

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Grosshadern der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt, FRCP

Assoziation von D₂-Rezeptor- und Dopamin-Transporter-Störungen
mit erhöhter Muskelaktivität während des REM-Schlafes

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bitra Kharraz-Tavakol Pahlewan

aus Ahwaz, Iran

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. S. Noachtar

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. A. Steiger

Professor Dr. med. M. Meyer

Professor Dr. med. B. Fichtl

Dekan: Professor Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2005

INHALT

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG.....	6
2 FRAGESTELLUNG.....	11
3 MATERIAL UND METHODEN.....	12
3.1 ÜBERSICHT	12
3.2 PATIENTEN UND PROBANDEN	12
3.2.1 Studienpopulation mit subklinischer REM-Schlafverhaltensstörung	13
3.2.2 Studienpopulation mit manifester REM-Schlafverhaltensstörung	14
3.2.3 Studienpopulation mit Morbus Parkinson	14
3.2.4 Kontrollgruppe.....	15
3.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	15
3.3.1 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	15
3.3.2 Polysomnographie	19
3.4 STATISTISCHE METHODEN	22
4 ERGEBNISSE	23
4.1 SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT).....	23
4.1.1 IPT- Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	23
4.1.2 IBZM- Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	24
4.2 POLYSOMNOGRAPHIE	25
5 DISKUSSION.....	26

6	ZUSAMMENFASSUNG	32
7	LITERATURVERZEICHNIS	34
8	TABELLEN	41
9	ABBILDUNGEN.....	46
	LEBENS LAUF	49
	DANKSAGUNG	51

Abkürzungsverzeichnis

♀	Weiblich
♂	Männlich
Bq	Becquerel
EDS	Exzessive Müdigkeit während des Tages (Excessive Daytime Sleepiness)
hr-MRT	Hochauflösende Magnet-Resonanz-Tomographie
IBZM	(S)-2hydroxy-3iodo-6-methoxy-([1-ethyl-2-pyrrolidinyl])methyl-Benzamid mit ¹²³ Jod
IPT	(N)-(3-Iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-Chlorophenyl) Tropan mit ¹²³ Jod
k.A.	Keine Angaben / nicht untersucht
MP	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographien
MSA	Multisystematrophie
N	Anzahl der untersuchten Probanden/Patienten
NCPAP	Nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
PLM	Periodische Extremitätenbewegungen (Periodic Limb Movement)
PSG	Polysomnographie
RBD	REM Sleep Behavior Disorder (REM- Schlafverhaltensstörung)
REM	Rapid Eye Movement (Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen)
ROI	Untersuchungsregion (Region of Interest)
SD	Standarddeviation/Standardabweichung
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor

1 Einleitung

Der normale Schlaf wird in zwei Phasen unterteilt, die Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement, REM), und die ohne schnelle Augenbewegungen (Non-REM). Den REM-Schlaf charakterisiert außerdem, dass die Muskelaktivität reduziert ist, während im Non-REM-Schlaf eine tonische Muskelaktivität zu beobachten ist. Der Non-REM-Schlaf wird weiter unterteilt in vier verschiedene Schlafstadien, die sich maßgeblich in der EEG-Aktivität unterscheiden (vgl. Tabelle 1).

Stadium I ist durch ein EEG von relativ geringer Spannung und gemischter Frequenz bestimmt, in dem eine Aktivität im Bereich 2-7 Hz vorherrscht. Dieses Stadium dauert etwa 1 bis 7 Minuten und tritt am häufigsten im Übergang vom Wachsein zu anderen Schlafstadien auf oder folgt Körperbewegungen, die während des Schlafes auftreten. Stadium I kann durch kurzes Aufwachen unterbrochen sein. Stadium II folgt diesem kurzen Übergang aus dem Wachzustand und dauert etwa 10 bis 25 Minuten an. Dieses Stadium ist definiert durch das Vorhandensein von Schlafspindeln und/oder K-Komplexen und einem nur geringen Anteil langsamer Aktivität mit hoher Amplitude, die das Stadium III oder IV definieren würde. Im Stadium III (Tiefschlaf) bestehen 20% bis 50% der Epochen aus langsamen Wellen von höchstens 2Hz, deren Amplitude höher als 75 Mikrovolt liegt. Im Stadium IV (Tiefschlaf) besteht mehr als 50% der Epoche aus den o.g. Wellen. Dieser Tiefschlaf dauert 20-40 Minuten. Ein kurzer Wechsel zu Stadium II kann dem ersten Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf vorausgehen. Das Stadium REM ist definiert durch Auftreten einer EEG-Aktivität von

relativ geringer Spannung und gemischter Frequenz sowie durch episodische schnelle Augenbewegungen. Die erste REM- Epoche tritt etwa 75 Minuten nach Schlafbeginn auf und dauert etwa 4 bis 8 Minuten. REM-Schlaf endet oft mit einer kurzen Körperbewegung und ein neuer Schlafzyklus beginnt. Non REM (NREM)- und REM-Schlaf alternieren über die gesamte Nacht in einem zyklischen Muster, wobei in den ersten beiden Schlafzyklen der Tiefschlaf und in den beiden letzten Schlafzyklen der REM-Schlaf vorherrscht.

Die REM-Phase hat sich bei Säugetieren vermutlich in der Trias entwickelt, parallel zur Entstehung der Warmblütigkeit (LEE, 2002). Wegen der Endothermie war Muskelzittern zur Thermoregulation nicht mehr notwendig. Man nimmt an, dass die REM-Phasen zur Aktivierung und Verstärkung von motorischen Steuerkreisen genutzt werden, um prozedurales Lernen zu unterstützen (SMITH, 2001). Schlafstörende Bewegungen werden dabei normalerweise durch eine generalisierte Atonie der quergestreiften Skelettmuskulatur unterdrückt, wahrscheinlich durch Regionen im pontinen Tegmentum (REINOSO-SUAREZ et al., 2001).

Wenn die physiologische Hemmung der Muskelaktivität im REM-Schlaf durchbrochen wird, kann es im REM-Schlaf zum Ausleben motorischer Aktivierungen mit komplexen Bewegungsabläufen kommen, ein Phänomen, das beim Menschen zuerst von Schenck et al. (SCHENCK et al., 1986) unter dem Namen *REM Sleep Neurobehavior Disorder* (RBD) beschrieben wurde. Gemäß der aktuellen internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders) stützt sich die Diagnose RBD auf Bewegungen der Gliedmaßen oder

des Körpers im Rahmen der Traumphase und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Potentiell selbst- oder fremdgefährdendes Schlafverhalten
- Träume, die „ausgelebt“ werden, oder
- Schlafverhalten, das zum Erwachen führt (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 1997).

Betroffene Patienten erinnern sich häufig an aggressive Träume und verletzen im Schlaf gelegentlich sich selbst oder ggf. den Bettpartner während RBD-Episoden.

Bisher sind die der RBD zugrunde liegenden Pathomechanismen der fehlenden REM-Atonie noch ungeklärt. Aus Tierstudien ist allerdings bekannt, dass experimentelle Läsionen des dorsolateralen pontinen Tegmentums zu einem Verlust der normalen Atonie während der REM-Phase führen (JOUVET und DELORME, 1965; SANFORD et al., 1994). Dabei sind die Charakteristika der Bewegungen während des REM-Schlafes, z.B. die Einbeziehung des Kopfes, die Koordination der Bewegungen und die Aggressivität des gezeigten Verhaltens offenbar von dem genauen Ort der Läsion abhängig (HENDRICKS et al., 1982).

Auch beim Menschen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit subkortikale Strukturen für die REM-Atonie verantwortlich. So zeigen im der Manifestation einer Multisystematrophie vorausgehenden Jahr 44% der untersuchten Patienten die klinischen Symptome der RBD (PLAZZI et al., 1997). Der Anteil der Patienten mit RBD steigt bei manifester MSA erheblich an (90%) (GHORAYEB et al., 2002).

Einen Hinweis auf die Involvierung der Stammganglien konnte eine prospektive Studie erbringen, in der 38% der Patienten mit RBD später Morbus Parkinson (MP)

entwickelten (SCHENCK et al., 1996). In retrospektiven Studien werden in bis zu 52% der Fälle von MP vorausgehende Symptome von RBD beschrieben (OLSON et al., 2000). Bei Patienten mit MP findet sich regelhaft eine Abnahme der präsynaptischen Dopamin-Transporter und eine normale Bindung an D₂-Rezeptoren (TATSCH et al., 1997).

Im Unterschied hierzu zeigen Patienten mit Multisystematrophie oft eine Abnahme der präsynaptischen Dopamin-Transporter und eine reduzierte Bindung von Dopamin D₂-Rezeptoren (SCHULZ et al., 1994). Klinisch zeigen sich bei den Multisystematrophien neben parkinsonoiden Symptomen wie Rigor, Tremor und Akinese häufig weitere Auffälligkeiten, z.B. Kleinhirnstörungen (Ataxie), Pyramidenbahnzeichen und Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotonie, Harnretention, Impotenz, Dysphagie).

