

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik,
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. Marianne Dietrich

**Analyse der Schlafstruktur
mittels zyklisch alternierendem Muster
bei Patienten mit Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung
im Vergleich zu einer schlafgesunden Kontrollgruppe**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jochen Keydel

aus Ulm

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Soheyl Noachtar

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Jan Rémi

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Florian Heinen
Prof. Dr. Peter Winkler

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2008

Inhaltsangabe

1	Einleitung	5
1.1	Narkolepsie	5
1.1.1	Historischer Rückblick und Definition	5
1.1.2	Klinische Symptome	6
1.1.3	Epidemiologie	9
1.1.4	Pathophysiologie	9
1.1.5	Diagnostik	10
1.1.5.1	Polysomnographie	10
1.1.5.2	Multiple Schlaflatenztest (MSLT)	11
1.1.6	Differentialdiagnose	12
1.2	REM-Schlaf-Verhaltensstörung	12
1.2.1	Historischer Rückblick und Definition	12
1.2.2	Epidemiologie	13
1.2.3	Klinische Symptome	13
1.2.4	Diagnostik	13
1.2.5	Pathophysiologie	14
1.3	Cyclic Alternating Pattern	15
1.3.1	Definition	15
2	Fragestellung	19
3	Methodik	20
3.1	Studienpopulation	20
3.2	Ausschlusskriterien	20
3.3	Schlaflabor	21
3.4	Datenpräsentation und Statistik	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Makrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie	

	und einer Kontrollgruppe	24
4.2	Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie und einer Kontrollgruppe	24
4.3	Makrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer Kontrollgruppe	25
4.4	Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer Kontrollgruppe	26
5	Diskussion	28
5.1	Diskussion über die Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie	28
5.2	Diskussion über die Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung	31
6	Zusammenfassung	34
7	Abkürzungsverzeichnis	36
8	Literaturverzeichnis	37
9	Danksagung	42
10	Tabellen	43
11	Lebenslauf	53

Einleitung

Narkolepsie und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung sind Schlafkrankheiten, die sich vor allem durch eine Störung des REM-Schlafes auszeichnen. Bisher wurde nur die Makrostruktur des Schlafes der beiden Erkrankungen mit der konventionellen Schlafstadienklassifikation nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) untersucht. In dieser Arbeit soll die Mikrostruktur des Schlafes von Patienten mit Narkolepsie oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit Hilfe der Analyse der Cyclic Alternating Pattern (CAP, zyklisches alternierendes Muster; Terzano et al., 2001) untersucht werden. Der Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe soll mögliche Hinweise für pathophysiologische Zusammenhänge aufdecken.

1.1 Narkolepsie

1.1.1 Historischer Rückblick und Definition

Der Neurologe C. Westphal beschrieb 1877 erstmals ein Krankheitsbild, das sich durch „Eigenartige mit Einschlafen verbundene Anfälle“ definierte (Westphal, 1877). Die beschriebenen Patienten klagten über plötzliches und ungewolltes kurzes Einschlafen in verschiedenen Alltagssituationen. Unter dem Begriff Narkolepsie faßte der französische Neurologe und Psychiater Gelineau solche Einschlafattacken und ein plötzliches Erschlaffen der Körpermuskulatur zusammen (Gelineau, 1880). In den folgenden Jahren wurde zunächst noch diskutiert, ob Narkolepsie ein eigenständiges Krankheitsbild darstelle.

Die International Classification of Sleep Disorders definierte 1997 Narkolepsie als Erkrankung unbekannter Ätiologie, die durch imperativen Schlafdrang charakterisiert ist, typischerweise assoziiert mit Kataplexie, und anderen REM-Schlaf-assoziierten Phänomenen wie Schlaflähmung und hypnagoge Halluzinationen (International classification of sleep disorders, 1997).

1.1.2 Klinische Symptome

Das Vollbild der Narkolepsie wird durch folgende fünf klinische Symptome charakterisiert:

- tagsüber auftretende starke Schläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS)
- anfallsweißer affektiver Tonusverlust der Muskulatur (Kataplexie)
- Schlaflähmung
- hypnagoge oder hypnopompe Halluzinationen
- starke Unregelmäßigkeiten des Schlafrhythmus

EDS ist das Hauptsymptom der Narkolepsie. Zum einen gehört dazu der imperative Schlafdrang, d.h. ein unwiderstehliches Schlafbedürfnis, das die Betroffenen in jeder Lebenssituation überwältigen kann.

Die Dauer einer Schlafepisode liegt typischerweise im Bereich von wenigen Minuten, seltener bis zu mehr als einer Stunde. Die Patienten sind dabei erweckbar. Oft erwachen sie danach erfrischt und ausgeruht. Nach einer Schlafpause ist auch der Schlafdruck verringert, die nächste Schlafattacke tritt erst wieder nach einiger Zeit auf (Overeem et al., 2001).

