruppen. Zwei der Patienten scheinen im Zeitverlauf mit der DC leicht anzusteigen, bei den anderen beiden sinkt die DC im Zeitverlauf. Insgesamt liegen für die Gruppe V. RBD die meisten PSG für den Zeitpunkt der ED der RBD vor, hier zeigen die Patienten eine sehr unterschiedliche DC mit einem Minimum von 3,65 ms und einem Maximum von 12,1 ms (MW 7,35 ms \pm 1,79 SD) (Abbildung 34).

Bei den Konvertern in ein Parkinson-Syndrom wurde als Nullpunkt der Zeitpunkt der Diagnose des Parkinson-Syndroms gewählt, in dem Zeitraum davor war daher lediglich eine RBD diagnostiziert. Hier zeigt sich bei den zwei Patienten mit mehreren PSG eine abfallende DC im Krankheitsverlauf.

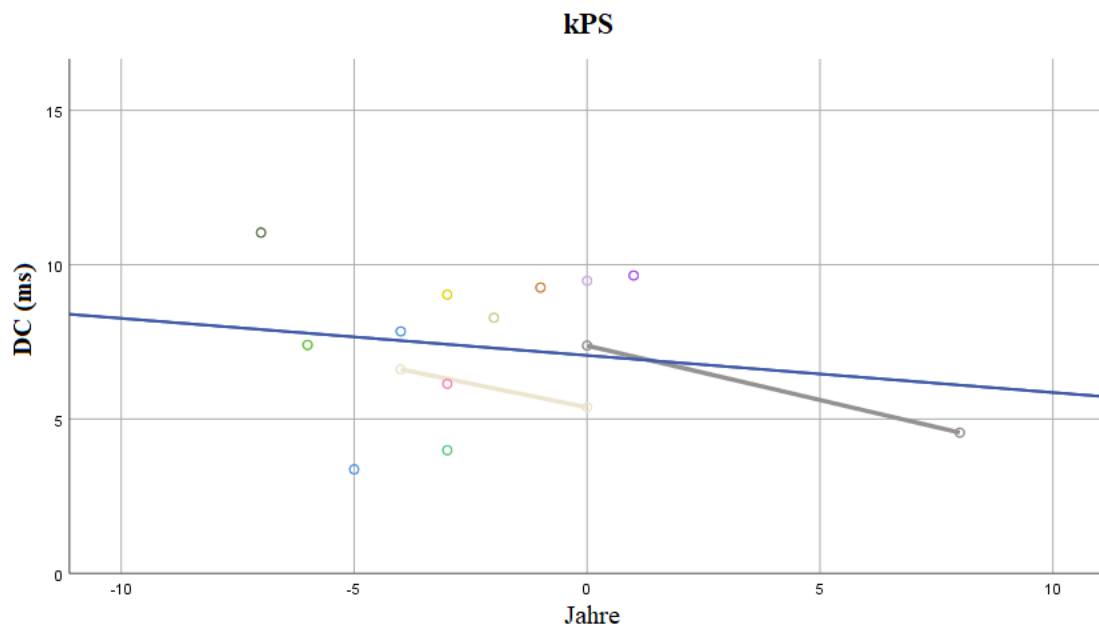


Abbildung 34: Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in den Gruppen VI. kPK und VII. kMSA in „AZ“. Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose des Parkinson-Syndroms. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

8. Diskussion

8.1. Studiendesign – Stärken und Schwächen

In der vorliegenden Studie wurde erstmals versucht Parkinson-Syndrome anhand der DC im Schlaf zu differenzieren. Obwohl die Untersuchung vegetativer Dysfunktionen, insbesondere die kardiale Innervation, in vorhergehenden Studien besonders vielversprechend zur Differenzierung erschien, gibt es bisher hauptsächlich Studien zur HRV anhand von Kurzzeit- oder 24h-Messungen. Studien zur HRV im Schlaf gibt es bisher wenige und in diesen Studien wurde nur selten zwischen REM- und Non-REM-Schlaf unterschieden, wie zum Beispiel bei Lanfranchi et al. (2003) und Palma et al. (2013) ^{121,122}.

Studien zu einer Schlafstadien-spezifischen Analyse der DC bei Parkinson-Syndromen gibt es bisher nicht.

Generell wird die DC zurzeit vornehmlich in kardiologischen Studien verwendet und als prädiktiver Marker für die Mortalität verschiedener Krankheitsbilder untersucht ^{85,86,97}. Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie sind die, bei diesen seltenen Erkrankungen, verhältnismäßig großen Studiengruppen. Insbesondere die Gruppenzuteilung ist sehr sicher, da nur Patienten mit einer, soweit klinisch möglich, sicheren Diagnose anhand etablierter Diagnosekriterien für die jeweilige Erkrankung eingeschlossen wurden ^{7,18,24}. Der Zugriff auf die RDB-Datenbank des UKGM ermöglichte den Einschluss einer gut charakterisierten Kohorte, deren Krankheitsverlauf ausführlich dokumentiert war. Auch für die restlichen Patienten konnte die gesamte Krankengeschichte im UKGM nachvollzogen werden. So war es möglich, für alle Patienten große Mengen klinischer Daten zu vorliegenden Symptomen, Nebendiagnosen, eingenommenen Medikamenten, durchgeführten Untersuchungen sowie dem Krankheitsverlauf zu sammeln.

Diese im UKGM, einem Schwerpunktzentrum zur Behandlung und Forschung von Parkinson-Syndromen, von in der Parkinsondiagnostik sehr erfahrenen Ärzten erhobenen Daten, zur klinischen Symptomatik, Krankheitsprogression und dem Ansprechen auf Therapien, wurden zur Sicherung der Diagnose verwendet. Das aus der SIESTA-Studie verwendete gesunde Kontrollkollektiv war ebenfalls im Vorhinein gut charakterisiert ¹¹³.

Das retrospektive Studiendesign geht mit folgenden Nachteilen einher. Da keine eigene oder erneute Untersuchung der Patienten erfolgte, konnten nicht bei allen Patienten standardisiert klinische Daten erhoben werden. Es musste sich auf die Qualität der ärztlichen Dokumentation hinsichtlich von Symptomen, Krankheitsbeginn und Untersuchungsergebnissen verlassen

werden. Ausnahmen hiervon waren die RBD Patienten aus der RBD-Datenbank und das gesunde Kontrollkollektiv.

Auffällig ist insbesondere, dass bei lediglich 8 von 28 Patienten (28,57%) der Gruppe III. MSA auch eine RBD diagnostiziert war. Weitere 4 Patienten (14,28%) hatten eine positive Anamnese für eine RBD, eine RBD konnte allerdings nicht mittels PSG nachgewiesen werden. Dies weicht von Ergebnissen vorheriger Studien, bei denen 50-90% der MSA Patienten eine RBD hatten, deutlich ab⁶⁶. Da bekannt ist, dass eine RBD typische Symptomatik nicht in jeder Nacht auftritt, und in der Regel mehrere PSG notwendig sind um eine solche Symptomatik sicher zu dokumentieren, ist es möglich, dass die RBD in unserem Kollektiv von MSA Patienten unterdiagnostiziert ist. Das Fehlen von anamnestischen Hinweisen auf eine vorliegende RBD laut klinischer Dokumentation bei 16 von 28 Patienten mit MSA (57,14%) weist möglicherweise auch auf eine lückenhafte Dokumentation klinischer Befunde hin.

Durch die unterschiedlichen Krankheitsprävalenzen war es nicht immer möglich, Gruppen einheitlicher Größe zu vergleichen. Dies betraf insbesondere die atypischen Parkinson-Syndrome. Darüber hinaus waren die Zeitpunkte im Krankheitsverlauf, zu denen die Patienten eine PSG erhielten, unterschiedlich. Ebenso wurden einige Patienten mehrfach mittels PSG untersucht, auch hier war die Anzahl und der Abstand zwischen den PSG sehr heterogen.

8.2. Untersuchungsmethode – Stärken und Schwächen

Vorteil der HRV-Analyse gegenüber etablierten Methoden zur Unterscheidung von Parkinson-Syndromen, ist die besondere Eignung als Screening- Instrument⁸⁰. HRV-Parameter sind einfach zu testen und auszuwerten, die Untersuchung ist nicht invasiv und verursacht keine Strahlenbelastung. Besonders geeignet als Screening-Parameter ist die HRV auch aufgrund der einfachen Interpretation der HRV-Parameter an Grenzwerten. Ein weiterer Vorteil ist der geringe logistische und wirtschaftliche Aufwand, den die Anschaffung und Implementierung einer geeigneten Analysesoftware für die HRV darstellt. Damit wäre die HRV-Analyse vor allem für Patienten in Frühstadien von Vorteil, in denen möglichst einfach verfügbare und risikoarme diagnostische Mittel eingesetzt werden sollten.

Ein weiterer Vorteil der HRV-Analyse ist die Möglichkeit, die kardiale vegetative Modulation hinsichtlich des Einflusses von Sympathikus oder Parasympathikus zu betrachten. Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren wie die MIBG-Szintigraphie stellen nur die sympathische Denervation dar²⁷. Andere bildgebende Verfahren zur Darstellung der parasympathischen Innervation werden zur Untersuchung des gastrointestinalen Systems eingesetzt, sind aber für die Darstellung kardialer Innervation noch nicht evaluiert^{14,123}. Die DC, als neuerer HRV-Parameter, soll diese parasympathische kardiale Modulation darstellen können⁸⁵.

Die Analyse von HRV-Parametern aus EKG von stationären PSG ist besonders vorteilhaft, da sie zum einen eine Schlafstadien-spezifische Analyse ermöglicht und zum anderen die HRV-Parameter, durch die unter nahezu identischen Bedingungen erhobenen EKG-Daten, durch Minimierung extrinsischer Störfaktoren besser vergleichbar macht. Eine Einschränkung der parasympathischen oder sympathischen Modulation könnte sich erst in jeweils vom Parasympathikus oder Sympathikus dominierten Schlafphasen demaskieren.

Ein Nachteil der HRV-Analyse ist die komplexe Beeinflussung durch verschiedene physiologische und pathologische Prozesse. Es ist möglich, dass ein bisher nicht erkannter Störfaktor die HRV während der Messungen maßgeblich beeinflusst hat. Ein Beispiel hierfür ist die fehlende Berücksichtigung der Atemfrequenz in unserer Analyse, obwohl bekannt ist, dass insbesondere frequenzbasierte Parameter hiervon stark beeinflusst werden ⁸¹. Darüber hinaus wurde bei der HRV-Analyse zwar gängigen Standards gefolgt und RR-Intervalle von einem PRSA-Algorithmus festgelegt, dennoch wurde ein Großteil der EKG manuell korrigiert. Zwar betraf dies nur einen Bruchteil der Herzschläge innerhalb einer Aufnahme und bei der Bearbeitung wurde festgelegten Regeln gefolgt, trotz dessen ist eine Einflussnahme auf die HRV-Parameter nicht auszuschließen. Insbesondere, da interpolierte Herzschläge per visueller Kontrolle eingefügt wurden und bei der Entscheidung, wann und ob ein EKG korrigiert werden musste, ein gewisser Spielraum bestand. Die Bearbeitung aller EKG erfolgte einheitlich durch nur einen Untersucher und war nicht doppelblind, da bei der Bearbeitung der PSG die Diagnose in der Regel bekannt war. Es erfolgte keine weitere Kontrolle des Untersuchers.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist die zwar insgesamt hohe, aber dennoch unterschiedliche Abtastrate verschiedener EKG (Kapitel 5.3.1). Die EKG sind mit einer unterschiedlichen Abtastrate aufgenommen worden, insbesondere im Vergleich von PSG der SIESTA Studie aus den Jahren 1988 bis 2000 und aktuelleren PSG, da sich die Aufnahmetechnik der PSG über die Jahre deutlich verbessert hat. Die Abtastrate des EKG beeinflusst die Genauigkeit der Erkennung von R-Zacken und damit auch der HRV-Parameter ⁸¹. Generell werden zeitbasierte Parameter stärker von der Abtastrate beeinflusst als frequenzbasierte Parameter ⁸¹. Eine weitere Beeinflussung der HRV-Parameter könnte durch die Dauer der PSG entstehen. Obwohl eine Mindestdauer von 6.30 h für die PSG definiert wurde, unterscheidet sich die Dauer der eingeschlossenen PSG teilweise um 1-2 h. Es ist bekannt, dass insbesondere zeitbasierte HRV-Parameter stark abhängig von der Messdauer sind ⁸¹.

8.3. Ergebnisse im Zusammenhang mit dem aktuellen Forschungsstand

8.3.1.1. *Negative DC*

Wie in Kapitel 6.3.1. dargestellt fiel bei der Analyse der DC auf, dass ebenfalls negative Werte errechnet wurden, obwohl laut Definition ausschließlich positive Werte möglich sein sollten⁸⁵. Allerdings kann im Rahmen der ursprünglichen Berechnung, wie durch Bauer et al. (2006) beschrieben, sehr selten eine negative DC auftreten^{85,124}. Eine negative DC wurde in dieser Studie nicht in die weitere Analyse miteinbezogen. Wies eine PSG negative Werte nur in einzelnen Schlafphasen auf, so wurden die nicht betroffenen Schlafphasen für weitere Analysen verwendet (siehe Kapitel 6.3.1).

2014 veröffentlichten Arsenos und Manis et al. (2014) eine überarbeitete Version der DC Berechnung, in welcher dieser Fehler nicht mehr vorkam¹²⁴. In der neuen Methode werden nicht mehr einzelne Ankerpunkte definiert, um RR-Intervalle, bei denen es zu einer Verlangsamung kommt, zu identifizieren, sondern eine Abfolge von 4 Herzschlägen, bei denen es zu einer Verlangsamung kommt¹²⁴. Darüber hinaus wurde eine verbesserte automatische Filterfunktion implementiert, sodass weniger Artefakte in die Berechnung miteinbezogen werden¹²⁴. Dies entspricht unserer Beobachtung, dass insbesondere EKG, in denen häufiger ventrikuläre Extrasystolen mit konsekutiver Pause auftreten, eine negative DC aufwiesen.

Für zukünftige Studien mit Verwendung der DC sollte daher die überarbeitete Berechnung nach Arsenos und Manis et al. (2014) verwendet werden¹²⁴. Dies spricht auch dafür, strengere Regeln für den Umgang mit EKG mit vereinzelt auftretenden Extrasystolen zu implementieren und diese EKG gegebenenfalls auszuschließen.