Eine kürzliche Studie an fünf Patienten mit idiopathischer, klinisch manifester RBD fand eine gegenüber Patienten mit MP erhöhte, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aber erniedrigte Dichte der präsynaptischen Dopamin-Transporter (EISENSEHR et al., 2000). Der Nachweis solcher Dichteveränderungen erfolgt mit der SPECT-Methode, bei der eine radioaktiv markierte Substanz mit hoher Bindungsaffinität zu den Dopamin-Transportern bzw. -Rezeptoren verwendet wird: IPT ist ein Kokain-Analogon mit einer hohen Bindungsaffinität ($K_i = 0,2 \text{ nM}$) für den Dopamin-Transporter (KUNG et al., 1995), die Markierung des IPT-Vorläufermoleküls erfolgt entsprechend etablierter Methoden (KUNG et al., 1995, MOZLEY et al., 1996b). IBZM wiederum ist ein hochselektiver Ligand des zentralen Dopamin D₂-Rezeptors (STAEDT et al., 1996).

Allen oben beschriebenen Syndromen ist eine Störung der Dopamin-Transporter gemeinsam, was für eine Rolle in der Pathogenese der RBD spricht. Angesichts der engen Assoziation von RBD mit MP und MSA stellt sich jedoch die Frage, ob die Beeinträchtigung der Dopamin-Transporter ein führendes Merkmal der RBD ist oder lediglich mit der Entwicklung einer übergreifenden Symptomatik – ggf. unter Einbeziehung weiterer Hirnstamm- oder Basalganglienkerne – koinzidiert.

2 Fragestellung

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit subklinischer RBD, d.h. erhöhter Muskelaktivität während des REM-Schlafes ohne sichtbare Bewegung, ebenfalls eine Abnormalität der präsynaptischen Dopamin-Transporter oder der Dopamin D₂-Rezeptoren vorliegt. Damit werden folgende Zielsetzungen verfolgt:

1. Die Bestätigung einer frühen Involvierung könnte einen Hinweis für die Beurteilung der Rolle von präsynaptischen Dopamin-Transportern und Dopamin D₂-Rezeptoren in der Ätiopathogenese der idiopathischen RBD liefern.
2. Eignet sich die polysomnographische Messung der Muskelaktivität während REM-Phasen als Prädiktor der Dopamin-Transporter und D₂-Rezeptorfunktion? Ist daher eine gesonderte Untersuchung als Screening-Methode für symptomatische RBD im Vorfeld von MSA und MP sinnvoll?

3 Material und Methoden

3.1 Übersicht

Der in dieser Arbeit gewählte Ansatz stützt sich auf folgende Methoden:

1. Die Diagnose der subklinischen, d.h. beschwerdefreien und ohne Beobachtungshilfsmittel symptomlosen RBD zu objektivieren, erfordert eine PSG und klare Kriterien, die eine untersucherunabhängige Einteilung erlauben.
2. Die Aktivität der präsynaptischen Dopamin-Transporter und der Dopamin D₂-Rezeptoren wurde mit den etablierten Untersuchungsmethoden IPT- und IBZM-SPECT bestimmt.

3.2 Patienten und Probanden

Es wurden insgesamt 35 Personen untersucht, die sich wie folgt aufteilen:

- Patienten mit subklinischer RBD (n = 8)
- Patienten mit manifester RBD (n = 8)
- Patienten mit MP (n = 8)
- Kontrollpersonen (n = 11)

Eine Übersicht über die Studienpopulation bietet Tabelle 2, die subklinische RBD wird in Kapitel 3.2.1 definiert.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Ergänzend zu der SPECT-Untersuchung wurde bei allen

Studienteilnehmern eine hochauflösende Magnet-Resonanz-Tomographie (hrMRT) durchgeführt, um strukturelle Auffälligkeiten aufzudecken. Mindestens 5 Tage vor der SPECT-Untersuchung wurden alle Medikamente ausgesetzt, bei denen von einer Interferenz mit dem dopaminergen System ausgegangen werden kann. Die Einnahme sonstiger erforderlicher Medikamente blieb zwischen SPECT- respektive PSG-Untersuchung unverändert.

Alle Studienteilnehmer wurden vor den Untersuchungen ausführlich aufgeklärt und haben eine Einverständniserklärung abgegeben. Die Studie entsprach der Erklärung von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

3.2.1 Studienpopulation mit subklinischer REM-Schlafverhaltensstörung

Im Untersuchungsumfang waren 8 Personen mit subklinischer RBD. In dieser Arbeit waren diese Patienten durch folgende Charakteristika bestimmt:

1. Mehr als 15% der REM-Phasen wiesen langdauernde Muskelaktivität (zur Methode der Quantifizierung vgl. Kapitel 3.3.2.2) im PSG auf.
2. Die für RBD typischen (COMELLA et al., 1998; EISENSEHR et al., 2001a) Muskelaktivitäten in Verbindung mit Video dokumentierbaren Bewegungen fehlten völlig.

Die neurologische Untersuchung war bei allen Patienten unauffällig. Anamnestisch bestand bei einer Patientin (74 Jahre, ♀) ein mildes Restless-Legs-Syndrom. Da keine Vorbehandlung mit L-Dopa bestand und bei dieser Erkrankung keine striatale dopaminerge Dysfunktion nachzuweisen ist (EISENSEHR et al., 2001b), wurde die Patientin in die Studie eingeschlossen.

3.2.2 Studienpopulation mit manifester REM-Schlafverhaltensstörung

Die 8 Patienten mit klinisch manifester RBD waren mit der Gruppe der subklinischen RBD alters- und geschlechtsgepaart. Bei allen war die RBD bereits polysomnographisch nachgewiesen worden. Alle hatten eine mehrjährige Anamnese mit aggressivem oder gewalttätigem Verhalten während des Schlafes, gekennzeichnet durch Schreie, aggressive Trauminalte und Selbstverletzung oder Verletzung des Bettpartners.

Ein Patient hatte eine positive Familienanamnese für Parasomnie; in diesem Fall bestand beim Vater aggressives Verhalten im Schlaf.

Die neurologische Untersuchung war bei allen Patienten normal.

3.2.3 Studienpopulation mit Morbus Parkinson

Die 8 Patienten mit MP befanden sich alle im Stadium I nach Hoehn und Yahr (HOEHN und YAHR, 1967), d.h. sie hatten eine fortschreitende Symptomatik mit Ruhetremor und einen einseitigen Beginn oder eine bestehende Asymmetrie der Symptomatik. Die Erkrankung bestand schon 20 ± 11 Monate (Spannweite 12 bis 48 Monate).

In der neurologischen Untersuchung zeigten sich Symptome, die mit den klinischen Schritten 1 und 2 der Parkinson Disease Society Brain Tissue Bank übereinstimmten (HUGHES et al., 1992), d.h. alle Patienten hatten Bradykinese und mindestens ein weiteres Symptom wie Ruhetremor, Steifigkeit, und beeinträchtigte Stellungsreflexe.

Bei dieser Gruppe wurde keine PSG durchgeführt.

3.2.4 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe waren 11 mit den beiden RBD-Gruppen alters- und geschlechtsgepaarte Probanden ohne Parasomnien in der Anamnese. Ihre PSG war frei von beobachtbaren Bewegungen (Videokontrolle) und zeigten in weniger als 15% der REM-Phasen langanhaltende Muskelaktivität. Die neurologische Untersuchung war bei allen Probanden unauffällig.

In der Kontrollgruppe waren 4 gesunde Probanden die sich aus Mitarbeitern rekrutierten. Die Probanden, die wegen exzessiver Tagesmüdigkeit zum Schlaflabor angemeldet worden waren, zeigten im Multiplen Schlaf-Latenz-Test (MSLT) einen Normalbefund; als Grund für die Beschwerde wurde eine Depression bzw. ein Erschöpfungs-Syndrom diagnostiziert. Ein Proband (59 Jahre, ♂) litt an einem Restless-Legs-Syndrom, konnte aber anhand der polysomnographischen Kriterien in die Kontrollgruppe aufgenommen werden, da keine dopaminerge Medikation bestand und bei diesem Syndrom keine dopaminerge Dysfunktion besteht (EISENSEHR et al., 2001b), vgl. Abschnitt 3.2.1.

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

3.3.1.1 IPT-SPECT

IPT ist ein Kokain-Analogon mit einer hohen Bindungsaffinität ($K_i = 0,2 \text{ nM}$) für den Dopamin-Transporter (KUNG et al., 1995), die Markierung des IPT-Vorläufermoleküls erfolgt entsprechend etablierter Methoden (KUNG et al., 1995,

MOZLEY et al., 1996b). Das [^{123}I]Natrium-Iodid wurde von einem kommerziellen Anbieter erworben (Cygne BV, Eindhoven, Holland) und wies eine Reinheit von über 99,9% auf. Die spezifische Aktivität wurde mit 2×10^{17} Bq/mol berechnet. Das Endprodukt wurde vor der Injektion auf Reinheit untersucht.