Neurologisch und in seiner biologischen Wirkung erfüllen die kurzen Schlafepisodes alle Kriterien des natürlichen Schlafes, nur der zeitliche Ablauf ist stark gerafft. Begünstigend für dieses unwiderstehliche Schlafbedürfnis wirken Dunkelheit und monotone Aktivitäten. Sehr intensive geistige und körperliche Aktivität kann das Einschlafen verzögern, aber nicht verhindern (Overeem et al., 2001).

Zum anderen ist für die EDS das andauernde Gefühl der Schläfrigkeit definierend. Die Patienten leiden unter Konzentrationsstörungen und Gedächtnislücken. Es kann auch vorkommen, dass während dieses Schläfrigkeitszustandes automatische Handlungen ausgeführt werden, die der aktuellen Situation nur

teilweise, oder gar nicht angemessen sind. Die Betroffenen sind für diese Situationen oft amnestisch (Bierbrauer et al., 2000).

Unter **Kataplexie** (griechisch: κατάπληξις = Bestürzung, Schrecken; καταπλήσσειν = erschrecken, einschüchtern) versteht man einen plötzlichen, reversiblen Muskeltonusverlust, meist durch Emotionen hervorgerufen. Lachen, Weinen oder Erschrecken können einen kataplektischen Anfall herbeiführen. Das Bewusstsein wird dabei nicht beeinträchtigt. Maß und Schwere der Kataplexie hängen davon ab, welche und wie viele Muskelgruppen betroffen sind.

Beschränkt sich der Tonusverlust auf bestimmte Muskelgruppen, so sind die Knie- und die Kopfmuskulatur bevorzugt betroffen (Overeem et al., 2001). Die Knie können plötzlich nachgeben, die Augenlider fallen zu, der Unterkiefer sinkt nach unten, und der Kopf fällt auf die Brust. Auch die Sprache wird verwachsen, manchen Patienten ist es sogar unmöglich zu sprechen.

Ist der kataplektische Anfall stärker ausgeprägt kann die gesamte Willkürmotorik betroffen sein. Dies führt dann zu einer vollkommenen Bewegungsunfähigkeit des Betroffenen. Obwohl die Attacken blitzartig beginnen, braucht es gewöhnlich einige Sekunden, bis sie ihr Maximum erreichen. Daher sind Stürze und Brüche seltener, da es die Patienten oft noch schaffen, sich zu Beginn des Anfalls zu setzen bzw. hinzulegen (Overeem et al., 2001).

Im Gegensatz zur Schlafattacke, kann der kataplektische Anfall von außen nicht unterbrochen werden. Nach einer Dauer von einigen Sekunden bis wenigen Minuten, sind die Patienten dann wieder in der Lage sich zu bewegen. Die Atmung wird während einer kataplektischen Attacke zwar unregelmäßiger, wird aber nicht grundsätzlich beeinträchtigt. Ebenso zeigen die äußeren Augenmuskeln keine Funktionseinbuße (Guilleminault, 1995). Oft verlaufen die Anfälle aber nicht so dramatisch und werden von der Umgebung nicht bemerkt. So kann eine Attacke auch nur aus einem kurzzeitigem Schwächegefühl in den Knien bestehen, das für einige Sekunden anhält.

Diese Art der Attacke kann nur mit einem Elektromyogramm zuverlässig aufgezeichnet werden, da sie auch durch geschultes Personal oft nicht zu erkennen ist (Overeem et al., 2001). Neurologische Untersuchungen während einer Attacke zeigten bilaterale Atonie der Haltemuskulatur und einen Verlust der Sehnenreflexe (Guilleminault et al., 1998). Im EEG sieht man zu Beginn eines Anfalls, dass die Hirnaktivität dabei dem Wachzustand, im späteren Verlauf der kataplektischen Attacke aber dem REM-Schlaf ähnelt.

Die **Schlaflähmung** ist eine Erfahrung, die viele Patienten mit Narkolepsie zu Beginn oder am Ende einer Einschlafattacke bzw. auch während der Nachtruhe haben. Die Patienten sind kurz vor dem Einnicken bzw. nach dem Aufwachen nicht mehr in der Lage, ihre Augen zu öffnen, zu sprechen, ihre Extremitäten zu bewegen oder tief einzuatmen, obwohl sie bei Bewusstsein sind. Dieser Zustand ist dem des kataplektischen Anfalls sehr ähnlich, mit dem Unterschied, dass kein emotionaler Trigger als Ursache dient. Vor allem beim erstmaligen Auftreten dieser Lähmungen empfinden die Patienten oft Todesangst, erschwerend können erschreckende hypnagoge Halluzinationen auftreten. Im Lauf der Zeit gewinnen die Betroffenen an Erfahrung und lernen diese Schlaflähmungen einzuschätzen. Sie sind gewöhnlich von kurzer Dauer, selten länger als wenige Minuten und enden spontan (Overeem et al., 2001).