8.3.1.2. *Konsekutive Nächte*

Bei den konsekutiven Nächten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich DC zwischen erster und zweiter Nacht in der Gruppe RBD (siehe Kapitel 6.3.2.). In zukünftigen Studien aus diesem Datensatz könnte untersucht werden, ob sich die DC intraindividuell zwischen den Nächten unterscheidet oder im Regelfall bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen und stabilen Umgebungsbedingungen für einen Patienten gleichbleibt. Anhand dieser Untersuchungen könnten Zusammenhänge zwischen HRV-Parametern und zum Beispiel der Atemfrequenz innerhalb eines Individuums untersucht werden und das Verständnis des Einflusses von physiologischen Prozessen auf die HRV verbessern.

8.3.1.3. Beschreibung des Schlafes

In Kapitel 6.4. wurde das Schlafprofil in der Gruppe der GK Ib. dargestellt. Es handelt sich, wie bei einem gesunden Kollektiv zu erwarten, um ein durchschnittlich physiologisches Schlafprofil. Aus den Schlafberichten der PSG konnte entnommen werden, dass die Patienten während der Phase *Wach* teilweise nochmals aufgestanden sind, das Fachpersonal gerufen haben und neu verkabelt wurden. Da aufgrund dessen nicht von gleichbleibenden Umgebungsbedingungen für alle Patienten auszugehen ist und das Level der körperlichen Aktivität bei einigen PSG die HRV-Parameter beeinflusst haben könnte, wurde auf die Analyse der HRV-Parameter in der Phase *Wach* in dieser Studie verzichtet.

8.3.2. Untersuchung der Gesunden Kontrollen

Bei der Zusammensetzung der GK wurde auf ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis geachtet. Beim Vergleich von DC bei Männern und Frauen in der Gruppe Ia. GK zeigte sich in allen Schlafphasen eine niedrigere DC bei Frauen als bei Männern mit signifikanten Unterschieden in *AZ*, *REM* und *NI*. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorherigen Studien, in welchen Frauen eine niedriger HRV aufwiesen als Männer^{93,125}. Umetani et al. (1998) konnten diesen Unterschied auch für die DC nachweisen, hierbei war der Unterschied zwischen den Geschlechtern altersabhängig⁹³.

Für die Studiengruppen von PK, MSA, RBD und PSP konnten in *NI* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gezeigt werden. Möglicherweise betreffen denervierende Prozesse bei Parkinson-Syndromen beide Geschlechter gleichermaßen, sodass bei gesunden Probanden bestehende Unterschiede nicht mehr nachgewiesen werden können. Es kann hiermit aber nicht abschließend geklärt werden, ob es bei Patienten mit Parkinson-Syndromen oder RBD keinen Unterschied hinsichtlich der DC gibt, da die Gruppen eine inhomogene Zusammensetzung der Gruppen hinsichtlich des Geschlechts hatten. Aufgrund verschiedener Inzidenzen der Erkrankungen für die Geschlechter war eine ausgeglichene Zusammensetzung nicht immer möglich. Insgesamt wurden in diese Studie mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Wir konnten ebenfalls eine negative Korrelation von DC und Alter der Patienten zeigen. Mehrere Studien konnten bereits einen Alterseffekt bei HRV-Parametern zeigen^{93,125}. Campana et al. (2015) und Zhao et al. (2010) konnten diesen Alterseffekt ebenfalls für die DC zeigen^{87,91}. Infolgedessen wurde das altersangepasste Kollektiv Ib GK erstellt. Da in unserem altersangepassten Kollektiv und den Patientengruppen eine relativ weite Altersspanne von 41-86 Jahren vorliegt, ist davon auszugehen, dass sich trotz dessen ein Alterseffekt ausprägt.

Wir untersuchten ebenfalls eine Korrelation zwischen DC und BMI, in Ia. GK und bei allen Patienten konnten wir in *AZ* eine signifikante negative Korrelation nachweisen. Im

altersangepassten Kollektiv Ib. GK konnte keine signifikante Korrelation zwischen DC und Alter gezeigt werden. Eine negative Korrelation der HRV mit dem BMI ist bereits bekannt¹²⁵. Es wurde bisher erst eine Studie zur Korrelation von DC und BMI bei übergewichtigen Kindern im Schulalter durchgeführt, in der sich ebenfalls eine negative Korrelation zeigte¹²⁶. Es ist bekannt, dass BMI und Alter positiv korrelieren, möglicherweise ist daher in dem altersangepassten Kollektiv Ib. GK keine signifikante Korrelation mehr nachzuweisen.

Es ist zu beachten, dass für die DC erstellte Normwerte aus Messungen am Tag nicht mit der DC bei GK aus unserer Studie vergleichbar sind, da Zhao et al. (2015) bereits zeigen konnten, dass die DC von gesunden Probanden im Schlaf deutlich höher ist als am Tag⁸⁷. Dies ist vermutlich auf die relative parasympathische Dominanz im Schlaf zurückzuführen⁸⁷.

8.3.3. Analyse der Herzratenvariabilität in den Studiengruppen

8.3.3.1. Analyse der DC

Unsere Messungen konnten in allen Schlafphasen bei GK, RBD und PK eine deutlich höhere DC als bei MSA und PSP zeigen. In keiner Schlafphase konnte anhand der DC zwischen GK, RBD und PK unterschieden werden. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen zeigten PK in fast allen Schlafphasen eine höhere DC als GK und RBD. Auch Palma et al. (2013) konnten eine verstärkte parasympathische Modulation anhand von HF bei PK gegenüber Gesunden Kontrollen vor allem in Non-REM-Phasen zeigen, dies könnte auf einen vagalen Kompensationsmechanismus der sympathischen Dysregulation der HRV im Schlaf hinweisen und liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die höhere DC bei PK im Vergleich mit GK¹²².

Die Gruppen GK, PK und RBD wiesen eine DC von 7-8 ms im Bereich der alterstypischen Normwerte auf, die DC der atypischen Parkinson-Syndrome unterschritt diese mit 4-5 ms deutlich⁸⁷. Wir konnten die niedrigsten Werte der DC im vom Sympathicus-dominierten REM-Schlaf messen, dies unterstützt die bisherige Interpretation der DC als parasympathischen Parameter^{85,127}.

Die meisten signifikanten Gruppenunterschiede konnten in *N1* festgestellt werden. Dies ist vermutlich dadurch begründet, dass es sich um eine parasympathisch dominierte Phase handelt und *N1* im Gegensatz zu tieferen Non-REM-Schlafphasen typischerweise einen größeren Teil des Gesamtschlafes ausmacht. Eine anderer Erklärungsansatz wäre, dass es in *N1* zu einem Wechsel von einer vorherigen sympathisch dominierten REM-Schlafphase zu dem parasympathisch dominierten Non-REM-Schlaf kommt. Daher kommt es möglicherweise zu einer stärkeren Verlangsamung der Herzfrequenz als bei den Wechseln in die darauffolgenden weiterhin parasympathisch dominierten Phasen *N2* und *SWS*.

Es konnte anhand der DC zwischen PK und MSA oder PSP sowie zwischen RBD und MSA oder PSP unterschieden werden. Auch Kiyono et al. (2012) konnten bei MSA eine reduzierte DC gegenüber gesunden Kontrollen in einer Messung am wachen Patienten zeigen, aber keinen signifikanten Unterschied der DC zwischen MSA und PK ¹²⁸. Tatsächlich zeigte die Studie von Kiyono et al. (2012) ebenfalls keine reduzierte DC bei PK gegenüber gesunden Kontrollen ¹²⁸. Im Gegensatz dazu konnten Carricate et al. (2019) eine erhöhte DC bei PK Patienten zeigen, dies betraf allerdings nur Patienten mit einer LRRK2 Mutation (engl. „*leucine-rich repeat kinase 2*“) ¹²⁹.

Obwohl wir signifikante Unterschiede der DC insbesondere in N1 zwischen PK und MSA zeigen konnten, ergab eine ROC-Analyse bei einem Cut-off-Wert von einer DC von 6 keine vielversprechenden Ergebnisse (siehe Kapitel 7.6.1.1). Dies zeigt, dass die DC zwar vielversprechend für die Unterscheidung von Gruppen ist, aber für das Individuum noch keine hinreichende Differenzierung mittels DC alleine erreicht werden kann. Wir vermuten, dass dies stark durch unser nicht von Störfaktoren bereinigtes Kollektiv, wie zum Beispiel Patienten mit Diabetes, bedingt ist.

Die Untersuchung der DC bei den Konvertern zeigte deutlich reduzierte Werte in der Gruppe VII. kMSA (allerdings n=1), während die Gruppe VI. kPK eine vergleichbare DC wie die RBD Patienten in vorhergegangenen Berechnungen aufzeigte. In keiner Schlafphase konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den VII. kMSA und VI. kPK nachgewiesen werden. Die Konverter scheinen eine vergleichbare Einschränkung der DC zu haben, wie Patienten mit MSA oder PK ohne eine vorhergehende RBD.

8.3.3.2. *Analyse der SDNN und SDANN – Vielversprechende Ergebnisse für die Gruppenvergleiche, aber eingeschränkte Beurteilbarkeit bei inhomogener Messdauer.*

Da es sich bei der SDNN und SDANN um HRV-Parameter für die Kurz- und Langzeitvariabilität handelt, wurden sie ebenfalls zum Vergleich mit der DC verwendet.

Wang et al. (2018) konnten bereits zeigen, dass SDNN und DC miteinander korrelieren und vermuteten, dass die SDNN ebenfalls Ausdruck der parasympathischen Modulation wäre ¹³⁰. Daher vermuteten wir ähnliche Gruppenunterschiede anhand der SDNN wie bei der DC feststellen zu können.

Tatsächlich zeigte unsere Analyse auch bei der SDNN deutlich höhere Werte in den Gruppen GK, RBD und PK als bei MSA und PSP. In den Phasen *Schlaf*, *REM*, *N1* und *N2* unterschieden sich GK und MSA sowie RBD und MSA anhand der SDNN. In *N1* zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der SDNN zwischen PK und MSA.

Bei der SDANN zeigte sich keine einheitliche Verteilung höherer und tieferer Werte für die Gruppen. Anhand der SDANN unterschieden sich erstmals GK und PK sowie GK und RBD in *AZ*. In *NI* und *REM* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen GK und MSA sowie RBD und MSA.

Obwohl eine niedrigere SDNN und SDANN im Schlaf und in 24 h-Messungen in PK als in GK vorbeschrieben ist, konnten wir diesen Unterschied nur bei der SDANN in *AZ* nachweisen^{122,131}. Postuma et al. (2010) konnten bereits eine reduzierte SDANN in 5 min-Messungen im Schlaf bei RBD gegenüber GK feststellen, allerdings erfolgte hier keine Schlafphasen-spezifische Analyse¹³². Yang et al. (2021) konnten auch bei 5 min-Messungen von RBD Patienten im Schlaf eine reduzierte SDNN im Vergleich mit GK zeigen, welches durch unsere Ergebnisse bestätigt werden kann¹³³.

Insgesamt sind die Werte für SDNN und SDANN aus unseren Messungen bei Patienten und GK deutlich niedriger als die in der Literatur beschriebenen Normwerte⁸¹. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Normwerte aus Messungen am wachen Patienten resultieren. Bei körperlicher Aktivität kommt es bekanntermaßen zu einer höheren HRV, womit unsere niedrigeren Parameter im Schlaf zu erklären wären.

Die Analyse von SDNN und SDANN ermöglichte im Gegensatz zur DC eine Unterscheidung von GK und PK oder RBD. Allerdings ist unsere Analyse von SDNN und SDANN kritisch zu sehen, da unsere Messung eine größere Streuung und mehr Ausreißer als in vorherigen Studien beschrieben aufzeigten. Vermutlich ist dies auf die abweichenden Messdauern in unserer Studie zurückzuführen. Denn obwohl eine Mindestdauer festgelegt wurde, unterschieden sich die Messungen teilweise deutlich in der Dauer. In den erwähnten Studien zu SDANN und SDNN wurden jeweils eine einheitliche Dauer von 5 min oder 24 h aus einem Aufnahmezeitraum zur Analyse verwendet.

Zur weiteren Prüfung dieses Parameters als diagnostisches Werkzeug, sollte daher eine Studie mit festgelegten Messzeiträumen die SDANN und SDNN mit der DC bei Parkinson-Syndromen und GK vergleichen.

8.3.3.3. Analyse der pNN50 – zeigte deutlich weniger signifikante Gruppenunterschiede als die DC, vermutlich kein geeigneter Screening-Parameter.

Die Gruppen der GK, RBD und PK wiesen in unseren Messungen für die pNN50 alterstypische Normwerte auf, die pNN50 der atypischen Parkinson-Syndrome war deutlich reduziert⁹³. Es unterschieden sich lediglich GK und MSA in *AZ*, sowie GK und RBD in *REM* anhand der pNN50. Sumi et al. (2020) konnten auch anhand von Kurzzeit-Messungen der pNN50 eine reduzierte HRV bei RBD gegenüber gesunden Kontrollen zeigen¹³⁴. Eine reduzierte pNN50 bei PK konnten

wir im Gegensatz zu Devos et al. (2003), welche ebenfalls die HRV im Schlaf analysierten, nicht zeigen¹³⁵. Devos et al. (2003) konnten ebenfalls zeigen, dass die reduzierte pNN50 mit der Schwere der Erkrankung korrelierte¹³⁵. Möglicherweise ist eine signifikant verminderte pNN50 daher erst in fortgeschrittenen Stadien nachzuweisen und aufgrund des großen Anteils an Messungen zum Erstdiagnose Zeitpunkt der PK konnten wir keine signifikante Reduktion in der pNN50 in PK gegenüber GK zeigen.

8.3.3.4. *Analyse des LF/HF – wie erwartet bei den Parkinson-Syndromen reduziert, allerdings weniger signifikante Unterschiede zwischen Gruppen als bei der DC.*

Zur Darstellung der vegetativen Balance wurde der LF/HF analysiert. Für die Gruppen GK, PK und RBD konnten wir in dem Großteil der Schlafphasen einen höheren LF/HF als bei PSP zeigen. Dies spricht für einen stärkeren sympathischen Einfluss bei GK, PK und RBD. Insgesamt zeigte sich bei allen Gruppen ein sinkender LF/HF bei zunehmender Tiefe im Non-REM-Schlaf, passend zur im Non-REM-Schlaf zunehmenden Dominanz des Parasympathikus. Diese Tendenz wurde durch Vanoli et al. (1995) ebenfalls beschrieben⁹⁰. Analog dazu konnten wir, wie ebenfalls vorbeschrieben, im sympathisch dominierten REM-Schlaf einen Anstieg des LF/HF zeigen⁹⁰. Nur in der Gruppe der PSP konnte diese Dynamik nicht gezeigt werden.