Für die Studie wurden 120 MBq des radioaktiven IPT in eine Unterarmvene injiziert. Unmittelbar danach erfolgten dynamische Aufnahmen der Niere und 7 bis 12 Ganzkörperaufnahmen im Verlauf der nächsten 24 Stunden. Die 24-Stunden renale Ausscheidungsfraktion wurde durch Testung von 7 bis 11 getrennten Urinproben bestimmt. Die verabreichte Fraktion der Gesamtdosis wurde durch den geometrischen Mittelwert der Messungen in 11 Organen (jeweils in gegenüberliegenden Aufnahmewinkeln) und jeder Urinprobe nach Korrektur für das Abklingen berechnet. Personenspezifische Verweildauern wurden für jeden Probanden einzeln berechnet, indem die Zeit-Aktivitäts-Kurven in ein Multi-Kompartiment-Modell eingepasst wurden. Die effektiven Strahlendosen wurden individuell berechnet, bevor mit den Ergebnissen weitergerechnet wurde (z.B. zur Durchschnittsbildung). Damit entspricht unser Vorgehen bekannten Standards (MOZLEY et al., 1996b).

Zur Aufnahme wurde eine γ -Kamera mit 3 Aufnahmeköpfen und hochauflösenden Fächerstrahlen-Kollimatoren verwendet (Picker Prism 3000, Picker International, Cleveland, OH, USA). Als Aufnahmeparameter wurden ein Rotationsradius von 12,8 – 13 cm, ein 20% Energiefenster um 159 keV, 120 Projektionswinkel mit einer Vollumrundung (360°) und eine 128 x 128 Matrix gewählt. Die Datengewinnung begann 90 Minuten nach der Injektion und dauerte ca. 30 Minuten (45 Sekunden pro Aufnahme).

Die Projektionsbilder wurden durch eine gefilterte Rückprojektion rekonstruiert. Ein dreidimensionaler Low-Pass-Filter wurde nach der Rekonstruktion angewendet. Für eine gleichmäßige Abkling-Korrektur wurde Changs Methode erster Ordnung verwendet. In die Bilder wurde eine neue Schnittebene entlang des rostralsten Anteils des Frontalpol bis zum posteriorsten Anteil des Occipitalpols gelegt, was etwa der Verbindungslinie zwischen den Commissures anteriores und posteriores entspricht. Um die spezifische Markeraufnahme des Striatums zu messen verwendeten wir die Region of Interest (ROI)-Technik. Die durchschnittliche Aktivität in den Basalganglien wurde berechnet, indem die durchschnittliche Impulszahl pro Pixel im Hintergrund (HG) von der durchschnittlichen Impulszahl pro Pixel in den Basalganglien subtrahiert und das Ergebnis durch die durchschnittliche Impulszahl pro Pixel im Hintergrund geteilt wurde: $\frac{(ROI - HG)}{HG}$.

Für die Definition des Striatums, des Nucleus caudatus und des Putamens wurden Vorlagen für die ROI verwendet. Die Größe und Form der Vorlagen wurden anhand von Daten einer Kontrollgruppe aus früheren Untersuchungen festgelegt (EISENSEHR et al., 2000). Die unspezifische Hintergrundaktivität wurde abgeschätzt, indem für die Schichten mit den Basalganglien eine große ROI um das gesamte supratentorielle Gehirn gelegt wurde, unter Aussparung der Basalganglien und des Thalamus. Diese Methode wurde der Alternative – kleine ROI ausschließlich mit Gehirnarealen, die relativ frei von Dopamin-Transportern sind, z.B. Occipitalkortex, Kleinhirn – vorgezogen, da Auswertungen auf der Basis kleiner ROI anfälliger für Artefakte durch niedrige und heterogene Impulszahlungen in Arealen mit unspezifischer ITP-Bindung sind. Die Daten für jeden Probanden wurden in den 6

aufeinanderfolgenden Transversalschichten ausgewertet, die die höchste Markeranreicherung in den Basalganglien zeigten.

3.3.1.2 IBZM-SPECT

Striatale Dopamin D₂-Rezeptorbindung wurde mit IBZM-SPECT 2 Stunden nach der intravenösen Injektion von 185 MBq des Liganden gemessen. Zur Aufnahme wurde eine γ -Kamera mit 3 Aufnahmeköpfen und speziell für ¹²³I konstruierten Kollimatoren genutzt (Multispect 3, Siemens, München, Deutschland). Als Aufnahmeparameter wurden ein Rotationsradius von 12,8 – 13 cm, ein 20% Energiefenster um 159 keV, 90 Projektionswinkel mit einer Vollumrundung (360°) und eine 128 x 128 Matrix gewählt. Die Aufnahmezeit war 80 Sekunden pro Projektion. Die Bilder wurden durch einen Butterworth-Filter in Rückprojektion gefiltert. Die Transversalschichten wurden entsprechend Changs Filter für das Abklingen korrigiert. Für die semiquantitative Auswertung der spezifischen Markeraufnahme wurden ROI über den Basalganglien (gleichkonturierte ROI mit einer Schwelle von 80% des striatalen Maximums) und dem Frontalkortex (unregelmäßig begrenzte ROI) verwendet. Die durchschnittliche spezifische Aktivität in den Basalganglienregionen wurde in den 2 Transversalschichten (Dicke ca. 14 mm) mit der höchsten Markeraufnahme berechnet, indem die durchschnittliche Impulszahl pro Pixel im Frontalkortex (FK) von der durchschnittlichen Impulszahl pro Pixel in der Basalganglienregion subtrahiert und das Ergebnis durch die durchschnittlichen Impulse pro Pixel im Frontalkortex geteilt wurde: $\frac{(ROI - FK)}{FK}$.

3.3.2 Polysomnographie (PSG)

3.3.2.1 PSG Methode

Für die Aufzeichnung der PSG wurde ein digitales System verwendet (Brainlab, Schwarzer, München, Deutschland). Die Untersuchung begann jeweils um ca. 22:00 Uhr und endete um 6:00 Uhr des Folgetages. Während dieser Zeit wurden ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektroofokulogramm (EOG) und mentale und submentale Elektromyogramme (EMG) aufgezeichnet. Die Oberflächen-EMGs beider Musculi tibialis anteriores wurden nach etablierten Methoden (COLEMAN, 1982) abgeleitet. Zusätzlich wurden noch die EMGs der Musculi brachioradiales beidseits gemessen.

Die thorakalen und abdominalen Atemexkursionen wurden durch Impedanzplethysmographie gemessen, ein Elektrokardiogramm wurde kontinuierlich zwischen beiden Unterarmen abgeleitet.

Die Einteilung in Schlafstadien folgte den Empfehlungen von Rechtschaffen und Kales (RECHTSCHAFFEN und KALES, 1968). Arousal und PLM Bewertung entsprach den Richtlinien der Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 1992; ATLAS TASK FORCE, 1993).

3.3.2.2 Quantifizierung der Muskelaktivität im REM-Schlaf

Derzeit liegt keine allgemein akzeptierte Definition zur Klassifikation der verschiedenen Muskelaktivitätsformen während des REM-Schlafes vor. In dieser Arbeit wird auf die potentiell missverständlichen Ausdrücke *phasische* und *tonische*

Muskelaktivität verzichtet. Stattdessen benutzen wir neutrale Begriffe wie langanhaltende und kurzdauernde Muskelaktivität, die nur durch EMG-Kriterien definiert werden.

3.3.2.2.1 Langanhaltende Muskelaktivität

Langdauernde Muskelaktivität hat eine höhere Wahrscheinlichkeit, zu komplexen Bewegungen zu führen (persönliche Mitteilung von Schenck, 2002) und ist daher relevant in Hinsicht auf eine subklinische RBD. Da eine verbindliche, allgemein akzeptierte Definition bisher fehlt, wurde in dieser Arbeit folgende Methode gewählt: Der gesamte REM-Schlaf wurde in 10-Sekunden Epochen aufgeteilt. Eine Epoche wurde als langanhaltende Muskelaktivität definiert, wenn im 10 Sekunden Abschnitt insgesamt über 1 Sekunde erhöhte Muskelaktivität in Kinn- oder Extremitätenmuskeln (jeweils im EMG getrennt untersucht) gemessen wurde. Als erhöhte Muskelaktivität galt eine Erhöhung der EMG-Amplitude um mindestens 50% im Vergleich zum unmittelbar vorausgehenden EMG Niveau. Jede einzelne Amplitudenerhöhung musste mindestens 0,5 Sekunden anhalten, um gewertet zu werden. Wir wählten die Dauer von 0,5 Sekunden in Anlehnung an die Definition eines PLM im Schlaf, da dies gegenwärtig das einzige allgemein akzeptierte Zeitkriterium für Bewegungen während des Schlafs ist.

Ein Beispiel für eine langdauernde Muskelaktivität nach dieser Definition zeigt Abbildung 1, Abschnitt b.

3.3.2.2 *Kurzdauernde Muskelaktivität*

Einzelne Muskelzuckungen während des REM-Schlafes gelten als normal. Bisher ist noch nicht untersucht worden, bis zu welchem Grad Muskelzuckungen im REM-Schlaf als normal zu gelten haben und ab wann sie pathologisch sind. Daher wurde von uns zunächst willkürlich eine Grenze von 10 Muskelzuckungen pro 10-Sekunden REM-Epoche gewählt. Episoden mit weniger als 10 Muskelzuckungen pro 10-Sekunden Epoche wurden vernachlässigt. Dies schien vertretbar, da es sich dabei aufgrund klinischer Erfahrung mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein physiologisches Phänomen des REM-Schlafes handelt, insbesondere wenn es in Kombination mit sakkadischen Augenbewegungen vorkommt.

Die zu diesem Zweck bereits in der Literatur beschriebenen Methoden wurden aus folgenden Gründen nicht übernommen: Lapierre und Montplaisir (LAPIERRE und MONTPLAISIR, 1992) erfassen als phasische Aktivität nur submentale EMG-Bursts mit einer Dauer zwischen 0,1 und 5 Sekunden mit einer Amplitude von mehr als dem Vierfachen der EMG-Hintergrundaktivität; wenn 20-Sekunden Epoche mehr als 50% Muskelaktivität aufwies, wurde diese als tonisch gewertet. Damit werden Muskelaktivitäten im REM-Schlaf, die zwischen 5 und 10 Sekunden dauern, phasische Muskelaktivität mit einer Dauer von weniger als 0,1 Sekunden und Muskelaktivität der Extremitäten nicht erfaßt. Andere Methoden haben ähnliche Schwächen, z.B. betrachtet Kohyama (KOHYAMA, 1996) nur mentale Muskelaktivität bis zu einer Dauer von 2 Sekunden und vernachlässigt dadurch die Extremitäten- und mentale Muskelaktivitäten mit einer Dauer von mehr als 2 Sekunden. Ein Beispiel für kurzdauernde Muskelaktivitäten nach unserer Definition bietet Abbildung 1.

3.4 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit dem Softwarepaket SPSS für Windows, Version 10.0, analysiert. Alle angegebenen Werte entsprechen dem Durchschnitt und der Standardabweichung, sofern nicht anders vermerkt. Der Test auf Normalverteilung der Daten erfolgte mit dem Kolmogorow-Smirnow Test. Die Daten der 4 Gruppen (subklinische RBD, manifeste RBD, PD, Kontrollpersonen) wurden mit dem χ^2 -Test für Geschlechterverteilung geprüft. Wenn die Daten nicht konsistent normalverteilt waren, wurden auch der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney U-Test eingesetzt. Korrelationen wurden mit der Spearman Korrelations-Analyse geprüft.

Multiple schrittweise Vorwärtsregression wurde eingesetzt, um unabhängige Einflüsse auf die striatale IPT-Bindung zu untersuchen; folgende Parameter wurden kontrolliert:

- Prozentsatz des REM-Schlafes mit langdauernder mentaler und submentaler Muskelaktivität
- Prozentsatz des REM-Schlafes mit langdauernder Muskelaktivität der Extremitäten
- Prozentsatz des REM-Schlafes mit kurzdauernder mentaler und submentaler Muskelaktivität
- Prozentsatz des REM-Schlafes mit kurzdauernder Muskelaktivität der Extremitäten
- Alter
- Geschlecht

Ein p-Wert von kleiner als 0,05 galt als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

4.1.1 IPT- Single Photon Emission Computed Tomography (IPT-SPECT)

Die striatalen Dopamin D₂-Transporter gemessen im IPT-SPECT (im Folgenden die Werte für das rechtshemisphärische Striatum, vollständige Ergebnisse in Tabelle 3) waren bei Patienten mit subklinischer RBD signifikant niedriger als bei Kontrollpersonen ($p=0,002$, Reduktion um 12,5%). Die striatale IPT-Bindung bei subklinischer RBD war signifikant niedriger als bei Kontrollpersonen, auch wenn Patienten (subklinische RBD: $n=2$) ausgeschlossen wurden, die zentralnervös wirksame Medikamente (Valproinsäure, Gabapentin, Trizyklische Antidepressiva, SSRI) einnahmen ($p=0,006$, Reduktion um 9,7%). Im Vergleich zu Patienten mit klinisch manifester RBD und der Patienten mit MP im Stadium I nach Hoehn und Yahr kontralateral zur betroffenen Körperhälfte lagen die Dopamin-Transporter signifikant höher ($p=0,038$, Dopamin D₂-Transporterniveau um 10,7% höher, $p<0,0001$ Niveau um 29.5% höher, respektive). Signifikante Asymmetrien der präsynaptischen Dopamin-Transporter in den Basalganglien zwischen rechter und linker Seite waren nur bei MP Patienten zu beobachten ($p=0,001$).

Es fand sich kein Unterschied in der striatalen IPT-Bindung zwischen manifester RBD und dem ipsilateralen Striatum - d.h. die Repräsentanz der bisher nicht befallenen Körperseite - von Patienten mit MP (3,18 bei klinisch manifester RBD und 3,25 bei Patienten mit MP).

Der Prozentsatz des REM-Schlafes, der mit langdauernder Muskelaktivität verbunden war (Kinn, Extremitäten, Kombination von Kinn und Extremitäten), wies eine hochsignifikante negative Korrelation mit IPT-Bindung im Striatum bei Kontrollpersonen und Patienten mit subklinischer RBD auf (Spearman Korrelationskoeffizient: Rechtes Striatum = -0,729; linkes Striatum = -0,731; $p < 0,0001$; vgl. Abbildung 2).

Zwischen dem Prozentsatz des REM-Schlafes mit kurzdauernder Muskelaktivität (Kinn, Extremitäten, Kombination von Kinn und Extremitäten) und IPT-Bindung fand sich keine positive Korrelation.

In der in Kapitel 3.4 beschriebenen multiplen schrittweisen Vorwärtsregression zeigten sich nur die langdauernde mentale Muskelaktivität und die langdauernde Extremitäten-Muskelaktivität als unabhängige, mit der striatalen IPT-Bindung assoziierte Variablen. Alter korrelierte weder mit höherer Muskelaktivität während des REM-Schlafes noch mit den Ergebnissen der IPT-SPECT.

4.1.2 IBZM- Single Photon Emission Computed Tomography (IBZM-SPECT)

Signifikante Asymmetrien der postsynaptischen D_2 -Rezeptordichte in den Basalganglien zwischen linker und rechter Seite wurden nicht gefunden. Dopamin D_2 -Rezeptoren unterschieden sich nicht signifikant zwischen subklinischer RBD, klinischer RBD und Kontrollen (vgl. Tabelle 4).

Zwischen der Muskelaktivität während des REM-Schlafes und Alter oder IBZM-SPECT Ergebnissen bestand keine statistisch signifikante Korrelation.

4.2 Polysomnographie (PSG)

Für die Belange dieser Studie wurde der REM-Schlaf der Patienten systematisch untersucht. Die durchschnittliche Dauer des REM-Schlafes betrug $58,1 \pm 27,5$ Minuten (Spannweite 12,2 – 106,8 Minuten). Die langdauernde Muskelaktivität war bei Patienten mit subklinischer RBD mit $25,9 \pm 5,0$ Prozent der 10-Sekunden REM-Epochen in Kinn und Extremitäten, $17,1 \pm 9,4$ im Kinn und $15,4 \pm 10,6$ in den Extremitäten mit einem P-Wert von $P < 0,001$, $P = 0,009$ und $P = 0,021$ signifikant höher als bei Kontrollen mit $8,9 \pm 3,4$ Prozent der 10-Sekunden REM-Epochen in Kinn und Extremitäten, $5,3 \pm 3,3$ im Kinn und $4,0 \pm 2,8$ in den Extremitäten. Die kurzdauernde Muskelaktivität lag bei Patienten mit subklinischer RBD mit $36,6 \pm 35,0$ Prozent der 10-Sekunden REM-Epochen in Kinn und Extremitäten, $8,1 \pm 10,3$ im Kinn und $34,4 \pm 34,8$ in den Extremitäten mit einem P-Wert von $P = 0,065$, $P = 0,178$ und $P = 0,067$ nicht signifikant höher als bei Kontrollen mit $9,0 \pm 8,7$ Prozent der 10-Sekunden REM-Epochen in Kinn und Extremitäten, $2,5 \pm 2,8$ im Kinn und $7,2 \pm 8,0$ in den Extremitäten. Die detaillierten Prozentsätze der 10-Sekunden REM-Epochen für langdauernde und kurzdauernde Muskelaktivität im Kinn, Extremitäten sowie Kinn und Extremitäten werden in Abbildung 2 dargestellt. Muskelaktivität im REM-Schlaf korrelierte bei Kontrollpersonen und subklinischer RBD nicht mit dem Alter. Alle Patienten mit manifester RBD zeigten abnormalen REM-Schlaf mit erhöhter Kinn, Arm- und Beinaktivität im EMG.

5 Diskussion

Unsere Patienten mit subklinischer RBD zeigten im Vergleich zu Kontrollpersonen weniger, im Vergleich zu Patienten mit manifester RBD aber mehr striatale Dopamin-Transporter. Patienten mit manifester RBD wiederum hatten ebenfalls im Vergleich zu Kontrollpersonen weniger, im Vergleich zum Striatum kontralateral zur betroffenen Körperseite bei MP aber mehr Dopamin-Transporter. Patienten mit manifester RBD waren älter als die Kontrollpersonen, aber es ist unwahrscheinlich, dass die Abnahme der präsynaptischen striatalen Dopamin-Transporter auf das Alter zurückzuführen ist, da der signifikante Abfall der striatalen Dopamin-Transporter für gewöhnlich bereits vor dem 40. Lebensjahr eintritt (MOZLEY et al., 1996a) und unsere Patienten und Kontrollpersonen mit 2 Ausnahmen älter als 50 Jahre waren. Die Ausnahmen waren eine 44 Jahre alte Kontrollperson und ein 35 Jahre alter Patient mit subklinischer RBD. Der Anteil langdauernder Muskelaktivität während des REM-Schlafes korrelierte signifikant und negativ mit der IPT-Bindung an präsynaptische striatale Dopamin-Transporter. Die neurologische Untersuchung von Patienten mit subklinischer und manifester RBD erbrachte ebenso wie die der Kontrollpersonen keinen auffälligen, auf eine Hirnpathologie hinweisenden Befund.