Obwohl wir erwarteten, dass anhand der unterschiedlichen Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus die Parkinson-Syndrome und GK unterschieden werden könnten, konnten wir lediglich in *REM* und *NI* Unterschiede des LF/HF zwischen GK und PSP sowie RBD und PSP zeigen. Da *REM* und *NI* die Phasen mit jeweils besonders starkem Einfluss des vegetativen Nervensystems sind und zugleich einen großen Teil des Schlafes ausmachen, sind signifikante Unterschiede des LF/HF in diesen Phasen gut zu erklären.

Die Studienlage zum LF/HF bei Parkinson-Syndromen und GK ist insgesamt sehr heterogen. Dies liegt insbesondere an den unterschiedlichen Aufnahmebedingungen. Da bekannt ist, dass LF/HF stark vom Level körperlicher Aktivität abhängig ist, sind Ergebnisse aus Kurzeitmessungen und Messungen tagsüber oder im wachen nur bedingt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar.

Mehrere Studien konnten einen reduzierten LF/HF bei PK im Vergleich zu gesunden Kontrollen tagsüber und im Schlaf zeigen^{128,136,137,138}. Sauvageot et al. (2011) konnten diese Reduktion bei PK im REM- und Non-REM-Schlaf nachweisen, welche wir ebenfalls beobachten konnten¹³⁷. Rocchi et al. (2018) konnten anhand frequenzbasierter HRV-Parameter allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen PK und GK in Kurzeitmessungen feststellen¹³⁹. Barbic et al. (2007) untersuchten den LF/HF bei PK und Gesunden in Kurzeitmessungen in Ruhe und

während einer Kipptisch-Untersuchung¹⁴⁰. Sie konnten PK und GK in Ruhe anhand des LF/HF nicht sicher unterscheiden, zeigten aber eine reduzierte LF/HF bei PK bei notwendiger Anpassung der Herzfrequenz an die Körperposition¹⁴⁰.

Eine solche Unterscheidung zwischen PK und GK anhand LF/HF im Schlaf gelang uns nicht. Auch eine vorbeschriebene Reduktion des LF/HF bei MSA im Vergleich zu GK in Messungen tagsüber konnten wir in unserer Analyse im Schlaf nicht bestätigen¹²⁸. Eine eingeschränkte HRV anhand von LF und LF/HF bei RBD gegenüber GK, berechnet aus 5 min-Segmenten von PSG ist vorbeschrieben^{121,132}. Im Gegensatz dazu konnten Rocci et al. (2018) kein Unterschied des LF/HF von RBD und GK feststellen¹³⁹. Auch Bugalho et al. (2018) konnten anhand frequenzbasierter HRV-Parameter im Schlaf nicht zwischen PK und RBD unterscheiden¹⁴¹. Wir konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des LF/HF von GK und RBD zeigen. Studien zum LF/HF bei PSP konnten nicht gefunden werden.

Die aus unseren Messungen errechneten Werte für LF/HF weichen bei GK sowie bei den Patienten mit Parkinson-Syndromen von definierten Normwerten ab. Hierbei ist zu beachten, dass die Normwerte des LF/HF in einer 5 min Messung am wachen Patienten festgelegt wurden⁸¹.

8.3.3.5. Zusammenfassung HRV im Schlaf

Insgesamt ist die Studienlage zur HRV im Schlaf aufgrund der verschiedenen HRV-Parameter und unterschiedlicher Messmethoden sehr heterogen.

Bisher wurde bei PK, in Übereinstimmung mit den Studienergebnissen aus MIBG-Szintigraphie Untersuchungen, häufiger alleinige sympathische Denervation via HRV gezeigt^{67,122,136,137,142,143}. Bei RBD Patienten konnte ebenfalls eine reduzierte HRV und eine sympathische kardiale Denervation gezeigt werden^{67,80}. Lanfranchi et al. (2007) konnten ebenfalls zeigen, dass die reduzierte HRV bei RBD auf einer eingeschränkten sympathischen Modulation beruht¹²¹. Auch Sorensen et al. (2013) konnten in 5 min Messungen tagsüber und im Schlaf bei RBD und PK Patienten im Frühstadium auch eine sympathische, aber keine parasympathische Denervation via frequenzbasierter HRV-Parameter nachweisen¹⁴⁴.

Nur selten konnte mittels HRV-Analyse bei PK auch eine parasympathische Denervation festgestellt werden^{145,146}. Studien, welche eine funktionelle Bildgebung mittels 11C-Donepezil PET-CT durchführten, konnten ebenfalls keine parasympathische Denervation bei PK und RBD zeigen^{14,123}. Allerdings wurde die Methode des 11C-Donepezil PET-CT bisher zur Darstellung der gastrointestinalen vagalen Innervation verwendet und ist für die Darstellung der parasympathischen kardialen Innervation noch nicht ausreichend evaluiert^{14,123}. Zusammenfassend ist die Rolle der sympathischen kardialen Denervation bei PK deutlich besser verstanden als die parasympathische Denervation. Der aktuelle Stand der Forschung lässt vermuten, dass es bei der PK nur zu einer sympathischen und keiner parasympathischen kardialen Denervation kommt.

Auch bei der MSA konnten in mehreren Studien eine gegenüber gesunden Kontrollen deutlich reduzierte HRV mittels zeit- und frequenzbasierter HRV-Parametern und der DC nachgewiesen werden ^{106,128,147-149}. In der Regel war die HRV bei MSA Patienten stärker reduziert als bei PK, allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen MSA und PK gezeigt werden ^{106,128,149}.

Holmberg et al. (2001) konnten keinen signifikanten Unterschied der HRV anhand zeitbasierter HRV-Parameter zwischen PK, MSA und PSP zeigen ¹⁰⁶. Holmberg et al. (2001) konnten bei der PSP nur in wenigen Fällen eine reduzierte HRV feststellen, es ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit PK oder MSA ¹⁰⁶. Darüber hinaus erfolgte in keiner dieser Studien zur HRV bei MSA eine Schlafphasen-spezifische Analyse.

Rukmani et al. (2020) konnten im Vergleich von MSA-C und MSA-P zeigen, dass beide Gruppen eine reduzierte HRV gegenüber GK hatten ¹⁵⁰. Insgesamt waren aber sympathische Parameter in der MSA-P stärker reduziert als bei der MSA-C ¹⁵⁰.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine parasympathische kardiale Dysregulation im Schlaf, anhand der DC zwischen PK und atypischen Parkinson-Syndromen unterscheidet. Es konnten insbesondere im Non-REM-Schlaf signifikante Unterschiede dargestellt werden. In der Analyse der DC zeigten sich im Schlaf mehr signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen als bei den anderen verwendeten HRV-Parametern.

Da die DC die parasympathische Modulation des Herzens widerspiegelt, postulieren wir ein Muster von parasympathischer kardialer Denervation in Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen. PK Patienten scheinen, wie auch in vorhergegangenen Studien gezeigt werden konnte, nicht von parasympathischer sondern von sympathischer kardialer Denervation betroffen zu sein ^{67,106,128,147-149,151}.

Ursache der eingeschränkten HRV bei Parkinson-Syndromen könnte die Neurodegeneration zentraler Regulationszentren sein. Verantwortlich für die sympathische und parasympathische Modulation der HRV im Schlaf und die vegetative Kontrolle der Schlafphasen sind Regionen im Hirnstamm wie der Nucleus pedunculopontinus und der Nucleus parabrachialis ¹¹². Sie beeinflussen den Blutdruck und die Herzfrequenz im REM-Schlaf und im Wachen, sowie die Sensitivität des Barorezeptorenreflexes im Non-REM-Schlaf ^{112,152}.

Tatsächlich sind der PPT und PBN bei atypischen Parkinson-Syndromen schon früh von einer Neurodegeneration betroffen ^{11,153}. Dies betrifft nicht nur Patienten mit der α -Synukleinopathie MSA, sondern auch Patienten mit der Tauopathie PSP ^{153,154}. Dies erklärt möglicherweise die stark reduzierte DC im Non-REM-Schlaf gegenüber Patienten mit PK. Aufgrund dieser Pathogenese erscheint die weitere Einschränkung der DC im Laufe der Krankheitsprogression wahrscheinlich.

Der Einsatz der DC als neuer Biomarker zur Differenzierung und von Prodromalstadien der Parkinson-Syndrome sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

8.3.4. Korrelation von DC und klinischen Parametern

Die Analyse der Korrelation von DC und klinischen Parametern ergab wie zu erwarten keine Korrelation mit BDI, MMSE oder MOCA. Auch Maetzler et al. (2015) konnten keine signifikante Korrelation zwischen HRV und BDI oder MMSE zeigen und geht davon aus, dass neuropsychiatrische Symptome unabhängig von vegetativen Störungen bei Parkinson-Syndromen auftreten können¹³⁸.

Da in vorherigen Analysen gezeigt werden konnte, dass RBD Patienten eine normwertige DC hatten, wurde wie erwartet ebenfalls keine Korrelation mit dem RBD-SQ festgestellt.

Wie aufgrund von vorherigen Studien, welche eine weitere Reduktion der HRV im Krankheitsverlauf postulierten, zu erwarten, zeigte sich eine negative Korrelation von HY-Stadium und DC^{135,148}. Auch Covassin et al. (2012) konnten für LF/HF eine negative Korrelation mit HY-Stadium zeigen¹⁴³.

Es zeigte sich ebenfalls keine Korrelation mit Ergebnissen des FDG-PET, des TCS, der IBZM-Szintigraphie oder des DaTScan. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit bisherigen Forschungsergebnissen, welche nahelegen, dass die kardiale Denervation und Reduktion der HRV unabhängig von motorischen Dysfunktionen sind.

Wider Erwarten zeigte sich nur in der Korrelationsrechnung bei PK eine signifikante positive Korrelation mit dem UPDRS II und III. Für den PD-NMS konnte keine Korrelation gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnten Covassin et al. (2012) in REM-Schlaf für LF/HF eine Korrelation mit UPDRS Gesamtzahl und UPDRS III nachweisen¹⁴³. Maetzler et al. (2015) konnten allerdings keine signifikante Korrelation zwischen HRV anhand von LF/HF, LF und SDNN mit dem UPDRS zeigen¹³⁸.

Die von uns errechnete Summe an autonomen Störungen (SAD) ergab eine signifikante negative Korrelation mit der DC. Es scheint wahrscheinlich, dass die DC bei steigender vegetativer Dysfunktion weiter sinkt. Da hier keine qualitative Analyse von vegetativen Dysfunktionen erfolgte, sollten diese für zukünftige Studien erneut erhoben und überprüft werden.

Überraschenderweise zeigte sich in der Gruppe PK eine positive Korrelation zwischen DC und Ergebnis der MIBG-Szintigraphie in allen Schlafphasen. Dies würde bedeuten, dass eine reduzierte sympathische kardiale Innervation auch mit einer reduzierten DC einhergeht und widerspricht der Interpretation der DC als parasympathischen HRV-Parameter. Eine mögliche Erklärung wäre, dass im Verlauf der PK die gesamte Innervation des Herzens zunehmend eingeschränkt wird und in der Folge gleichzeitig zu einer Abnahme von sympathischer und parasympathischer Innervation kommt, womit die positive Korrelation von DC und MIBG-Szintigraphie einer Scheinkorrelation entsprechen würde. Da wie bisher angenommen bei

atypischen Parkinson-Syndromen nur die parasympathische Innervation reduziert ist, ergibt sich für die Korrelationsrechnung bei MSA und PSP kein signifikantes Ergebnis. Auch Haensch et al. (2009) konnten bei PK Patienten keine Korrelation zwischen MIBG-Szintigraphie und LF/HF finden¹⁵⁵.

8.3.5. Analyse von Störfaktoren

Zur Identifizierung von möglichen Störfaktoren wurde die Nebendiagnose Diabetes untersucht. In unserer Studie wurde nicht zwischen Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 unterschieden. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit einem Diabetes eine signifikant niedrigere DC als Patienten ohne Diabetes haben. Ähnliche Ergebnisse anhand klassischer HRV-Parameter konnten Orlov et al. (2012) mittels zeitbasierter HRV-Parameter, wie SDNN, SDANN, RMSSD und pNN50, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einer diabetischen Polyneuropathie und Almeida-Santos et al. (2016) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zeigen^{125,156}. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnten Wang et al. (2018) auch eine reduzierte DC von $4,70 \text{ ms} \pm 1,39$ zeigen, welches mit unseren Werten für die DC bei Patienten mit Parkinson-Syndrom oder RBD und Diabetes von $5,55 \text{ ms} \pm 2,14$ vergleichbar ist¹³⁰.

Wir konnten im Gegensatz zu Orlov et al. (2012) allerdings keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der DC von Patienten mit oder ohne PNP zeigen¹⁵⁶. Allerdings wurden in unserer Studie nur Diabetiker mit einer klinisch nachgewiesenen PNP berücksichtigt und auch andere Formen der PNP in die Analyse einbezogen. Es ist möglich, dass diese anderen Formen der PNP ohne kardiale Denervation dazu führen, dass kein Unterschied nachgewiesen werden konnte.

Für Patienten mit einer kardialen Affektion durch einen Myokardinfarkt, Z.n. Herztransplantation, Herz- oder Klappeninsuffizienzen und KHK ist eine Einschränkung der HRV, insbesondere auch der DC bereits bekannt^{85,86,95,97}. Wir konnten zwar eine niedrigere DC bei Patienten mit kardialer Affektion als bei Patienten ohne Schädigungen zeigen, diese war allerdings nicht signifikant.

Auffällig ist eine große Streuung der DC von Patienten mit kardialer Affektion. In der Untersuchung der kardialen Affektion wurde das Ausmaß der Schädigungen nicht miteinbezogen. Es scheint wahrscheinlich, dass Patienten mit einer geringgradigen KHK eine weniger reduzierte HRV haben als Patienten nach einem Myokardinfarkt mit großer Infarktnarbe. Um die DC als Biomarker einzusetzen, sollte das Ausmaß kardialer Denervation durch andere Erkrankungen vorher abgeschätzt werden.