Der Ausschluss von Patienten, die Medikamente mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem einnahmen (subklinische RBD, n=2; manifeste RBD, n=2), veränderte unsere Ergebnisse nicht und legt daher nahe, dass sie nicht wesentlich durch die Medikamenteneinnahme beeinflusst wurden.

Beobachtungen aus Tierstudien mit experimentellen Läsionen und MRT bei Patienten mit symptomatischer RBD liefern Hinweise, dass degenerierte Hirnstammkerne das anatomische Korrelat der RBD darstellen (CULEBRAS und MOORE, 1989; HENDRICKS et al., 1982). Culebras und Moore (1989) konnten bei 5 von 6 Patienten mit RBD kleine vaskuläre periventrikuläre Läsionen nachweisen. Solche Läsionen sind bei älteren Patienten mit vaskulären Risikofaktoren nicht ungewöhnlich, jedoch entwickeln nur wenige RBD. Dies reduziert die klinische Signifikanz dieser Mitteilung. In unserem Patientengut hatten 7 Patienten mit subklinischer RBD und 4 Patienten mit manifester RBD unauffällige magnetresonanztomographische Befunde. In der hr-MRT konnten weder bei den Patienten mit subklinischer noch bei denen mit manifester RBD Hirnstammläsionen nachgewiesen werden.

Zwischen RBD und MP gibt es mehrere Verbindungen. Einerseits entwickelt etwa ein Drittel der Patienten mit RBD später MP (SCHENCK et al., 1996). Andererseits leiden mindestens 15% - 47% der Patienten mit MP auch an RBD (COMELLA et al., 1998; EISENSEHR et al., 2001a). Es ist bereits gezeigt worden, dass Patienten mit manifester RBD im Vergleich zu Kontrollen signifikant erniedrigte striatale Dopamin-Transporter zeigen (EISENSEHR et al., 2000). Dieses Ergebnis wird durch die vorliegende Studie mit einer größeren Zahl RBD-Patienten bestätigt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit subklinischer RBD zwischen Patienten mit manifester RBD und Kontrollpersonen liegen, und MP Patienten noch weniger Dopamin-Transporter als Patienten mit manifester RBD aufweisen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es sich hier um ein Kontinuum der dopaminergen Dysfunktion handelt, wobei die mildeste Pathologie bei den Patienten mit subklinischer RBD, eine

mittlere bei solchen mit manifester RBD und die schwerste Dysfunktion bei Patienten mit MP auftritt.

Der Umfang der langdauernden Muskelaktivität im REM-Schlaf korrelierte bei Kontrollpersonen und Patienten mit RBD hochsignifikant negativ mit der IPT-Bindung an striatale präsynaptische Dopamin-Transporter. Eine herabgesetzte IPT-Bindung könnte Folge einer Degeneration der präsynaptischen dopaminergen Neurone oder einer intrazellulären Umverteilung von IPT-bindenden Transportern in für IPT nicht zugängliche Zellkompartimente sein. Die zuerstgenannte Erklärung stützt die Hypothese, dass Muskelaktivität im REM-Schlaf direkt von striatalen dopaminergen Signalen beeinflusst wird (EISENSEHR et al., 2000). Trifft die zweite Hypothese zu, so würde die verringerte IPT-Bindung bei RBD nur ein Epiphänomen eines anderen pathophysiologischen Prozesses darstellen, der die dopaminerge Signalübermittlung im nigrostriatalen Areal nicht beeinträchtigt. Die Tatsache, dass Patienten mit manifester RBD im Laufe der Krankheit häufig MP entwickeln (SCHENCK et al., 1996), spricht allerdings für die Vermutung, dass es sich bei der verringerten IPT-Bindung bei RBD um eine Degeneration der striatalen dopaminergen Neurone handelt. Bemerkenswert ist, dass sich im Gegensatz dazu kein Zusammenhang zwischen striataler dopaminergener Funktion und kurzdauernder Muskelaktivität (Twitching) zeigte. Es ist daher anzunehmen, dass die Pathomechanismen kurzdauernder Muskelaktivität anders sind als die langdauernder. Es ist anzunehmen, dass erhöhte kurzdauernde Muskelaktivität während des REM-Schlafes nicht direkt durch striatale Dopamin-Transporter vermittelt wird. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte verringerte phasische EMG-Aktivität während des REM-Schlafes nach Ansetzen einer

dopaminergen Behandlung bei MP (GARCIA-BORREGUERO et al., 2002). Dieses Ergebnis legt eine Verbindung zwischen phasischer Muskelaktivität im REM-Schlaf und dem striatalen dopaminergen System nahe. Allerdings wurde phasische Muskelaktivität in der o.g. Arbeit ähnlich definiert wie bei Lapierre und Montplaisir (LAPIERRE und MONTPLAISIR, 1992) und unterliegt daher denselben Einschränkungen: es werden nur submentale EMG-Bursts mit einer Dauer zwischen 0,1 und 5 Sekunden erfasst, wenn die Amplitude mehr als das vierfache der EMG-Hintergrundaktivität beträgt. Damit werden phasische Muskelaktivitäten von mehr als 5 Sekunden vernachlässigt, während Lokomotorik und einfache Muskelzuckungen zwischen 0,1 und 5 Sekunden potentiell beinhaltet sind, was die Interpretation ihrer Beobachtungen erschwert.

Rye (RYE, 1997) stellte die Hypothese auf, dass GABA-erge Signale aus den Basalganglien zum glutamatergen Retrorubralfeld, zu Neuronen der mesencephalen extrapyramidalen Areale oder zu beiden ziehen, dort inhibierend wirken, und dass von dort wiederum die ventromediale medulläre Zone aktiviert wird, die zur REM-Atonie führt. Der Verlust von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra ist entweder vorübergehend oder bleibt in pathologischen Zuständen wie z.B. MP dauerhaft (VITEK et al., 1993). Es wäre zu erwarten, dass erhöhte phasische Entladungen des internen Segments des Globus pallidus in Folge eines Verlustes von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra die mesencephalen extrapyramidalen Areale übermäßig hemmen, so dass es zu erhöhter Muskelaktivität und sogar die REM-Atonie überwindenden Bewegungen kommen kann. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung von Einzelfällen (RYE und BLIWISE, 1997) unterstützt, bei denen

ausgeprägte nächtliche Bewegungen durch die mit einer Pallidotomie verbundene Enthemmung der mesencephalen extrapyramidalen Areale unterdrückt werden kann (VITEK et al., 1993).

Wenn ein Verlust von striatalen dopaminergen Neuronen RBD verursacht, warum gibt es dann MP Patienten, die nicht an RBD leiden? Zusätzliche Hirnstammneurone, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung spielen, insbesondere die monoaminergen Kerne des Hirnstamms, degenerieren vermutlich bei MP zusätzlich (JELLINGER, 1991). Es gibt zwei verschiedene glutamaterge Rezeptoren in dem dorsolateralen Pons und im Nucleus magnocellularis: einer vermittelt REM-Schlaf ohne Atonie und mit Lokomotion, der andere Atonie während des REM-Schlafes (LAI und SIEGEL, 1990; LAI und SIEGEL, 1991). Die zusätzliche Degeneration von Hirnstammneuronen, die REM-Schlaf ohne Atonie vermitteln, könnte bei MP daher den Effekt erhöhter phasischer Entladungen des internen Segments des Globus pallidus in Folge des Verlustes dopaminergischer Zellen in der Substantia nigra kompensieren. Umgekehrt könnte die zusätzliche Degeneration von Hirnstammneuronen, die REM-Schlaf mit Atonie vermitteln, das Auftreten von RBD fördern. Diese Hypothese könnte erklären, warum nur einige Patienten mit MP auch an RBD leiden. Die Beobachtung, dass MSA häufig mit RBD assoziiert ist (PLAZZI et al., 1998), unterstützt ebenfalls die These von zusätzlichen degenerativen Prozessen.

Die Verringerung der striatalen dopaminergen Neurone kann bei der Entwicklung eines idiopathischen manifesten oder subklinischen RBD eine Rolle spielen, wobei letztere nur durch erhöhte Muskelaktivität während des REM-Schlafes zu erkennen ist.

Unsere Arbeit kann unentdeckte, parallel auftretende Pathologien als eigentliche Ursache des gemeinsamen Auftretens von langdauernder Muskelaktivität während des REM-Schlafes und Störungen des striatalen dopaminergen Systems nicht ausschließen, zumal wenn dieser hypothetische gemeinsame Auslöser einer Bildgebung nicht zugänglich wäre. In Zusammenschau mit der von Schenck et al. (SCHENCK et al., 1996) beschriebenen Beobachtung, dass Patienten mit RBD häufig einen MP entwickeln, erscheint aber mindestens eine parallele Entwicklung plausibel, so dass folgende Schlussfolgerungen nahe liegen:

1. Es besteht ein Kontinuum von subklinischer RBD, klinischer RBD und MP sowie MSA bezüglich des Anteils von langdauernder Muskelaktivität im REM-Schlaf, das mit der Menge der striatalen Dopamin-Transporter korreliert, was für eine Beteiligung des Dopaminmechanismus für die Muskeltonuskontrolle im REM-Schlaf spricht.
2. Die Entwicklung eines subklinischen RBD könnte ein frühes Zeichen einer Störung des Dopaminmechanismus darstellen, die zu schwererer Pathologie wie klinisch manifester RBD und schließlich MP führen könnte. Prüfung dieser Schlussfolgerung erfordert Langzeitbeobachtung von Patienten mit subklinischer RBD.

6 Zusammenfassung

Die RBD ist charakterisiert durch:

- Potentiell selbst- oder fremdgefährdendes Schlafverhalten.
- Träume, die ausgelebt werden.
- Schlafverhalten, das zum Erwachen führt.

Polysomnographisch zeigt sich ein Fehlen der physiologischen REM-Atonie. Die der RBD zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch ungeklärt.

Für REM ohne Atonie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit subkortikale Strukturen verantwortlich. So zeigen aktuelle Studien eine Assoziation von RBD und Multisystematrophie bzw. MP.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese geprüft, dass die Pathologie vom gesunden Zustand in einem Kontinuum von subklinischer RBD über klinisch manifeste RBD bis hin zu MP zunimmt. Als Marker der Schwere der Pathologie wurde die Aktivität der Dopamin-Transporter und Dopamin-Rezeptoren mittels IPT respektive IBZM bestimmt und mit dem Ausmaß der Muskelaktivität während des REM-Schlafes in Korrelation gesetzt.

Diese Parameter wurden bei folgenden Gruppen untersucht:

- 8 Patienten mit subklinischer RBD
- 8 Patienten mit klinisch manifester RBD
- 8 Patienten mit MP
- 11 Kontrollpersonen

Der IPT- Uptake nahm von Kontrollpersonen über Patienten mit subklinischer RBD, klinischer RBD und MP kontinuierlich ab. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im IBZM- Uptake.

In den von uns durchgeführten PSG fand sich dagegen eine kontinuierliche Zunahme der langdauernden Muskelaktivität während des REM-Schlafes von Kontrollpersonen, subklinischer RBD, klinischer RBD und MP. Die Befunde in der IPT-SPECT und der PSG korrelierten über alle Gruppen signifikant negativ.

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Studien ergeben sich damit starke Hinweise, dass die subklinische RBD eine frühe Manifestation einer ansonsten asymptomatischen Störung des Dopaminsystems darstellt, die unter Umständen zu RBD und MP führen könnte. Die betroffenen Patienten sollten daher in weiteren Studien langzeitbeobachtet werden, um die Eignung der Methode als Screening-Instrument zu prüfen und mögliche Zusammenhänge aufzuklären.

7 Literaturverzeichnis

1. American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15:173-184, 1992
2. American Sleep Disorders Association: International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. 177-180, 1997
3. Atlas Task Force: Recording and scoring leg movements. *Sleep* 16:748-759, 1993
4. Coleman, RM, Periodic movements in sleep, nocturnal myoclonus and restless legs syndrome in: *Sleeping and waking disorders*, Menlo Park, CA 265-295
5. Comella, C. L., Nardine, T. M., Diederich, N. J., and Stebbins, G. T.: Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 51:526-529, 1998
6. Culebras, A. and Moore, J. T.: Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 39:1519-1523, 1989

7. Eisensehr, I., Lindeiner, H., Jager, M., and Noachtar, S.: REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J. Neurol. Sci.* 186:7-11, 2001a
8. Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., and Tatsch, K.: Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123:1155-1160, 2000
9. Eisensehr, I., Wetter, T. C., Linke, R., Noachtar, S., von Lindeiner, H., Gildehaus, F. J., Trenkwalder, C., and Tatsch, K.: Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 57:1307-1309, 2001b
10. Garcia-Borreguero, D., Caminero, A. B., De La, Llave Y., Larrosa, O., Barrio, S., Granizo, J. J., and Pareja, J. A.: Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naive Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord.* 17:934-941, 2002
11. Ghorayeb, I., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Balestre, E., Bioulac, B., and Tison, F.: Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72:798-800, 2002

12. Hendricks, J. C., Morrison, A. R., and Mann, G. L.: Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* 239:81-105, 1982
13. Hoehn, M. M. and Yahr, M. D.: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442, 1967
14. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., and Lees, A. J.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55:181-184, 1992
15. Jellinger, K. A.: Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol. Chem. Neuropathol.* 14:153-197, 1991
16. Jouvet, M and Delorme, F: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol* 895-899, 1965
17. Kohyama, J.: A quantitative assessment of the maturation of phasic motor inhibition during REM sleep. *J. Neurol. Sci.* 143:150-155, 1996
18. Kung, M. P., Essman, W. D., Frederick, D., Meegalla, S., Goodman, M., Mu, M., Lucki, I., and Kung, H. F.: IPT: a novel iodinated ligand for the CNS dopamine transporter. *Synapse* 20:316-324, 1995

19. Lai, Y. Y. and Siegel, J. M.: Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J. Neurosci* 10:2727-2734, 1990
20. Lai, Y. Y. and Siegel, J. M.: Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. *J. Neurosci* 11:2931-2937, 1991
21. Lapierre, O. and Montplaisir, J.: Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 42:1371-1374, 1992
22. Lee, Kavanau J.: REM and NREM sleep as natural accompaniments of the evolution of warm-bloodedness. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26:889-906, 2002
23. Mozley, P. D., Kim, H. J., Gur, R. C., Tatsch, K., Muenz, L. R., McElgin, W. T., Kung, M. P., Mu, M., Myers, A. M., and Kung, H. F.: Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J. Nucl. Med.* 37:1965-1970, 1996a
24. Mozley, P. D., Stubbs, J. B., Kim, H. J., McElgin, W., Kung, M. P., Meegalla, S., and Kung, H. F.: Dosimetry of an iodine-123-labeled tropine to image dopamine transporters. *J. Nucl. Med.* 37:151-159, 1996b

25. Olson, E. J., Boeve, B. F., and Silber, M. H.: Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123:331-339, 2000
26. Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F., Pierangeli, G., Martinelli, P., Montagna, P., Lugaresi, E., and Cortelli, P.: REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 48:1094-1097, 1997
27. Plazzi, G., Cortelli, P., Montagna, P., De Monte, A., Corsini, R., Contin, M., Provini, F., Pierangeli, G., and Lugaresi, E.: REM sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64:683-685, 1998
28. Rechtschaffen, A. and Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U. S. Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service - National Institutes of Health, National Institute on Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network, Bethesda, USA, 1968
29. Reinoso-Suarez, F., de Andres, I, Rodrigo-Angulo, M. L., and Garzon, M.: Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med. Rev.* 5:63-77, 2001

30. Rye, D. B.: Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 20:757-788, 1997
31. Rye, D. B. and Bliwise, D., Movement disorder specific to sleep and the nocturnal manifestation of waking movement disorders in: *Movement disorders: neurologic principles and practice*, New York 687-713
32. Sanford, L. D., Morrison, A. R., Mann, G. L., Harris, J. S., Yoo, L., and Ross, R. J.: Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia. *J. Sleep Res.* 3:233-240, 1994
33. Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., and Mahowald, M. W.: Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9:293-308, 1986
34. Schenck, C. H., Bundlie, S. R., and Mahowald, M. W.: Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46: 388-393, 1996
35. Schulz, J. B., Klockgether, T., Petersen, D., Jauch, M., Muller-Schauenburg, W., Spieker, S., Voigt, K., and Dichgans, J.: Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with ¹²³I-BZM-SPECT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57:1047-1056, 1994

36. Smith, C.: Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.* 5:491-506, 2001
37. Staedt, Jürgen, Stoppe, Gabriela, Kögler, A., Riemann, H., Göran, H., Rodenbeck, A., Mayer, G., Steinhoff, B. J., Munz, D. L., Emrich, D., and Rüther, E.: [123I]IBZM-SPECT Analysis of Dopamin D2 Receptor Occupancy in Narcoleptic Patients in the Course of Treatment. *Biol. Psychiatry* 39:107-111, 1996
38. Tatsch, K., Schwarz, J., Mozley, P. D., Linke, R., Pogarell, O., Oertel, W. H., Fieber, R. S., Hahn, K., and Kung, H. F.: Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [123I] IPT and single-photon emission tomography . *Eur. J. Nucl. Med.* 24:415-421, 1997
39. Vitek, J., Kaneoke, Y., Turner, R., Baron, M., Bakay, R., and De Long, M.: Neuronal activity in the internal (Gpi) and external (Gpe) segments of the globus pallidus (GP) of parkinsonian patients is similar to that in the MPTP-treated primate model of parkinsonism. *Soc Neurosci Abstr* 19:1584, 1993