Als weiterer Störfaktor der DC wurde die Einnahme von mehreren Medikamenten untersucht. Zunächst wurden Patienten mit einer möglicherweise die HRV beeinflussenden Medikation mit Patienten ohne Medikation hinsichtlich der DC verglichen. Patienten mit Medikation zeigten eine signifikant niedrigere DC. Die aufgeschlüsselte Analyse der einzelnen Medikamente, jeweils mit dem Vergleich von Patienten, welche dieses Medikament nicht einnahmen, zeigen eine

signifikante und starke Reduktion der DC bei Einnahme von Amantadin und Neuroleptika. Für die Einnahme von Amantadin ist bereits ein Anstieg der HRV anhand von sympathischen Parametern wie der LF und VLF beschrieben worden ¹⁵⁷. Für den Einfluss von Amantadin auf parasympathische HRV-Parameter konnten keine Studien gefunden werden. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass die Einnahme von Neuroleptika zu einer verminderten HRV führen kann ^{158,159,160}. Zu beachten ist allerdings, dass insbesondere Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom Amantadin und Neuroleptika einnehmen, für die wir eine deutlich reduzierte DC zeigen konnten, sodass es sich möglicherweise um eine bedingte Abhängigkeit handelt.

Das Medikament Levothyroxin wird bei einer Unterfunktion der Schilddrüse eingesetzt, die zu einer reduzierten Aktivität des Vagusnervs führt. Mittels HRV-Analyse konnte gezeigt werden, dass es durch eine Gabe von Levothyroxin zum Anstieg der parasympathischen Aktivität auf ein physiologisches Niveau kommen kann¹⁶¹. Eine HRV-Reduktion, wie wir anhand der DC bei Patienten mit Einnahme von Levothyroxin zeigen konnten, ist nicht vorbeschrieben.

Zusätzlich zeigte unsere Analyse eine geringere DC bei Patienten, welche Domperidon einnahmen. Der Dopaminantagonist Domperidon wird als Prokinetikum und Antiemetikum eingesetzt. Zwar besteht der Verdacht, dass Domperidon als unerwünschte Nebenwirkung ventrikuläre Arrhythmien auslösen kann, bisher wurde der Einfluss von Domperidon auf die HRV beim Menschen aber nicht untersucht ¹⁶².

Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit Depression eine reduzierte HRV gegenüber gesunden Kontrollen haben ^{163,164}. Typisch ist hierbei ein Überwiegen der sympathischen Modulation und eingeschränkter parasympathischer Modulation ^{163,164}. Zusätzlich senken Antidepressiva insgesamt HRV, nur bei Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren ist bisher kein Einfluss auf HRV bekannt ^{163,164}. Wie auf Grundlage dieser Studien zu erwarten, konnten wir eine reduzierte DC bei Patienten mit Einnahme von Antidepressiva zeigen, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Auch bei Einnahme von β -Blockern konnte zwar eine reduzierte DC gezeigt werden, es bestand aber kein signifikanter Unterschied zu Patienten, welche keine β -Blocker einnahmen. Die Studienlage zur Beeinflussung der HRV durch β -Blocker ist heterogen. Zhang et al. (2007) konnten nach Einnahme des β -Blockers Metoprolol eine verringerte HRV anhand von SDNN, LF und HF, sowie einen Anstieg des LF/HF zeigen ¹⁶⁵. Bei Patienten mit einer kardialen Affektion kann es durch die Einnahme von β -Blockern aber zu einer verbesserten HRV gegenüber kardial erkrankten Patienten ohne diese Therapie kommen ¹⁶⁶.

Die Analyse der DC bei Patienten mit Einnahme verschiedener Medikamente in unserer Studie ist differenziert zu betrachten. Obwohl nur die Medikamente erhoben wurden, welche laut Dokumentation zum Zeitpunkt der PSG eingenommen wurden, muss sich auf die korrekte Dokumentation verlassen werden. Insbesondere bei Medikationslisten werden im klinischen

Alltag häufig Übertragungsfehler gemacht oder einfach die letzte bekannte Medikation ohne erneute Prüfung der Richtigkeit übernommen. Darüber hinaus lässt sich selbst bei korrekter Dokumentation der verordneten Medikamente keine Aussage darüber treffen, ob die Patienten die angeordnete Medikation tatsächlich einnahmen. Für zukünftige prospektive Studien ist eine standardisierte Erhebung zum Zeitpunkt der Messung eingenommener Medikamente wünschenswert.

8.3.6. Longitudinale Darstellung der DC

Zur Hypothesengenerierung für kommende prospektive Studien, wurde im Kapitel 6.9. der Verlauf der DC zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Erkrankung dargestellt. Teilweise war es möglich die Entwicklung der DC in einer Person über mehrere Jahre darzustellen. Zu beachten ist, dass es sich hierbei ausschließlich um eine Darstellung errechneter Werte handelt und keine weitere Analyse betrieben wurde.

Bei den Patienten der Gruppe II. PK und III. MSA zeigten Patienten im späteren Krankheitsverlauf eine niedrigere DC als Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. PK Patienten mit mehreren Messungen zeigten keine klare Tendenz. Ein Patient mit MSA Patienten zeigte in drei Messungen im Verlauf einen Abfall des DC über mehrere Jahre.

Diese Darstellung lässt vermuten, dass die DC nicht stabil ist, sondern sich im Krankheitsverlauf möglicherweise weiter reduziert.

Tatsächlich konnten Maetzler et al. (2015) bereits zeigen, dass sich frequenzbasierte HRV-Parameter mit zunehmender Krankheitsdauer bei PK verschlechtern und postulierten, dass es sich bei der HRV um einen Surrogat Parameter für die Progression der PK handeln könnte¹³⁸. Auch bei MSA Patienten konnte bereits eine negative Korrelation zwischen HRV-Parametern und Krankheitsdauer gezeigt werden¹⁴⁸. Unsere Darstellung zeigt, dass dies ebenfalls für die DC zutreffen könnte.

In der Gruppe der RBD Patienten zeigte sich zum Erkrankungsbeginn eine große Streuung der Werte der DC. Patienten mit mehreren Messungen im Zeitverlauf zeigten entweder die Tendenz in der DC leicht anzusteigen oder zu sinken. Möglicherweise können RBD Patienten anhand der DC in zwei Gruppen unterschieden werden. Eventuell zeigt diese Dynamik der DC eine beginnende Denervation bei Patienten an, die im weiteren Verlauf in ein atypisches Parkinson-Syndrom konvertieren. Patienten mit PK zeigten in unserer Studie eine durchschnittlich höhere DC als Patienten mit RBD. Möglicherweise ist die im Verlauf ansteigende DC bei RBD Patienten ein Hinweis auf eine Konversion zur PK. Postuma et al. untersuchten 2010 bereits eine RBD-Kohorte und konnten zeigen, dass sich Konverter im Follow-up anhand frequenzbasierter HRV-Parameter von nicht-konvertierenden RBD Patienten unterschieden¹³².

Diese Darstellung unterstreicht die Wichtigkeit der Durchführung einer prospektiven Studie mit Nachverfolgung der DC bei RBD, um Konversionen besser zu verstehen und vielleicht sogar

vorauszusagen. Eine solche Studie könnte zeigen, ob Patienten, die im zeitlichen Verlauf mit der DC weiter sinken oder steigen, ein höheres Risiko haben, zu konvertieren. Sollte es möglich sein, anhand der Dynamik die Wahrscheinlichkeit und Art der Konversion abzuschätzen, hätte dies große Auswirkung auf das Design kommender Studien zu prodromalen Parkinson-Syndromen. Vorherige Studien konnten bisher mithilfe einer Kombination von DaTScan und Fragebögen zur vegetativen Dysfunktion feststellen, welche RBD Patienten ein höheres Risiko der Konversion haben¹⁶⁷. Die Analyse der HRV könnte hierfür ein neuer und einfacherer Ansatz sein.

8.4. Ausblick

Aus den Ergebnissen dieser Studie können folgende Schlüsse für zukünftige Studien gezogen werden. Es sollten alters- und geschlechtsangepasste Kontrollen verwendet werden. Darüber hinaus sollte der Alterseffekt der DC in die Analyse und Generierung von Normwerten mit einbezogen werden. Es sollte zur Vermeidung negativer Werte der DC die neuere Methode zur Berechnung der DC verwendet werden. In einer prospektiven Studie sollten Nebendiagnosen, insbesondere kardiale Vorerkrankungen, sowie eingenommene Medikamente strukturiert erhoben werden. Patienten mit Z.n. MI und Patienten mit Diabetes sollten bei zukünftigen Studien ausgeschlossen werden. Ebenfalls sollte eine erneute ROC-Analyse durchgeführt werden, um zu überprüfen ob der Ausschluss dieser Störfaktoren zu einer verbesserten Aussagekraft der DC für das Individuum führt.

Eine nachfolgende Analyse unserer retrospektiven Daten mit Ausschluss aller Patienten mit Diabetes zeigte bereits einen positiven Effekt auf den Gruppenvergleich der DC (Janzen, Bernhard et al. in Vorbereitung).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass das Ausmaß der vegetativen Dysfunktion bei Patienten mit PK mit der kardiovaskulären Mortalität korreliert¹⁶⁸. Möglicherweise kann die DC ebenfalls als Surrogat Parameter für die Progression der Krankheit und die kardiovaskuläre Mortalität auch bei Parkinson-Syndromen verwendet werden.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Auswertung von DC und klinischen Parametern mithilfe von „Maschinellen Lernen“ (engl. „*machine learning*“). Akbilgic et al. (2020) konnten bereits mithilfe von „machine-learning“-Analysen der HRV die Wahrscheinlichkeit von zukünftigem PK bestimmen, auch wenn ihre Analyse keine Unterscheidung zwischen den Parkinson-Syndromen ermöglichte¹⁶⁹.

Ziel ist es die DC als Biomarker zur weiteren Unterscheidung von PK und atypischen Parkinson-Syndromen zu etablieren. Langfristig sollte die Analyse der DC aus PSG als Untersuchungsmöglichkeit etabliert werden, um bei Patienten mit RBD eine Konversion in MSA oder PK vorherzusagen. Hierfür muss eine prospektive Studie mit größeren Studiengruppen

durchgeführt werden. Untersuchungen der HRV zwischen konvertieren und nicht konvertierten RBD Patienten auf Grundlage dieser Daten sowie eine prospektive Studie zu diesem Thema befinden sich derzeit in Arbeit. Diese Studien sollen zeigen, ob eine reduzierte oder gesteigerte DC die Konversion und den Zeitpunkt der Konversion in PK oder MSA prognostizieren kann.

9. Anhang

9.1. Literaturverzeichnis

- (169) Akbilgic, O.; Kamaleswaran, R.; Mohammed, A.; Ross, G. W.; Masaki, K.; Petrovitch, H.; Tanner, C. M.; Davis, R. L.; Goldman, S. M. Electrocardiographic Changes Predate Parkinson's Disease Onset. *Sci Rep* 2020, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68241-6>.
- (78) Algra, A.; Tijssen, J. G. P.; Roelandt, J. R. T. C.; Pool, J.; Lubsen, J. Contribution of the 24 Hour Electrocardiogram to the Prediction of Sudden Coronary Death. *Heart* 1993, 70 (5), 421–427. <https://doi.org/10.1136/hrt.70.5.421>.
- (77) Algra, A.; Tijssen, J. G. P.; Roelandt, J. R. T. C.; Pool, J.; Lubsen, J. Heart Rate Variability from 24-Hour Electrocardiography and the 2-Year Risk for Sudden Death. *Heart Rate Variability From 24-Hour Electrocardiography and the 2-Year Risk for Sudden Death. Circulation* 1993, 88, 180–185. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.1.180>.
- (125) Almeida-Santos, M. A.; Barreto-Filho, J. A.; Oliveira, J. L. M.; Reis, F. P.; da Cunha Oliveira, C. C.; Sousa, A. C. S. Aging, Heart Rate Variability and Patterns of Autonomic Regulation of the Heart. *Arch Gerontol Geriatr* 2016, 63, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.11.011>.
- (131) Arnao, V.; Cinturino, A.; Mastrilli, S.; Buttà, C.; Maida, C.; Tuttolomondo, A.; Aridon, P.; D'Amelio, M. Impaired Circadian Heart Rate Variability in Parkinson's Disease: A Time-Domain Analysis in Ambulatory Setting. *BMC Neurol* 2020, 20 (1), 152. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
- (124) Arsenos, P.; Manis, G. Deceleration Capacity of Heart Rate: Two New Methods of Computation. *Biomedical Signal Processing and Control* 2014, 14, 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2014.07.013>.
- (74) Aumüller, G.; Aust, G.; Kirsch, J.; Mense, S. *Duale Reihe - Anatomie*, 3rd ed.; Georg Thieme Verlag (Stuttgart), 2014.
- (45) Aurora, R. N.; Zak, R. S.; Maganti, R. K.; Auerbach, S. H.; Casey, K. R.; Chowdhuri, S.; Karippot, A.; Ramar, K.; Kristo, D. A.; Morgenthaler, T. I.; Tracy, S. L. Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior Disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine. American Academy of Sleep Medicine* February 15, 2010, pp 85–95.

- (2) Bach, J.-P.; Ziegler, U.; Deuschl, G.; Dodel, R.; Doblhammer-Reiter, G. Projected Numbers of People with Movement Disorders in the Years 2030 and 2050. *Movement Disorders* 2011, 26 (12), 2286–2290. <https://doi.org/10.1002/mds.23878>.
- (140) Barbic, F.; Perego, F.; Canesi, M.; Gianni, M.; Biagiotti, S.; Costantino, G.; Pezzoli, G.; Porta, A.; Malliani, A.; Furlan, R. Early Abnormalities of Vascular and Cardiac Autonomic Control in Parkinson's Disease without Orthostatic Hypotension. *Hypertension* 2007, 49 (1), 120–126. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000250939.71343.7c>.
- (85) Bauer, A.; Kantelhardt, J. W.; Barthel, P.; Schneider, R.; Mäkikallio, T.; Ulm, K.; Hnatkova, K.; Schömig, A.; Huikuri, H.; Bunde, A.; Malik, M.; Schmidt, G. Deceleration Capacity of Heart Rate as a Predictor of Mortality after Myocardial Infarction: Cohort Study. *The Lancet* 2006, 367 (9523), 1674–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68735-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68735-7).
- (28) Becker, G.; Berg, D. Neuroimaging in Basal Ganglia Disorders: Perspectives for Transcranial Ultrasound. *Movement Disorders* 2001, 16 (1), 23–32. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200101\)16:1<23::AID-MDS1003>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200101)16:1<23::AID-MDS1003>3.0.CO;2-2).
- (154) Benarroch, E. E.; Schmeichel, A. M.; Low, P. A.; Parisi, J. E. Parabrachial Nucleus Involvement in Multiple System Atrophy. *Auton Neurosci* 2013, 177 (2), 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.04.007>.
- (168) Bennett, D. A.; Beckett, L. A.; Murray, A. M.; Shannon, K. M.; Goetz, C. G.; Pilgrim, D. M.; Evans, D. A. Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older People; W. Jackson Blvd, 1996; Vol. 334.
- (108) Berry RB; Brooks R; Gamaldo CE. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.; for the American Academy of Sleep Medicine, Ed.; Version 2.4.; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, 2017.
- (41) Boeve, B. F. REM Sleep Behavior Disorder: Updated Review of the Core Features, the REM Sleep Behavior Disorder-Neurodegenerative Disease Association, Evolving Concepts, Controversies, and Future Directions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, 1184, 15–54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x>.