8 Tabellen

Schlafphase/- stadium	EEG	EOG	EMG
Non-REM			
Stadium I	Niedriggespannte, verschiedene Frequenzen, evtl. Theta-Aktivität mit größerer Amplitude Vertex-Wellen	Langsame Augenbewegungen (SEM)	Tonische Aktivität
Stadium II	Hintergrund: Niedervoltage mit verschiedener Aktivität Schlafspindeln: Zu- und abnehmende Aktivität K-Komplexe: Negative scharfe Welle unmittelbar gefolgt von einer langsameren positiven Komponente	Gelegentlich langsame Augenbewegungen (SEM)	Tonische Aktivität
Stadium III	20-50% hochamplitudische Aktivität (>75µV), niedrige Frequenz mit Aktivitätsmaximum frontal	Keine Eigenaktivität, entspricht EEG	Tonische Aktivität
Stadium IV	Mehr als 50% hochamplitudische Aktivität, langsame Frequenz	Keine Eigenaktivität, entspricht EEG	Tonische Aktivität
REM	Niedervoltage, verschiedene Frequenzen Sägezahn-Wellen Theta-Aktivität oder langsame Alpha-Aktivität	Phasische REM	Atonie mit phasischen Muskelzuckungen

Tabelle 1: Schlafphasen, adaptiert nach (RECHTSCHAFFEN und KALES, 1968)

	subklinische RBD	manifeste RBD	MP	Kontrollgruppe
N	8	8	8	11
Alter ± SD, in Jahren (Spannweite)	62,3 ± 13,5 (35-79)	69,2 ± 7,6 (60-78)	57,2 ± 6,6 (50-68)	61,5 ± 8,2 (44-74)
Geschlecht, n	♀ 2, ♂ 6	♀ 1, ♂ 7	♀ 3, ♂ 5	♀ 2, ♂ 9
Ergebnisse, kraniales hr-MRT, n	<ul style="list-style-type: none"> • Normal, 7 • Pinealis Zyste, 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal, 5 • White Matter Lesions, 2 • Frontobasales Meningeom, 1 	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal, 8 • White Matter Lesions, 3
Indikation für initiales PSG, n	<ul style="list-style-type: none"> • EDS, 1 • Insomnie, 1 • RLS (mild), 1 • nCPAP-Kontrolle, 2 • Schnarchen, 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Aggressives/ gewalttätiges Verhalten im Schlaf, 8 	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • EDS, 3 • RLS (mild), 1 • Schnarchen, 3 • Gesunde Kontrollpersonen, 4
Medikamenteneinnahme, n	<ul style="list-style-type: none"> • Trizyklische Antidepressiva, 1 • SSRI, Hydrokortison, Valproinsäure, Thyroxin, Eisen, Pirenzepin, 1 • Östrogene, 2 • Glibenclamid, Simvastatin, 1 • Allopurinol, Triamteren, 1 • Lacidipin, 1 • Ohne, 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Trizyklische Antidepressiva, Tilidin, Gabapentin, ACE-Inhibitor, Hydrochlorothiazid, Piroxicam, Refocoxib, Theophyllin, 1 • Verapamil, 1 • Bezafibrat, Fendilin, Cocculus, β-Acetyldigoxin, Piracetam, Ginko-Biloba, 1 • Valproinsäure, 1 • Propiverin, 1 • Ohne, 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure, 1 • Magnesium, 1 • Ohne, 6 	<ul style="list-style-type: none"> • β-Blocker, 1 • Nifedipin, 1 • Baldrian, 1 • Ohne, 8

Tabelle 2: Übersicht über Studienpopulation. Die Zahlen hinter den Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten.

		Subklini- sche RBD n= 8	klinisch manifeste RBD n= 8	Kontrollgruppe n= 11	MP kontralateral ipsilateral n= 8	
Striatum	rechts	3,56±0,21	3,18±0,43 p=0,038	4,07±0,29 p=0,002	2,51±0,28 p* < 0,0001	3,25±0,35 p* = 0,065
	links	3,55±0,25	3,20±0,43 p=0,083	4,07±0,30 p=0,001	p** < 0,0001	p** = 0,083
Caudatum	rechts	3,95±0,26	3,53±0,41 p=0,028	4,38±0,38 p=0,020	3,13±0,34 p* = 0,001	3,86±0,46 p* = 0,721
	links	3,85±0,26	3,66±0,53 p=0,382	4,46±0,32 p=0,001	p** = 0,001	p** = 0,878
Putamen	rechts	3,48±0,32	3,09±0,55 p=0,161	4,02±0,20 p < 0,0001	1,86±0,31 p* < 0,0001	2,77±0,37 p* = 0,002
	links	3,45±0,35	3,05±0,47 p=0,130	3,97±0,37 p=0,007	p** < 0,0001	p** = 0,002
Putamen-	rechts	0,88±0,07	0,87±0,1 p=0,574	0,91±0,07 p=0,129	0,59±0,06 p* < 0,0001	0,72±0,09 p* < 0,0001
Caudatum	Links	0,90±0,07	0,84±0,11 p=0,161	0,90±0,01 p=0,968	p** < 0,0001	p** < 0,0001

Tabelle 3: Ergebnisse der IPT-SPECT. Durch diese Methode wird die Dichte der Dopamin-Transporter in verschiedenen Regionen des Gehirns durch eine radioaktiv markierte, selektiv bindende Substanz gemessen. p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von subklinischer RBD mit manifester RBD und Kontrollpersonen, p* = Vergleich der rechten Seite von subklinischer RBD mit MP, p** = Vergleich der linken Seite von subklinischer RBD mit MP.

	Links (\pm SD)	Rechts (\pm SD)
Subklinische RBD, 8	0,43 \pm 0,05	0,46 \pm 0,06
Manifeste RBD, 8	0,40 \pm 0,05	0,47 \pm 0,09
Kontrollen, 11	0,45 \pm 0,05	0,46 \pm 0,04

Tabelle 4: Seitenverteilung IBZM-SPECT, Aktivitätssteigerung in den Basalganglien relativ zum Frontalkortex. Durch diese Methode wird die Dichte der synaptischen D2-Rezeptoren in verschiedenen Regionen des Gehirns durch eine radioaktiv markierte, selektiv bindende Substanz gemessen. Die Zahlen hinter den Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten.

9 Abbildungen

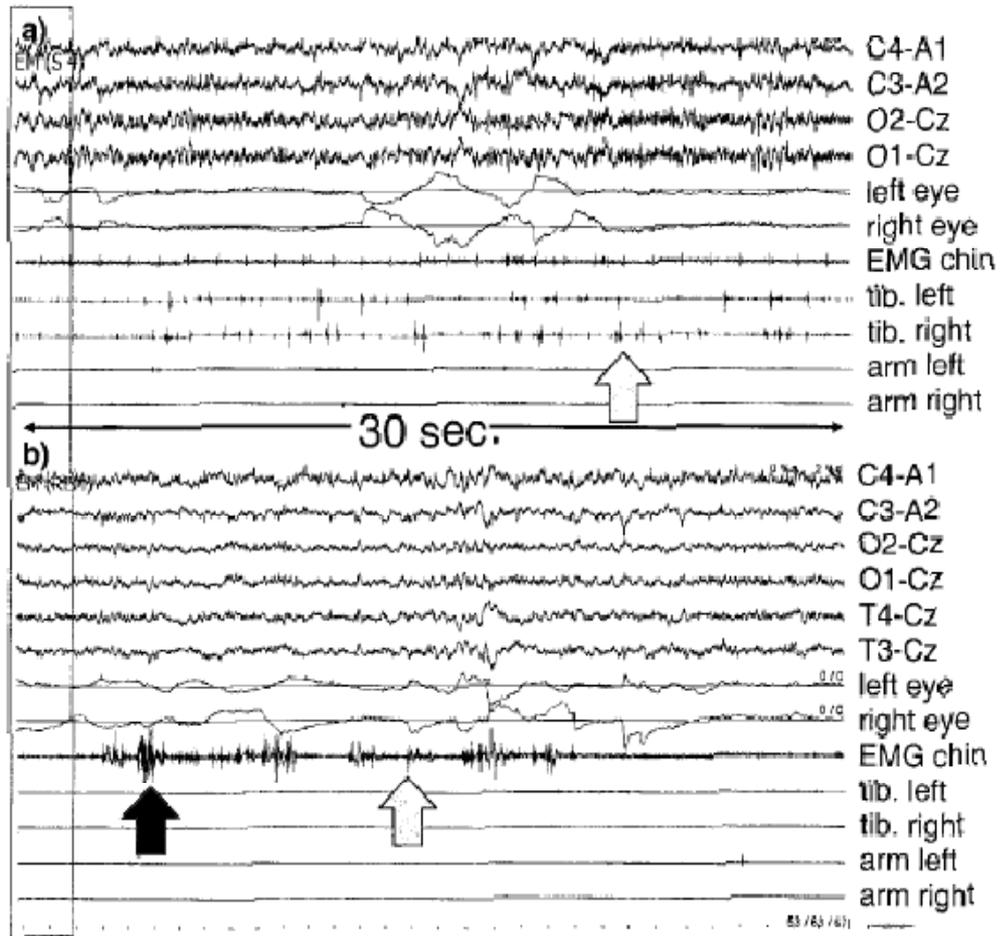


Abbildung 1: Muskelaktivität während REM-Schlafphasen, zwei 30-Sekunden-Epochen. (a) Kurzdauernde Muskelaktivität des M. tibialis anterior, (b) Langdauernde Muskelaktivität des Kinns. Der schwarze Pfeil links unten markiert langdauernde Muskelaktivität, die anderen Pfeile kurzdauernde Muskelaktivität. Left eye = Linkes Auge, lateral vom Auge links zum linken Ohr (A1), Right eye = Rechtes Auge, lateral vom Auge rechts zum rechten Ohr (A2). EMG=Elektromyogramm, Tib = EMG M. tibialis anterior. Arm= EMG Unterarmflexoren.