- (68) Boeve, B. F.; Silber, M. H.; Ferman, T. J.; Lucas, J. A.; Parisi, J. E. Association of REM Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease May Reflect an Underlying Synucleinopathy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2001, 16 (4), 622–630.
- (12) Borghammer, P. How Does Parkinson's Disease Begin? Perspectives on Neuroanatomical Pathways, Prions, and Histology. *Movement Disorders* 2018, 33 (1), 48–57. <https://doi.org/10.1002/mds.27138>.
- (21) Bower, J. H.; Maraganore, D. M.; McDonnell, S. K.; Rocca, W. A. Incidence of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997, 49 (5), 1284–1288. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1284>.
- (11) Braak, H.; Del Tredici, K.; Rüb, U.; De Vos, R. A. I.; Jansen Steur, E. N. H.; Braak, E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging* 2003, 24 (2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).
- (147) Brisinda, D.; Sorbo, A. R.; Di Giacopo, R.; Venuti, A.; Bentivoglio, A. R.; Fenici, R. Cardiovascular Autonomic Nervous System Evaluation in Parkinson Disease and Multiple System Atrophy. *J Neurol Sci* 2014, 336 (1–2), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.10.039>.
- (29) Brooks, D. J.; Seppi, K.; Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed Neuroimaging Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2009, 24 (7), 949–964. <https://doi.org/10.1002/mds.22413>.
- (141) Bugalho, P.; Mendonça, M.; Lampreia, T.; Miguel, R.; Barbosa, R.; Salavisa, M. Heart Rate Variability in Parkinson Disease and Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Clin Auton Res* 2018, 28 (6), 557–564. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0557-4>.
- (107) Buob, A.; Winter, H.; Kindermann, M.; Becker, G.; Möller, J. C.; Oertel, W. H.; Böhm, M. Parasympathetic but Not Sympathetic Cardiac Dysfunction at Early Stages of Parkinson's Disease. *Clinical Research in Cardiology* 2010, 99 (11), 701–706. <https://doi.org/10.1007/s00392-010-0170-6>.

- (91) Campana, L. M.; Owens, R. L.; Clifford, G. D.; Pittman, S. D.; Malhotra, A. Phase-Rectified Signal Averaging as a Sensitive Index of Autonomic Changes with Aging. *J Appl Physiol* (1985) 2010, 108 (6), 1668–1673. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00013.2010>.
- (129) Carricarte Naranjo, C.; Marras, C.; Visanji, N. P.; Cornforth, D. J.; Sanchez-Rodriguez, L.; Schüle, B.; Goldman, S. M.; Estévez, M.; Stein, P. K.; Lang, A. E.; Jelinek, H. F.; Machado, A. Increased Markers of Cardiac Vagal Activity in Leucine-Rich Repeat Kinase 2-Associated Parkinson's Disease. *Clin Auton Res* 2019, 29 (6), 603–614. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00632-w>.
- (37) Chiu, H. F.; Wing, Y. K.; Lam, L. C.; Li, S. W.; Lum, C. M.; Leung, T.; Ho, C. K. Sleep-Related Injury in the Elderly--an Epidemiological Study in Hong Kong. *Sleep* 2000, 23 (4), 513–517.
- (44) Claassen, D. O.; Josephs, K. A.; Ahlskog, M. J. E.; Silber, M. H.; Tippmann-Peikert, C. M.; Boeve, B. F. REM Sleep Behavior Disorder Preceding Other Aspects of Synucleinopathies by up to Half a Century; 2010.
- (160) Cohen, H.; Loewenthal, U.; Matar, M.; Kotler, M. Association of Autonomic Dysfunction and Clozapine. Heart Rate Variability and Risk for Sudden Death in Patients with Schizophrenia on Long-Term Psychotropic Medication. *Br J Psychiatry* 2001, 179, 167–171. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.2.167>.
- (143) Covassin, N.; Neikrug, A. B.; Liu, L.; Maglione, J.; Natarajan, L.; Corey-Bloom, J.; Loredó, J. S.; Palmer, B. W.; Redwine, L. S.; Ancoli-Israel, S. Relationships between Clinical Characteristics and Nocturnal Cardiac Autonomic Activity in Parkinson's Disease. *Auton Neurosci* 2012, 171 (1–2), 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.10.003>.
- (26) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom- S3-Leitlinie.
- (119) Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3 Leitlinie Nicht Erholsamer Schlaf/Schlafstörung Der Deutschen Gesellschaft Für Schlafforschung Und Schlafmedizin (DGSM). In AWMF online 2009, AWMF-Register Nr. 063/001.

- (135) Devos, D.; Kroumova, M.; Bordet, R.; Vodougnon, H.; Guieu, J. D.; Libersa, C.; Destee, A. Heart Rate Variability and Parkinson's Disease Severity. *J Neural Transm (Vienna)* 2003, 110 (9), 997–1011. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0016-8>.
- (25) Dickson, D. W. Neuropathologic Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *J Neurol* 1999, 246 Suppl 2, II6-15. <https://doi.org/10.1007/BF03161076>.
- (120) Duchna, H.-W. [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie* 2006, 60 (9), 568–575. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944248>.
- (56) Eisensehr, I.; Linke, R.; Tatsch, K.; Kharraz, B.; Gildehaus, J. F.; Wetter, C. T.; Trenkwalder, C.; Schwarz, J.; Noachtar, S. Increased Muscle Activity during Rapid Eye Movement Sleep Correlates with Decrease of Striatal Presynaptic Dopamine Transporters. IPT and IBZM SPECT Imaging in Subclinical and Clinically Manifest Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder, Parkinson's Disease. *Sleep* 2003, 26 (5), 507–512. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.5.507>.
- (82) Ewing, D. J.; Neilson, J. M.; Travis, P. Irregularities of R-R Interval Cycle Length during 24 Hour ECG Tape Recording. A New Method for Assessing Cardiac Parasympathetic Activity. *Scott Med J* 1984, 29 (1), 30–31. <https://doi.org/10.1177/003693308402900109>.
- (95) Ewing, D. J.; Neilson, J. M.; Travis, P. New Method for Assessing Cardiac Parasympathetic Activity Using 24 Hour Electrocardiograms. *Br Heart J* 1984, 52 (4), 396–402. <https://doi.org/10.1136/hrt.52.4.396>.
- (17) Fanciulli, A.; Wenning, G. K. Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 2015, 372 (3), 249–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1311488>.
- (148) Furushima, H.; Shimohata, T.; Nakayama, H.; Ozawa, T.; Chinushi, M.; Aizawa, Y.; Nishizawa, M. Significance and Usefulness of Heart Rate Variability in Patients with Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2012, 27 (4), 570–574. <https://doi.org/10.1002/mds.24929>.
- (1) GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018, 17 (11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3).

- (75) Gibbons, C. H. Chapter 27 - Basics of Autonomic Nervous System Function. In Handbook of Clinical Neurology; Levin, K. H., Chauvel, P., Eds.; Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects; Elsevier, 2019; Vol. 160, pp 407–418. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>.
- (18) Gilman, S.; Wenning, G. K.; Low, P. a; Brooks, D. J.; Mathias, C. J.; Trojanowski, J. Q.; Wood, N. W.; Colosimo, C.; Dürr, A.; Fowler, C. J.; Kaufmann, H.; Klockgether, T.; Lees, A. J.; Poewe, W. H.; Quinn, N. P.; Revesz, T.; Robertson, D.; Sandroni, P.; Seppi, K.; Vidailhet, M. Second Consensus Statement on the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Neurology* 2008, 71 (9), 670–676. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>.
- (123) Gjerløff, T.; Fedorova, T.; Knudsen, K.; Munk, O. L.; Nahimi, A.; Jacobsen, S.; Danielsen, E. H.; Terkelsen, A. J.; Hansen, J.; Pavese, N.; Brooks, D. J.; Borghammer, P. Imaging Acetylcholinesterase Density in Peripheral Organs in Parkinson’s Disease with 11C-Donepezil PET. *Brain* 2015, 138 (Pt 3), 653–663. <https://doi.org/10.1093/brain/awu369>.
- (118) Goetz, C. G.; Poewe, W.; Rascol, O.; Sampaio, C.; Stebbins, G. T.; Counsell, C.; Giladi, N.; Holloway, R. G.; Moore, C. G.; Wenning, G. K.; Yahr, M. D.; Seidl, L.; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson’s Disease. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord* 2004, 19 (9), 1020–1028. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>.
- (69) Goldstein, D. S. Dysautonomia in Parkinson’s Disease: Neurocardiological Abnormalities. *The Lancet Neurology* 2003, 2 (11), 669–676. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00555-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00555-6).
- (102) Goldstein, D. S.; Holmes, C.; Cannon, R. O.; Eisenhofer, G.; Kopin, I. J. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med* 1997, 336 (10), 696–702. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703063361004>.
- (30) Gröschel, K.; Kastrup, A.; Litvan, I.; Schulz, J. B. Penguins and Hummingbirds: Midbrain Atrophy in Progressive Supranuclear Palsy. *Neurology* 2006, 66 (6), 949–950. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203342.77115.bf>.

- (76) Haapaniemi, T. H.; Pursiainen, V.; Korpelainen, J. T.; Huikuri, H. V.; Sotaniemi, K. A.; Myllylä, V. V. Ambulatory ECG and Analysis of Heart Rate Variability in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001, 70 (3), 305–310.
- (155) Haensch, C.-A.; Lerch, H.; Jörg, J.; Isenmann, S. Cardiac Denervation Occurs Independent of Orthostatic Hypotension and Impaired Heart Rate Variability in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, 15 (2), 134–137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.031>.
- (35) Hermanowicz, N. Drug Therapy for Parkinson's Disease. *Semin Neurol* 2007, 27 (2), 97–105. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971177>.
- (72) Hiorth, Y. H.; Pedersen, K. F.; Dalen, I.; Tysnes, O.-B.; Alves, G. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: A 7-Year Prospective Population-Based Study. *Neurology* 2019, 93 (16), e1526–e1534. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008314>.
- (24) Höglinger, G.; Respondek, G.; Stamelou, M.; Kurz, C.; Josephs, K.; Lang, A.; Mollenhauer, B.; Müller, U.; Nilsson, C.; Whitwell, J.; Arzberger, T.; Englund, E.; Gelpi, E.; Giese, A.; Irwin, D.; Meissner, W.; Pantelyat, A.; Rajput, A.; Swieten, J.; Litvan, I. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2017, 32. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- (106) Holmberg, B.; Kallio, M.; Johnels, B.; Elam, M. Cardiovascular Reflex Testing Contributes to Clinical Evaluation and Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2001, 16 (2), 217–225.
- (97) Hu, W.; Jin, X.; Zhang, P.; Yu, Q.; Yin, G.; Lu, Y.; Xiao, H.; Chen, Y.; Zhang, D. Deceleration and Acceleration Capacities of Heart Rate Associated with Heart Failure with High Discriminating Performance. *Scientific Reports* 2016, 6 (1), 23617. <https://doi.org/10.1038/srep23617>.
- (88) Huikuri, H. V.; Kessler, K. M.; Terracall, E.; Castellanos, A.; Linnaluoto, M. K.; Myerburg, R. J. Reproducibility and Circadian Rhythm of Heart Rate Variability in Healthy Subjects. *Am J Cardiol* 1990, 65 (5), 391–393. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90308-n](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90308-n).

- (159) Ikawa, M.; Tabuse, H.; Ueno, S.; Urano, T.; Sekiya, M.; Murakami, T. Effects of Combination Psychotropic Drug Treatment on Heart Rate Variability in Psychiatric Patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001, 55 (4), 341–345. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00873.x>.
- (71) Illigens, B. M. W.; Gibbons, C. H. Chapter 28 - Autonomic Testing, Methods and Techniques. In *Handbook of Clinical Neurology*; Levin, K. H., Chauvel, P., Eds.; Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects; Elsevier, 2019; Vol. 160, pp 419–433. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00028-X>.
- (63) Iranzo, A.; Fernández-Arcos, A.; Tolosa, E.; Serradell, M.; Molinuevo, J. L.; Valldeoriola, F.; Gelpi, E.; Vilaseca, I.; Sánchez-Valle, R.; Lladó, A.; Gaig, C.; Santamaría, J. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *PLoS One* 2014, 9 (2), e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>.
- (54) Iranzo, A.; Lomeña, F.; Stockner, H.; Valldeoriola, F.; Vilaseca, I.; Salamero, M.; Molinuevo, J. L.; Serradell, M.; Duch, J.; Pavía, J.; Gallego, J.; Seppi, K.; Högl, B.; Tolosa, E.; Poewe, W.; Santamaria, J. Decreased Striatal Dopamine Transporter Uptake and Substantia Nigra Hyperechogenicity as Risk Markers of Synucleinopathy in Patients with Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: A Prospective Study. *The Lancet Neurology* 2010, 9 (11), 1070–1077. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70216-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70216-7).
- (60) Iranzo, A.; Molinuevo, J. L.; Santamaría, J.; Serradell, M.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Tolosa, E. Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder as an Early Marker for a Neurodegenerative Disorder: A Descriptive Study. *Lancet Neurology* 2006, 5 (7), 572–577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8).
- (48) Iranzo, A.; Tolosa, E.; Gelpi, E.; Molinuevo, J. L.; Valldeoriola, F.; Serradell, M.; Sanchez-Valle, R.; Vilaseca, I.; Lomeña, F.; Vilas, D.; Lladó, A.; Gaig, C.; Santamaria, J. Neurodegenerative Disease Status and Post-Mortem Pathology in Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: An Observational Cohort Study. *Lancet Neurol* 2013, 12 (5), 443–453. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5).
- (110) Jafari, B. Sleep Architecture and Blood Pressure. *Sleep Med Clin* 2017, 12 (2), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.02.003>.

- (10) Jain, S.; Goldstein, D. S. Neurobiology of Disease Cardiovascular Dysautonomia in Parkinson Disease : From Pathophysiology to Pathogenesis. *Neurobiology of Disease* 2012, 46 (3), 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.025>.
- (65) Jennum, P.; Mayer, G.; Ju, Y. El; Postuma, R. Morbidities in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep Medicine* 2013, 14 (8), 782–787. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.11.002>.
- (86) Kantelhardt, J. W.; Bauer, A.; Schumann, A. Y.; Barthel, P.; Schneider, R.; Malik, M.; Schmidt, G. Phase-Rectified Signal Averaging for the Detection of Quasi-Periodicities and the Prediction of Cardiovascular Risk. *Chaos* 2007, 17 (1), 015112. <https://doi.org/10.1063/1.2430636>.
- (100) Kashihara, K.; Imamura, T.; Shinya, T. Cardiac 123I-MIBG Uptake Is Reduced More Markedly in Patients with REM Sleep Behavior Disorder than in Those with Early Stage Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010, 16 (4), 252–255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.010>.
- (51) Kashihara, K.; Imamura, T.; Shinya, T. Cardiac 123I-MIBG Uptake Is Reduced More Markedly in Patients with REM Sleep Behavior Disorder than in Those with Early Stage Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010, 16 (4), 252–255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.010>.
- (163) Kemp, A. H.; Quintana, D. S.; Gray, M. A.; Felmingham, K. L.; Brown, K.; Gatt, J. M. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* 2010, 67 (11), 1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>.
- (96) Kesper, K.; Canisius, S.; Penzel, T.; Ploch, T.; Cassel, W. ECG Signal Analysis for the Assessment of Sleep-Disordered Breathing and Sleep Pattern. *Medical & Biological Engineering & Computing* 2012, 50 (2), 135–144. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0853-9>.
- (98) Kidwell, M.; Ellenbroek, B. A. Heart and Soul: Heart Rate Variability and Major Depression. *Behav Pharmacol* 2018, 29 (2 and 3-Spec Issue), 152–164. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000387>.

- (158) Kim, J.-H.; Yi, S. H.; Ahn, Y. M.; Lee, K. Y.; Yang, S. A.; Kim, Y. S. The PNNx Heart Rate Variability Statistics: An Application to Neuroautonomic Dysfunction of Clozapine-Treated Subjects. *Psychiatry Investig* 2009, 6 (4), 294–298. <https://doi.org/10.4306/pi.2009.6.4.294>.
- (128) Kiyono, K.; Hayano, J.; Kwak, S.; Watanabe, E.; Yamamoto, Y. Non-Gaussianity of Low Frequency Heart Rate Variability and Sympathetic Activation: Lack of Increases in Multiple System Atrophy and Parkinson Disease. *Front Physiol* 2012, 3, 34. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00034>.
- (15) Knudsen, K.; Borghammer, P. Imaging the Autonomic Nervous System in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018, 18 (11), 79. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0889-4>.
- (14) Knudsen, K.; Fedorova, T. D.; Hansen, A. K.; Sommerauer, M.; Otto, M.; Svendsen, K. B.; Nahimi, A.; Stokholm, M. G.; Pavese, N.; Beier, C. P.; Brooks, D. J.; Borghammer, P. In-Vivo Staging of Pathology in REM Sleep Behaviour Disorder: A Multimodality Imaging Case-Control Study. *Lancet Neurol* 2018, 17 (7), 618–628. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30162-5).
- (164) Koschke, M.; Boettger, M. K.; Schulz, S.; Berger, S.; Terhaar, J.; Voss, A.; Yeragani, V. K.; Bär, K.-J. Autonomy of Autonomic Dysfunction in Major Depression. *Psychosom Med* 2009, 71 (8), 852–860. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181b8bb7a>.
- (157) Kur'yanova, E. V.; Stupin, V. O.; Tryasuchev, A. V.; Teplyi, D. L. Effects of Blockage of Peripheral Choline, Serotonin, and Dopamine Receptors on Heart Rhythm Variability in Rats under Conditions of Stimulation of Neurotransmitter Systems. *Bull Exp Biol Med* 2019, 168 (2), 193–198. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04673-z>.
- (161) Lakshmi, V.; Vaney, N.; Madhu, S. V. Effect of Thyroxine Therapy on Autonomic Status in Hypothyroid Patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2009, 53 (3), 219–226.
- (121) Lanfranchi, P. A.; Fradette, L.; Gagnon, J.-F.; Colombo, R.; Montplaisir, J. Cardiac Autonomic Regulation during Sleep in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2007, 30 (8), 1019–1025. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.1019>.
- (3) Lees, A. J.; Hardy, J.; Revesz, T. Parkinson's Disease. *The Lancet* 2009, 373 (9680), 2055–2066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X).

- (167) Li, Y.; Kang, W.; Yang, Q.; Zhang, L.; Zhang, L.; Dong, F.; Chen, S.; Liu, J. Predictive Markers for Early Conversion of IRBD to Neurodegenerative Synucleinopathy Diseases. *Neurology* 2017, 88 (16), 1493–1500. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003838>.
- (23) Litvan, I.; Agid, Y.; Calne, D.; Campbell, G.; Dubois, B.; Duvoisin, R. C.; Goetz, C. G.; Golbe, L. I.; Grafman, J.; Growdon, J. H.; Hallett, M.; Jankovic, J.; Quinn, N. P.; Tolosa, E.; Zee, D. S. Clinical Research Criteria for the Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996, 47 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.1>.
- (138) Maetzler, W.; Karam, M.; Berger, M. F.; Heger, T.; Maetzler, C.; Ruediger, H.; Bronzova, J.; Lobo, P. P.; Ferreira, J. J.; Ziemssen, T.; Berg, D. Time- and Frequency-Domain Parameters of Heart Rate Variability and Sympathetic Skin Response in Parkinson's Disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015, 122 (3), 419–425. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1276-1>.
- (64) Mahowald, M. W.; Schenck, C. H. REM Sleep Behaviour Disorder: A Marker of Synucleinopathy. *The Lancet Neurology* 2013, 12 (5), 417–419. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70078-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70078-4).
- (99) Malfatto, G.; Facchini, M.; Sala, L.; Branzi, G.; Bragato, R.; Leonetti, G. Effects of Cardiac Rehabilitation and Beta-Blocker Therapy on Heart Rate Variability after First Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998, 81 (7), 834–840. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00021-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00021-6).
- (84) Malliani, A.; Lombardi, F.; Pagani, M. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability: A Tool to Explore Neural Regulatory Mechanisms. *Br Heart J* 1994, 71 (1), 1–2.
- (34) Meles, S. K.; Renken, R. J.; Janzen, A.; Vadasz, D.; Pagani, M.; Arnaldi, D.; Morbelli, S.; Nobili, F.; Mayer, G.; Leenders, K. L.; Oertel, W. H.; Group, the R. S. The Metabolic Pattern of Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reflects Early-Stage Parkinson Disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2018, 59 (9), 1437–1444. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202242>.
- (31) Meles, S. K.; Vadasz, D.; Renken, R. J.; Sittig-Wiegand, E.; Mayer, G.; Depboylu, C.; Reetz, K.; Overeem, S.; Pijpers, A.; Reesink, F. E.; van Laar, T.; Heinen, L.; Teune, L. K.; Höffken, H.; Luster, M.; Kesper, K.; Adriaanse, S. M.; Booij, J.; Leenders, K. L.; Oertel, W. H. FDG PET, Dopamine Transporter SPECT, and Olfaction: Combining Biomarkers in REM Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord* 2017, 32 (10), 1482–1486. <https://doi.org/10.1002/mds.27094>.

- (27) Meyer, P. T.; Hellwig, S.; Amtage, F. Differenzialdiagnostik Des Neurodegenerativen Parkinson-Syndroms Mit Nuklearmedizinischen Verfahren. *Der Nuklearmediziner* 2012, 35 (02), 109–123. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312637>.
- (92) Mietus, J. E.; Peng, C.-K.; Henry, I.; Goldsmith, R. L.; Goldberger, A. L. The PNNx Files: Re-Examining a Widely Used Heart Rate Variability Measure. *Heart* 2002, 88 (4), 378–380. <https://doi.org/10.1136/heart.88.4.378>.
- (145) Mihci, E.; Kardelen, F.; Dora, B.; Balkan, S. Orthostatic Heart Rate Variability Analysis in Idiopathic Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand* 2006, 113 (5), 288–293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00580.x>.
- (57) Miyamoto, T. I-MIBG-Scintigraphy in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 2006, 67, 2236–2238.
- (53) Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Hirata, K. Preclinical Dopaminergic Dysfunction in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep and Biological Rhythms* 2013, 11 (SUPPL.1), 56–61. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2012.00554.x>.
- (67) Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Suzuki, K.; Nishibayashi, M.; Iwanami, M.; Hirata, K. 123I-MIBG Cardiac Scintigraphy Provides Clues to the Underlying Neurodegenerative Disorder in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2008, 31 (5), 717–723. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.717>.
- (117) Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord* 2003, 18 (7), 738–750. <https://doi.org/10.1002/mds.10473>.
- (33) Nagayama, H.; Hamamoto, M.; Ueda, M.; Nagashima, J.; Katayama, Y. Reliability of MIBG Myocardial Scintigraphy in the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005, 76 (2), 249–251. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.037028>.
- (114) Nasreddine, Z. S.; Phillips, N. A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, J. L.; Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53 (4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

- (22) Nath, U.; Ben-Shlomo, Y.; Thomson, R. G.; Morris, H. R.; Wood, N. W.; Lees, A. J.; Burn, D. J. The Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome) in the UK. *Brain* 2001, 124 (Pt 7), 1438–1449. <https://doi.org/10.1093/brain/124.7.1438>.
- (40) Oertel, W. H.; Depboylu, C.; Krenzer, M.; Vadasz, D.; Ries, V.; Sixel-Döring, F.; Mayer, G. REM-Schlaf-Verhaltensstörung Als Prodromales Stadium von α -Synukleinopathien. *Der Nervenarzt* 2014, 85 (1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3891-8>.
- (5) Oertel, W. H., Deuschl, G., Poewe, W., Eds.; *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2012; p b-002-41833. <https://doi.org/10.1055/b-002-41833>.
- (8) Oertel, W.; Vadasz, D.; Ries, V.; Mayer, G.; Eggert, K.; Krenzer, M.; Unger, M.; Höglinger, G.; Mollenhauer, B.; Sixel-Döring, F.; Trenkwalder, C.; Depboylu, C. Prodromale Marker Der Parkinson-Krankheit. *Aktuelle Neurologie* 2013, 40 (08), 452–461. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355379>.
- (38) Ohayon, M. M.; Schenck, C. H. Violent Behavior during Sleep: Prevalence , Comorbidity and Consequences. *Sleep Medicine* 2010, 11 (9), 941–946. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.016>.
- (136) Oka, H.; Mochio, S.; Onouchi, K.; Morita, M.; Yoshioka, M.; Inoue, K. Cardiovascular Dysautonomia in de Novo Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006, 241 (1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.10.014>.
- (101) Orimo, S.; Kanazawa, T.; Nakamura, A.; Uchihara, T.; Mori, F.; Kakita, A.; Wakabayashi, K.; Takahashi, H. Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve Can Occur in Multiple System Atrophy. *Acta Neuropathologica* 2007, 113 (1), 81–86. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0160-y>.
- (142) Orimo, S.; Oka, T.; Miura, H.; Tsuchiya, K.; Mori, F.; Wakabayashi, K.; Nagao, T.; Yokochi, M. Sympathetic Cardiac Denervation in Parkinson's Disease and Pure Autonomic Failure but Not in Multiple System Atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73 (6), 776–777. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.776>.

- (151) Orimo, S.; Ozawa, E.; Nakade, S.; Sugimoto, T.; Mizusawa, H. (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67 (2), 189–194. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.2.189>.
- (13) Orimo, S.; Uchihara, T.; Nakamura, A.; Mori, F.; Kakita, A.; Wakabayashi, K.; Takahashi, H. Axonal Alpha-Synuclein Aggregates Herald Centripetal Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve in Parkinson's Disease. *Brain* 2008, 131 (Pt 3), 642–650. <https://doi.org/10.1093/brain/awm302>.
- (156) Orlov, S.; Bril, V.; Orszag, A.; Perkins, B. A. Heart Rate Variability and Sensorimotor Polyneuropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35 (4), 809–816. <https://doi.org/10.2337/dc11-1652>.
- (122) Palma, J.-A.; Urrestarazu, E.; Alegre, M.; Pastor, M. A.; Valencia, M.; Artieda, J.; Iriarte, J. Cardiac Autonomic Impairment during Sleep Is Linked with Disease Severity in Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol* 2013, 124 (6), 1163–1168. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.12.042>.
- (4) Parkinson, J. *An Essay on the Shaking Palsy*; London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones: London.
- (66) Plazzi, G.; Corsini, R.; Provini, F.; Pierangeli, G.; Martinelli, P.; Montagna, P.; Lugaresi, E.; Cortelli, P. REM Sleep Behavior Disorders in Multiple System Atrophy. *Neurology* 1997, 48 (4), 1094–1097.
- (49) Postuma RB; Lang AE; Massicotte-Marquez J; Montplaisir J.; Postuma, R. B.; Lang, A. E.; Massicotte-Marquez, J.; Montplaisir, J.; R.B., P.; A.E., L.; J., M.-M. M.; J., M.-M. M. Potential Early Markers of Parkinson Disease in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 2006, 66 (6), 845–851. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b>.
- (7) Postuma, R. B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C. W.; Oertel, W.; Obeso, J.; Marek, K.; Litvan, I.; Lang, A. E.; Halliday, G.; Goetz, C. G.; Gasser, T.; Dubois, B.; Chan, P.; Bloem, B. R.; Adler, C. H.; Deuschl, G. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015, 30 (12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.