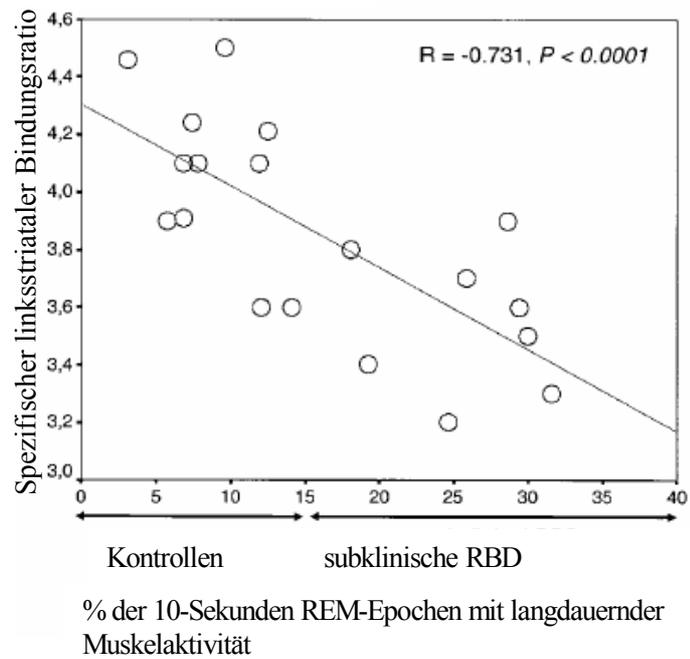


Abbildung 2: Spezifische linksstriatale IPT-Bindung. Muskelaktivität während des REM-Schlafes und IPT-Bindungsratio bei Patienten mit subklinischer RBD und Kontrollpersonen. Negative Korrelation der langdauernden Muskelaktivität während des REM-Schlafes mit der IPT-Bindungsratio. ($P < 0,0001, R = -0,731$).

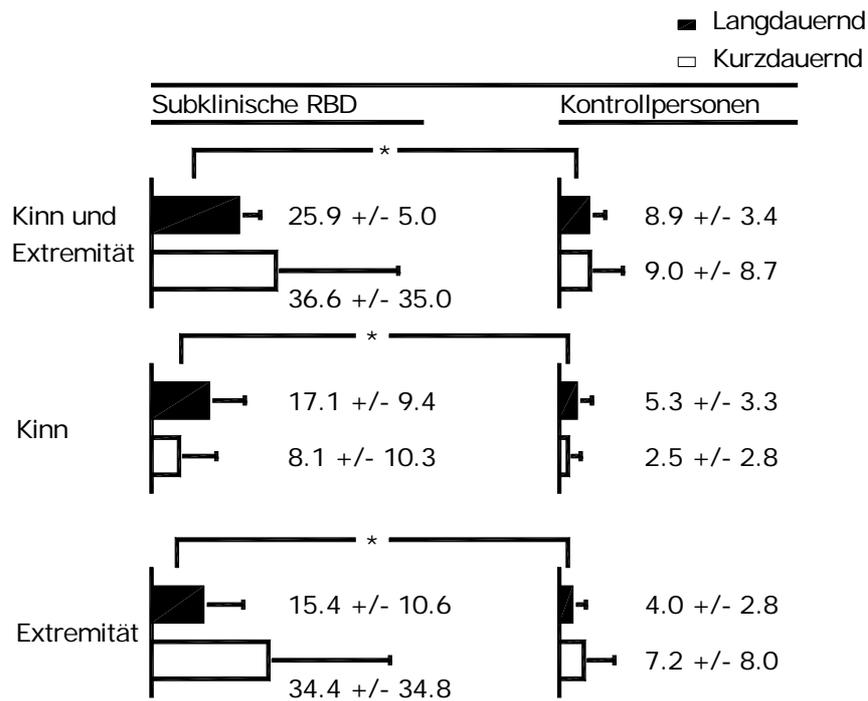


Abbildung 3: Analyse der Muskelaktivität in Kinn und Extremitäten im REM-Schlaf. Kurzdauernde Muskelaktivität ist gekennzeichnet durch mindestens 10 Zuckungen pro 10-Sekunden REM Schlaf, langdauernde Muskelaktivität durch über 1 Sekunde andauernde Muskelaktivität in Kinn- oder Extremitätenmuskeln in einem 10-Sekunden-Abschnitt. Die langdauernde Muskelaktivität im REM-Schlaf war bei Patienten mit subklinischer RBD signifikant höher als bei Kontrollen (Summe Kinn und Extremität, $P < 0,001$; Kinn, $P = 0,009$; Extremität, $P = 0,021$). Die kurzdauernde Muskelaktivität war bei Patienten mit subklinischer RBD nicht signifikant verschieden im Vergleich zu Kontrollen (Kinn und Extremität, $P = 0,065$; Kinn, $P = 0,178$; Extremität, $P = 0,067$).

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Staatsangehörigkeit: Deutsch
Geburtsort: Ahwaz, Iran

AUSBILDUNG

1996 – 2003	Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) <i>Studium der Medizin, Note 3,8</i>	München
1995 – 1996	Studienkolleg des Freistaates Bayern <i>Hochschulreife, Note 1,0</i>	München
1994 – 1995	Deutschkurs der LMU <i>Diplom Deutsch-Mittelstufe II</i>	München
1992 – 1994	Universität Shahid Beheshti <i>Studium der Audiologie</i>	Teheran, Iran
1990 – 1992	Vorbereitung auf interuniversitäre Aufnahmeprüfung <i>Concour</i>	
1989 – 1990	Alzahra Oberschule <i>Hochschulreife</i>	Ahwaz, Iran

PRAKTIKA UND BERUFSERFAHRUNG

Seit 2004	Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München Großhadern <i>Assistentin der Klinik</i>	
2002 – 2003	Praktisches Jahr <i>Innere Medizin: Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern LMU Chirurgie: Chirurgische Klinik und Poliklinik Innenstadt LMU Radiologie: Institut für klinische Radiologie LMU</i>	
1999 – 2002	Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München Großhadern <i>Regelmäßige Tätigkeit im Schlaflabor und EEG-Labor</i>	
2001	Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München Großhadern <i>Einmonatige Famulatur in Neurologie</i>	
2001	Krankenhaus Barmherzige Brüder <i>Dreiwöchige Famulatur in Neurologie</i>	Regensburg
2000	Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, Klinikum der Universität München Großhadern <i>Zweiwöchige Famulatur in HNO</i>	

- 2000 Praxis Dr. Kharraz, Weiden
Einmonatige Famulatur in Neurologie und Psychiatrie
- 1999 Krankenhaus München-Schwabing München
Einmonatige Famulatur in Kardiologie/ Intensivmedizin
- 1997 – 1999 Krankenhaus Bogenhausen München
Studententätigkeit mit Schwerpunkt innere Medizin

WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN

Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, von Lindeiner H, Kharraz B, Gildehaus FJ, Eberle R, Pollmacher T, Schuld A, Noachtar S.: Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1817-9

Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus JF, Wetter CT, 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 behaviour disorder, Parkinson's disease and controls. *Sleep*. 2003 Aug 1;26(5):507-12.

Kharraz B, Reilich P, Noachtar S, Danek A. Termination with REM sleep supports supranuclear origin of hereditary chin trembling ("geniospasm"). 9th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2005). New Orleans, Louisiana, USA

Kharraz B, Eisensehr I, Noachtar S. Schlafstörungen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, W. Kohlhammer Verlag. Im Druck, voraussichtlicher Erscheinungstermin 2006

Kharraz B, Reilich P, Noachtar S, Danek A. Termination with REM sleep supports supranuclear origin of hereditary chin trembling ("geniospasm"). Zur Veröffentlichung eingereicht bei *Neurology*

SPRACHKENNTNISSE

Persisch:	Muttersprache
Deutsch:	fließend
Englisch:	fließend

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Ehemann und Weggefährten Oliver bedanken, der mir mit viel Liebe und Geduld zu jeder Zeit beiseite stand und mir dadurch den Weg für meine Dissertation und das Studium entscheidend ebnete.

Mein Dank gilt ebenfalls PD Dr. Soheyl Noachtar, der durch seine inspirierende Art meine Begeisterung für diese Arbeit entfacht hat und dessen hilfreiche Vorschläge und Aufmunterungen den Erfolg erst möglich gemacht haben.

In besonderer Schuld stehe ich von PD Dr. Ilonka Eisensehr. Mit ihrer freundlichen und geduldigen Art stand sie mir in allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite.

Ohne die praktische Hilfe von Ursula und Susanne Kharraz wäre die formale Gestaltung der Doktorarbeit so nicht möglich gewesen, dafür gilt Ihnen mein besonderer Dank.

Frau Monika Schulz hat mich in die elektronische Auswertung der Polysomnogramme eingeführt. Ihr möchte ich an dieser Stelle für ihre Hilfsbereitschaft danken.

Dank auch meiner Familie, die meiner häufigen arbeitsbedingten Abwesenheit verständnisvoll gegenüberstand.