- (50) Postuma, R. B.; Desjardins, C.; Montplaisir, J. Y. Olfaction and Color Vision Identify Impending Neurodegeneration in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. 2011, 811–818. <https://doi.org/10.1002/ana.22282>.
- (61) Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Vendette, M.; Fantini, M. L.; Massicotte-Marquez, J.; Montplaisir, J. Quantifying the Risk of Neurodegenerative Disease in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 2009, 72 (15), 1296–1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>.
- (132) Postuma, R. B.; Lanfranchi, P. A.; Blais, H.; Gagnon, J.-F.; Montplaisir, J. Y. Cardiac Autonomic Dysfunction in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Autonomic Dysfunction in RBD. *Mov. Disord.* 2010, 25 (14), 2304–2310. <https://doi.org/10.1002/mds.23347>.
- (83) Rahman, F.; Pechnik, S.; Gross, D.; Sewell, L.; Goldstein, D. S. Low Frequency Power of Heart Rate Variability Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Innervation. *Clin Auton Res* 2011, 21 (3), 133–141. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0098-y>.
- (113) Rappelsberger, P.; Trenker, E.; Rothmann, Ch.; Gruber, G.; Sykacek, P.; Roberts, St.; Klösch, G.; Zeitlhofer, J.; Anderer, P.; Saletu, B.; Schlögl, A.; Värri, A.; Kemp, B.; Penzel, Th.; Hermann, W.; Hasan, J.; Babanoj, M. J.; Röschke, J.; Kunz, D.; Dorffner, G. Das Projekt Siesta. *Klinische Neurophysiologie*. 2001, pp 76–88.
- (109) Rechtschaffen, A.; Kales, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects /; Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California: Los Angeles, California, 1968.
- (115) Richter, P.; Werner, J.; Heerlein, A.; Kraus, A.; Sauer, H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. A Review. *Psychopathology* 1998, 31 (3), 160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>.
- (139) Rocchi, C.; Placidi, F.; Liguori, C.; Del Bianco, C.; Lauretti, B.; Diomedì, M.; Pisani, A.; Mercuri, N. B.; Izzì, F. Daytime Autonomic Activity in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Preliminary Study. *Sleep Med* 2018, 52, 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.023>.

- (70) Romenets, S. R.; Wolfson, C.; Galatas, C.; Pelletier, A.; Altman, R.; Wadup, L.; Postuma, R. B. Validation of the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18 (1), 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.013>.
- (153) Rüb, U.; Del Tredici, K.; Schultz, C.; de Vos, R. a. I.; Jansen Steur, E. N. H.; Arai, K.; Braak, H. Progressive Supranuclear Palsy: Neuronal and Glial Cytoskeletal Pathology in the Higher Order Processing Autonomic Nuclei of the Lower Brainstem. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002, 28 (1), 12–22. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2001.00374.x>.
- (150) Rukmani, M. R.; Yadav, R.; Bhaskarapillai, B.; Pal, P. K.; Sathyaprabha, T. N. Parkinsonian and Cerebellar Phenotypes of Probable MSA: An Insight in to Prognostic Factors Based on Autonomic Functions. *Ann Indian Acad Neurol* 2020, 23 (3), 289–295. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_34_19.
- (58) Salsona, M.; Vescio, B.; Fratto, A.; Sturniolo, M.; Arabia, G.; Gambardella, A.; Quattrone, A. Cardiac Sympathetic Index Identifies Patients with Parkinson’s Disease and REM Behavior Disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 26, 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.004>.
- (16) Sandroni, P.; Ahlskog, J. E.; Fealey, R. D.; Low, P. A. Autonomic Involvement in Extraparamidal and Cerebellar Disorders. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 1991, 1 (2), 147–155.
- (42) Sateia, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *CHEST* 2014, 146 (5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
- (137) Sauvageot, N.; Vaillant, M.; Diederich, N. J. Reduced Sympathetically Driven Heart Rate Variability during Sleep in Parkinson’s Disease: A Case-Control Polysomnography-Based Study. *Mov Disord* 2011, 26 (2), 234–240. <https://doi.org/10.1002/mds.23479>.
- (62) Schenck, C. H.; Bundlie, S. R.; Mahowald, M. W. Delayed Emergence of a Parkinsonian Disorder in 38% of 29 Older, Men Initially Diagnosed with Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 1996, 46 (2), 388–393. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.388>.
- (39) Schenck, C. H.; Mahowald, M. W. REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years after Its Formal Identification in SLEEP. *Sleep* 2002, 25 (2), 120–138.

- (9) Senard, J. M.; Raï, S.; Brefel, C.; Rascol, O.; Rascol, a; Montastruc, J. L. Prevalence of Orthostatic Hypotension in Parkinson ' s Disease Prevalence of Orthostatic Hypotension in Parkinson ' s Disease. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes* 1997, 584–589.
- (152) Silvani, A. Physiological Sleep-Dependent Changes in Arterial Blood Pressure: Central Autonomic Commands and Baroreflex Control. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008, 35 (9), 987–994. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04985.x>.
- (112) Silvani, A.; Dampney, R. A. L. Central Control of Cardiovascular Function during Sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013, 305 (12), H1683-1692. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2013>.
- (94) Sloan, R. P.; Huang, M.-H.; McCreath, H.; Sidney, S.; Liu, K.; Dale Williams, O.; Seeman, T. Cardiac Autonomic Control and the Effects of Age, Race, and Sex: The CARDIA Study. *Auton Neurosci* 2008, 139 (1–2), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.01.006>.
- (162) Song, B. G.; Lee, Y. C.; Min, Y. W.; Kim, K.; Lee, H.; Son, H. J.; Rhee, P.-L. Risk of Domperidone Induced Severe Ventricular Arrhythmia. *Sci Rep* 2020, 10 (1), 12158. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69053-4>.
- (144) Sorensen, G. L.; Mehlsen, J.; Jennum, P. Reduced Sympathetic Activity in Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease. *Auton Neurosci* 2013, 179 (1–2), 138–141. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.08.067>.
- (111) Sowho, M.; Amatory, J.; Kirkness, J. P.; Patil, S. P. Sleep and Respiratory Physiology in Adults. *Clin Chest Med* 2014, 35 (3), 469–481. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.002>.
- (36) Starr, P. A.; Vitek, J. L.; Bakay, R. A. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998, 9 (2), 381–402.
- (47) Stiasny-Kolster, K.; Doerr, Y.; Möller, J. C.; Höffken, H.; Behr, T. M.; Oertel, W. H.; Mayer, G. Combination of “idiopathic” REM Sleep Behaviour Disorder and Olfactory Dysfunction as Possible Indicator for α -Synucleinopathy Demonstrated by Dopamine Transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005, 128 (1), 126–137. <https://doi.org/10.1093/brain/awh322>.

- (43) Stiasny-Kolster, K.; Mayer, G.; Schäfer, S.; Möller, J. C.; Heinzl-Gutenbrunner, M.; Oertel, W. H. The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire-A New Diagnostic Instrument. *Movement Disorders* 2007, 22 (16), 2386–2393. <https://doi.org/10.1002/mds.21740>.
- (52) Stockner, H.; Iranzo, A.; Seppi, K.; Serradell, M.; Gschliesser, V.; Sojer, M.; Valldeoriola, F.; Molinuevo, J. L.; Frauscher, B.; Schmidauer, C.; Santamaria, J.; Högl, B.; Tolosa, E.; Poewe, W. Midbrain Hyperechogenicity in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders* 2009, 24 (13), 1906–1909. <https://doi.org/10.1002/mds.22483>.
- (134) Sumi, Y.; Nakayama, C.; Kadotani, H.; Matsuo, M.; Ozeki, Y.; Kinoshita, T.; Goto, Y.; Kano, M.; Yamakawa, T.; Hasegawa-Ohira, M.; Ogawa, K.; Fujiwara, K. Resting Heart Rate Variability Is Associated With Subsequent Orthostatic Hypotension: Comparison Between Healthy Older People and Patients With Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol* 2020, 11, 567984. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.567984>.
- (166) Taçoy, G.; Balcioglu, A. S.; Arslan, U.; Durakoğlugil, E.; Erdem, G.; Ozdemir, M.; Cengel, A. Effect of Metoprolol on Heart Rate Variability in Symptomatic Patients with Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol* 2007, 99 (11), 1568–1570. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.032>.
- (19) Takatsu, H. Differentiating Parkinson Disease From Multiple-System Atrophy by Measuring Cardiac Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Accumulation. *JAMA* 2000, 284 (1), 44–45.
- (81) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996, 17 (3), 354–381.
- (32) Tatsch, K.; Buchert, R.; Bartenstein, P.; Barthel, H.; Boecker, H.; Brust, P.; Drzezga, A.; La Fougère, C.; Gründer, G.; Grünwald, F.; Krause, B.-J.; Kuwert, T.; Langen, K.-J.; Rominger, A.; Sabri, O.; Schreckenberger, M.; Meyer, P. T.; Beteiligte, W. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) SPECT-Untersuchungen Mit Dem 123 I-Markierten Dopamintransporter-Liganden FP-CIT (DaTSCAN TM).

- (105) Thayer, J. F.; Lane, R. D. Claude Bernard and the Heart–Brain Connection: Further Elaboration of a Model of Neurovisceral Integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2009, 33 (2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- (116) Trivedi, D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the Detection of Dementia in Clinically Unevaluated People Aged 65 and over in Community and Primary Care Populations. *Prim Health Care Res Dev* 2017, 18 (6), 527–528. <https://doi.org/10.1017/S1463423617000202>.
- (79) Tsuji, H.; Venditti, F. J.; Manders, E. S.; Evans, J. C.; Larson, M. G.; Feldman, C. L.; Levy, D. Reduced Heart Rate Variability and Mortality Risk in an Elderly Cohort The Framingham Heart Study. 1994, 878–883. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.878>.
- (103) Tsukita, K.; Taguchi, T.; Sakamaki-Tsukita, H.; Tanaka, K.; Suenaga, T. The Vagus Nerve Becomes Smaller in Patients with Parkinson’s Disease: A Preliminary Cross-Sectional Study Using Ultrasonography. *Parkinsonism Relat Disord* 2018, 55, 148–149. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.002>.
- (6) Twelves, D.; Perkins, K. S. M.; Counsell, C. Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson’s Disease. *Mov Disord* 2003, 18 (1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>.
- (93) Umetani, K.; Singer, D. H.; McCraty, R.; Atkinson, M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology* 1998, 31 (3), 593–601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00554-8).
- (55) Unger, M. M.; Belke, M.; Menzler, K.; Heverhagen, J. T.; Keil, B.; Stiasny-Kolster, K.; Rosenow, F.; Diederich, N. J.; Mayer, G.; Möller, J. C.; Oertel, W. H.; Knake, S. Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reveals Microstructural Changes in the Brainstem, Substantia Nigra, Olfactory Region, and Other Brain Regions. *Sleep* 2010, 33 (6), 767–773.
- (80) Valappil, R. A.; Black, J. E.; Broderick, M. J.; Carrillo, O.; Frenette, E.; Frép, C.; Sullivan, S. S.; Goldman, S. M.; Tanner, C. M.; Langston, J. W. Exploring the Electrocardiogram as a Potential Tool to Screen for Premotor Parkinson’s Disease. 2010, 25 (14), 2296–2303. <https://doi.org/10.1002/mds.23348>.

- (149) Vallelonga, F.; Di Stefano, C.; Merola, A.; Romagnolo, A.; Sobrero, G.; Milazzo, V.; Burrello, A.; Burrello, J.; Zibetti, M.; Veglio, F.; Maule, S. Blood Pressure Circadian Rhythm Alterations in Alpha-Synucleinopathies. *J Neurol* 2019, 266 (5), 1141–1152. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09244-w>.
- (89) Vandewalle, G.; Middleton, B.; Rajaratnam, S. M. W.; Stone, B. M.; Thorleifsdottir, B.; Arendt, J.; Dijk, D.-J. Robust Circadian Rhythm in Heart Rate and Its Variability: Influence of Exogenous Melatonin and Photoperiod. *J Sleep Res* 2007, 16 (2), 148–155. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00581.x>.
- (90) Vanoli Emilio; Adamson Philip B.; Ba-Lin null; Pinna Gian D.; Lazzara Ralph; Orr William C. Heart Rate Variability During Specific Sleep Stages. *Circulation* 1995, 91 (7), 1918–1922. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.7.1918>.
- (146) Visanji, N. P.; Mollenhauer, B.; Beach, T. G.; Adler, C. H.; Coffey, C. S.; Kopil, C. M.; Dave, K. D.; Foroud, T.; Chahine, L.; Jennings, D.; Systemic Synuclein Sampling Study (S4). The Systemic Synuclein Sampling Study: Toward a Biomarker for Parkinson’s Disease. *Biomark Med* 2017, 11 (4), 359–368. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0366>.
- (104) Walter, U.; Tsiberidou, P.; Kersten, M.; Storch, A.; Löhle, M. Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinson’s Disease Revealed by High-Resolution Ultrasonography. *Front Neurol* 2018, 9, 805. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00805>.
- (130) Wang, X.-D.; Zhou, L.; Zhu, C.-Y.; Chen, B.; Chen, Z.; Wei, L. Autonomic Function as Indicated by Heart Rate Deceleration Capacity and Deceleration Runs in Type 2 Diabetes Patients with or without Essential Hypertension. *Clin Interv Aging* 2018, 13, 1169–1176. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149920>.
- (73) Wehrwein, E.; Joyner, M. Regulation of Blood Pressure by the Arterial Baroreflex and Autonomic Nervous System. *Handbook of clinical neurology* 2013, 117C, 89–102. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0>.
- (20) Wenning, G. K.; Colosimo, C.; Geser, F.; Poewe, W. Multiple System Atrophy. *The Lancet Neurology* 2004, 3 (2), 93–103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00512-1>.
- (59) Wu, P.; Yu, H.; Peng, S.; Dauvilliers, Y.; Wang, J.; Ge, J.; Zhang, H.; Eidelberg, D.; Ma, Y.; Zuo, C. Consistent Abnormalities in Metabolic Network Activity in Idiopathic Rapid Eye

Movement Sleep Behaviour Disorder. *Brain* 2014, 137 (Pt 12), 3122–3128. <https://doi.org/10.1093/brain/awu290>.

(133) Yang, J. H.; Choi, S. H.; Lee, M. H.; Oh, S. M.; Choi, J.-W.; Park, J. E.; Park, K. S.; Lee, Y. J. Association of Heart Rate Variability with REM Sleep without Atonia in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *J Clin Sleep Med* 2021, 17 (3), 461–469. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8934>.

(126) Yi, L.-F.; Wen, H.-X.; Huang, X.-L.; Qiu, M.; Cao, X.-X. [Cardiac autonomic nerve function in obese school-age children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2017, 19 (5), 524–528.

(46) Zak Rochelle S.; Aurora R. Nisha; Maganti Rama K.; Auerbach Sanford H.; Casey Kenneth R.; Chowdhuri Susmita; Karippot Anoop; Ramar Kannan; Kristo David A.; Morgenthaler Timothy I. Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior Disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2010, 06 (01), 85–95. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27717>.

(165) Zhang, Q.; Lu, X. N.; Sun, N. L. [Effects of Verapamil and Metoprolol on heart rate variability in patients with coronary heart disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007, 39 (6), 610–613.

(87) Zhao, R.; Li, D.; Zuo, P.; Bai, R.; Zhou, Q.; Fan, J.; Li, C.; Wang, L.; Yang, X. Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015, 20 (2), 158–166. <https://doi.org/10.1111/anec.12189>.

(127) Zheng, L.; Sun, W.; Liu, S.; Liang, E.; Du, Z.; Guo, J.; Wu, L.; Asirvatham, S. J.; Yao, Y. The Diagnostic Value of Cardiac Deceleration Capacity in Vasovagal Syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020, 13 (12), e008659. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008659>.

9.2. Grafikverzeichnis

9.2.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung
1	"Darstellung eine RR-Intervalls im EKG" Modifiziert nach Bauer et al. 2006a
2 a-c	"Berechnung der Dezelerationskapazität". a) Identifizierung der Ankerpunkte. b) Definition von Segmenten um die Ankerpunkte. c) Übereinanderlagerung der Segmente, Erstellung des PRSA-Signals. Modifiziert nach Bauer et al. 2006a.
3	„Consort table“. Die Patientenanzahl in Gruppe I. entspricht nicht der Summe von Ia. und Ib., da 31 Patienten sowohl im Probekollektiv, als auch in der alters-korrigierten Gruppe verwendet werden konnten.
4	"Erstellen der EKG-Detect-Spur im Programm EDF-Trace". Erstellen der EKG-Detect-Spur hier als „QRS-Marker“ aus dem EKG, sowie Darstellung der sinkenden Schranke bei ausbleibender Korrelation über dem Erwartungswert. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
5	"Korrektur des EKG im Programm EDF-Trace". 3a) Vor und 3b) nach Interpolation eines Herzschlags. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
6	"Falsch-positive Herzschläge im Programm EDF-Trace". Falsch positive Ausschläge der EKG-Detect-Spur ohne Korrelat im EKG, die dann gelöscht werden. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
7	"EKG Artefakte im Programm EDF-Trace". Pause in der das EKG nur Artefakte enthielt und daher kein Herzschlag erkannt wurde. Abbildung mit freundlicher

	Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
8	"Kurze Pause im Programm EDF-Trace". Ansicht der Software EDF-Trace mit kurzer Pause des EKG (<05:00 min), die nicht frei interpoliert wurde, da > 8 Herzschläge lang. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
9	"Extrasystolen im Programm EDF-Trace". Ansicht Software EDF-Trace. Richtig erkannte Extrasystolen mit Veränderung des Grundrhythmus, die nicht korrigiert wurden. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
10	"Extrasystole im Grundrhythmus im Programm EDF-Trace". Ansicht Software EDF-Trace. Richtig erkannte Extrasystole ohne Veränderung des Grundrhythmus. 8a) Vor und 8b) nach dem Löschen. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Karl Kesper (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg).
11	"Vergleich der DC bei Ausschluss der ganzen Nacht mit negativer DC versus nur der betreffenden Schlafphase". In Schlaf. Signifikante Unterschiede werden mit "*" markiert.
12	"Boxplot zum Vergleich konsekutiver Nächte hinsichtlich der DC in der Gruppe V. von RBD Patienten mit zwei konsekutiven Nächten exemplarisch in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert.
13	"Boxplot zur DC (ms) von Männern und Frauen aus GK Ia. in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Unterschiede sind mit "*" markiert.
14	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
15	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf".

	Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
16	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
17	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
18	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
19	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
20	Darstellung der DC (ms) zwischen den Studiengruppen II. PK (blau) und III. MSA (rot) in N1. Durchgekreuzte Punkte entsprechen einer falschen Gruppenzuordnung durch die DC bei einem Cut-off-Wert von 6.
21	"Boxplot zur DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., VI. und VII. exemplarisch in AZ". Signifikanzniveau von $p < 0,016$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ markiert.
22 a-c	Boxplots zur DC (ms) zwischen den Geschlechtern in den Studiengruppen II.PK, III. MSA, IV.PSP, und V. RBD in N1. Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert.
23	"Vergleich der SDNN (ms) zwischen allen Studiengruppen exemplarisch in AZ". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „***“ markiert.
24	"Vergleich der SDANN (ms) zwischen allen Studiengruppen exemplarisch in AZ".

Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „***“ markiert.

- | | |
|----|---|
| 25 | "Vergleich der pNN50 (%) zwischen allen Studiengruppen in AZ". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „***“ markiert. |
| 26 | "Vergleich des LF/HF zwischen allen Studiengruppen in N1". Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „***“ markiert. |
| 27 | "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. |
| 28 | "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Polyneuropathie in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. |
| 29 | "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne kardiale Affektion in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. |
| 30 | "Boxplot zur DC (ms) bei Patienten mit und ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. |
| 31 | "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe II. PK in AZ".
Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der PK. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden. |
| 32 | "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe III. MSA in AZ".
Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der MSA. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden. |
| 33 | "Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in der Gruppe V. RBD in AZ". |

Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose der RBD. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

34

"Darstellung der DC (ms) unterschiedlicher Patienten über den zeitlichen Verlauf in Jahren in den Gruppen VI. kPK und VII. kMSA in AZ".

Der Zeitpunkt „0“ entspricht der Erstdiagnose des Parkinson-Syndroms. Daten von Patienten mit multiplen PSG sind mittels einer Linie verbunden.

9.2.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Beschreibung
1	"Nachweis von RBD in PSG von PK" Gruppe II. und Aufteilung in Subgruppen IIa. und IIb". Zusammenhang zwischen RBD und PK, aufgeschlüsselt nach PK, PK+RBD und RBD-like-Syndrome in Anzahl der Patienten.
2	"Nachweis von RBD in PSG von MSA" Gruppe III. und Aufteilung in Subgruppen IIIa. und IIIb. Zusammenhang zwischen RBD und MSA in Gruppe III., aufgeschlüsselt nach MSA, MSA+RBD und RBD-like-Syndrome in Anzahl der Patienten.
3	"Anzahl erhobener klinischer Scores pro Studiengruppe"
4	"Anzahl erhobener diagnostischer Maßnahmen pro Studiengruppe"
5	"Anzahl erhobener Nebendiagnosen pro Studiengruppe".
6	"Anzahl erhobener kardialer Affektion pro Studiengruppe". *HRST nur wenn sie bekannt sind aber in der PSG nicht aufgetreten sind, sonst wäre PSG nicht verwendet worden. ** Interventionen oder OP's wie zum Beispiel Bypass- OP oder PTCA mit Stentimplantation.
7	"Anzahl erhobener Einnahme von Medikation zum Zeitpunkt der PSG pro Studiengruppe".

8	"Übersicht der ausgeschlossenen Patienten". Angabe in "n Patienten".
9	"Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung". Die Daten beziehen sich auf alle rekrutierten und somit auch die 47 nicht in der Studie inkludierten Patienten. Angabe als „n Patienten (n PSG)“
10	"Demographische Daten der Studiengruppen". Da 24 Patienten aus Ia auch in Ib eingeteilt sind, entspricht die Gesamtanzahl der Patienten 298. Angabe des Alters in Jahren als MW \pm SD. Für Ib. GK siehe Kapitel 4.5.1
11	"Patienten mit negativer DC". Der Anteil an PSG mit negativer DC und PSG Gesamt bezieht sich auf die Anzahl aller bearbeiteten PSG. Angabe in „n Patient (Anteil in %)“.
12	"Deskriptive Statistik zum Ausschluss einer PSG mit negativer DC versus nur der betreffenden Schlafphase". Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert.
13	"Deskriptive Statistik zum Vergleich konsekutiver Nächte hinsichtlich der DC in der Gruppe V. von RBD Patienten mit zwei konsekutiven Nächten". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse werden mit "*" markiert.
14	"Deskriptive Statistik der Schlafparameter aller Gesunden Kontrollen". Da GK Ia. und Ib. verwendet wurden insgesamt, $n=136$. Angabe in Minuten (min), Prozentuale Angaben beziehen sich auf den Anteil am gesamten Schlaf. Einteilung nach AASM.
15	"Deskriptive Statistik des Zusammenhangs von DC und Geschlecht in GK Ia". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse sind mit "*" markiert.
16	"Spearman´s Korrelation von DC und BMI (kg/m^2) und Alter (Jahre) bei GK Ia.". Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ und bei $p < 0,01$ mit „**“ markiert.

17	"Spearman's Korrelation von DC und BMI (kg/m ²) und Alter (Jahre) bei GK Ib." Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ und bei $p < 0,01$ mit „**“ markiert.
18	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ".
19	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in AZ". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
20	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf".
21	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in Schlaf". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
22	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM".
23	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in REM". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
24	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1".
25	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
26	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2".
27	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in N2".

	Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
28	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS".
29	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., II., III., IV. und V. in SWS". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ und bei $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
30	"Deskriptive Statistik der DC (ms) für die Studiengruppen Ib., VI. und VII. in AZ, REM und N1".
31	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Studiengruppen Ib., VI. und VII. in den Schlafphasen AZ, REM und N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,016$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“ markiert.
32	"Darstellung der Gruppen VI. kPK und VII. kMSA mit Zeitpunkt der Konversion, Zeitpunkt der ggf. mehreren PSG und jeweiligem DC (ms) in AZ. Fehlende Daten, wenn es z.B. es keine 2te PSG gab diese konnte aufgrund eines neg. DC nicht verwendet werden, wurden mit „-,“ markiert.
33	"Vergleich der DC (ms) zwischen den Geschlechtern für die Gruppen II.PK, III. MSA, IV.PSP und V. RBD in N1". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“ markiert.
34	"Deskriptive Statistik der SDNN (ms) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als $MW \pm SD$.
35	"Vergleich der SDNN (ms) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
36	"Deskriptive Statistik der SDANN (ms) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als $MW \pm SD$.
37	"Vergleich der SDANN (ms) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen".

	Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
38	"Deskriptive Statistik der pNN50 (%) für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW \pm SD.
39	"Vergleich der pNN50 (%) zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
40	"Deskriptive Statistik des LF/HF für alle Studiengruppen und alle Schlafphasen". Angabe als MW \pm SD.
41	"Vergleich des LF/HF zwischen allen Studiengruppen in allen Schlafphasen". Angabe der p-Werte. Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,01$ sind mit „*“, $p < 0,005$ mit „**“ markiert.
42	"Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores über alle Gruppen gepoolt". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.
43	"Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests über alle Gruppen gepoolt". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.
44	"Spearman's Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe II. PK". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
45	"Spearman's Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe II. PK". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert. Bei nicht

	ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
46	"Spearman´s Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe III. MSA und VI. PSP". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
47	"Spearman´s Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe III. MSA und VI. PSP". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
48	"Spearman´s Korrelation von DC und klinischen Scores in der Gruppe V. RBD". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
49	"Spearman´s Korrelation von DC und klinischen Tests in der Gruppe V. RBD". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert. Bei nicht ausreichender Menge an Daten sind entsprechende Felder mit „-“, markiert.
50	"Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert
51	"Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne periphere Polyneuropathie in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert
52	"Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne kardiale Affektion in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „***“ markiert

53	"Deskriptive Statistik und Vergleich der DC (ms) bei Patienten mit und ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert
54	"Deskriptive Statistik der DC (ms) aufgeschlüsselt nach Medikation über alle Studiengruppen gepoolt in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“ markiert.
55	"Vergleich der DC (ms) von Patienten mit aufgeschlüsselter Medikation jeweils mit Patienten ohne Medikation in AZ". Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Ergebnisse von $p < 0,05$ sind mit „*“, von $p < 0,01$ mit „**“.

9.3. Verzeichnis akademischer Lehrer

Als akademische Lehrer darf ich die Damen und Herren Professor*innen bzw. Privatdozent*innen nennen:

1.) An der Philipps-Universität Marburg:

Adamkiewicz	Denzer	Hoyer
Bartsch	Dinges	Jacob
Bauer	Donner-Banzhoff	Kann
Becker	Eberhardt	Karatolios
Becker	Eggert	Kinscherf
Becker	Elsässer	Kircher
Bette	Feldmann	Kirschbaum
Besgen	Feuser	Kolb-Niemann
Bliemel	Frink	Kruse
Birk	Fuchs-Winkelmann	Kühnert
Burchert	Geisthoff	Leonhardt
Bösner	Ghazy	Lill
Brehm	Görg	Lohoff
Buchholz	Gress	Luster
Cetin	Hertl	Mahnken
Czubayko	Hoch	Maier
Decher	Hofmann	Mandic
Denkert	Holzer	Menzler

Mirow	Plant	Thieme
Moll	Preisig-Müller	Timmermann
Morin	Rastan	Timmesfeld
Mühlenhoff	Renz	Torossian
Mutters	Richter	Verburg
Nachtigall	Ruchholtz	Vogelmeier
Neff	Rüsch	Vogt
Nenadic	Schieffer	Wagner
Neubauer	Schmidt	Weber
Nocker	Schumacher	Weber
Oberkircher	Schulz	Weihe
Oberwinkler	Schröder	Westermann
Oliver	Seitz	Wiesmann
Pagenstecher	Sekundo	Worzfeld
Parahuleva	Sommer	Wulff
Pedrosa	Stuck	Zwiorek
Peterlein	Suske	

2.) Am Asklepios-Klinikum Heidberg, Hamburg:

Clausen	Kremer	Kutup
---------	--------	-------

9.4. Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlichst bei Prof. Dr. Wolfgang Oertel für die sehr gute Betreuung und das Überlassen des besonders interessanten Projekts bedanken.

Bei Frau Mabouhbeh Habibi möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten, die netten Gespräche und das jederzeit offene Ohr sehr bedanken.

Dr. Karl Kesper danke ich für die Hilfe in allen technischen Fragen und die Bereitstellung des Programms EDF-Trace.

Bei meiner Familie bedanke ich mich für die stetige Unterstützung.

Meinen Freunden Birte Langbein, Stefan Kampmann und Stephen Rienmüller danke ich für die schöne Studienzeit in Marburg.

9.5. Ehrenwörtliche Erklärung

(wurde zum Schutz persönlicher Daten aus der Veröffentlichung entfernt.)

9.6. Lebenslauf

(wurde zum Schutz persönlicher Daten aus der Veröffentlichung entfernt.)