Unter den oben genannten **hypnagogen Halluzinationen** versteht man traumähnliche Erfahrungen, wie sie an der Schwelle zum Einschlafen auch physiologisch vorkommen können, mit dem Unterschied, dass diese Halluzinationen im Wachzustand erlebt werden. Während einer solchen Attacke können die Halluzinationen oft nicht von der Realität unterschieden werden. Für die Mehrzahl der Betroffenen erscheint der Inhalt der Halluzinationen bizarr und beängstigend, wie z.B. Verfolgungen, Bluttaten oder bedrohliche Tiere. Neben visuellen können auch akustische und taktile Halluzinationen auftreten. Die Dauer ist selten länger als wenige Minuten. Hypnagoge Halluzinationen können auch unabhängig von Schlaflähmungen auftreten (Overeem et al., 2001). Wenn die Halluzinationen beim Aufwachen auftreten spricht man von hypnopompen Halluzinationen.

Als weiteres Symptom kann der Nachtschlaf fragmentiert sein. Obwohl die Patienten eine sehr kurze Einschlafdauer aufweisen, zeigen sie nachts häufige Aufwachphasen. Einige davon sind sehr kurz und nur von Minuten Dauer, allerdings können manche Patienten auch stundenlang wach liegen (Bierbrauer et al., 2001).

1.1.3 Epidemiologie

In westlichen Ländern wird die Prävalenz der Narkolepsie auf 20 bis 60 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Frauen und Männer sind gleich betroffen. Der Altersgipfel liegt zwischen 15 und 30 Jahren, allerdings kann die Narkolepsie auch schon vor der Pubertät beginnen (Hublin et al., 1994). Ein Ausbruch der Erkrankung nach dem 55. Lebensjahr ist selten. Die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt (Broughton et al., 1988). In Hinblick auf die Diagnosekriterien der International Classification of Sleep Disorders ist wichtig, dass nur 10% bis 15% der Patienten alle Symptome des Krankheitsbildes bieten. Ungefähr 70% leiden unter Kataplexie, 30 % unter hypnagogen Halluzinationen und 25% unter Schlaf-lähmungen. Imperativen Schlafdrang weisen dagegen 90% aller Patienten auf, entweder als einziges Krankheitszeichen, oder in Kombination mit oben genannten Symptomen. Häufig ist er auch das zuerst auftretende Krankheitszeichen (Roth, 1980). Von ersten Symptomen bis zur vollen Ausprägung der Beschwerden können Jahre vergehen. Als zweites Symptom entwickelt sich meist die Kataplexie in ihren verschiedenen Ausprägung, durchschnittlich 6 Jahre nach Beginn des imperativen Schlafdrangs (Passouant et al., 1976). Die Erkrankung bleibt meist lebenslang bestehen, die Symptomatik kann sich aber mit zunehmendem Lebensalter abschwächen (Overeem et al., 2001).

1.1.4 Pathophysiologie

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Narkolepsie und dem Leukozyten Antigen (HLA) Typ DQB₁*0602 (Neely et al., 1987). Bis zu 90 % der Patienten mit Narkolepsie sind Träger des DQB₁*0602-Allels. Das HLA-Antigen kann wegen seiner mangelnden Spezifität jedoch nicht zur Diagnostik für diese Erkrankung

herangezogen werden, da es auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung zu 30% vorhanden ist (Rogers et al., 1997). Bei negativem HLA-Befund sollte die Diagnose Narkolepsie allerdings überprüft werden.

In Narkolepsie-Tiermodellen wurde ein erniedrigter Orexin-Spiegel gefunden (Lin et al. 1999). Orexin ist ein Neurotransmitter, dem eine mögliche Bedeutung in der Regulation der Schlaf-Wach-Funktion zugesprochen wird (Piper et al., 2000). Untersuchungen von Narkolepsiepatienten bestätigten einen verminderten Gehalt an Orexin-A (Hypocretin) im Liquor bei den meisten der Patienten (Nishino et al., 1993). Diese geringen Orexin-A Spiegel konnten allerdings nicht im Plasma der Erkrankten gefunden werden. Deshalb wird davon ausgegangen, dass die Orexin-Dysfunktion bei an Narkolepsie Erkrankten ein auf das ZNS beschränktes Phänomen ist (Dalal et al., 2001).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose der Narkolepsie wird hauptsächlich klinisch gestellt. Die allgemein akzeptierten Diagnosekriterien sind in der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) aufgeführt.

Zur Diagnose sind entweder Kataplexie und imperativer Schlafdrang gefordert, oder die Kombination aus erhöhter Tagesmüdigkeit, affektivem Tonusverlust, assoziativen Symptomen (Schlafparalyse, schlafassoziierte Halluzination, fragmentierter Nachtschlaf) und einer erniedrigten Einschlaf latenz im Multiplen Schlaflatenztest (MSLT, siehe 1.1.5.2.).

1.1.5.1 Polysomnographie

Neben den klinischen Symptomen kann zur Diagnose die Polysomnographie herangezogen werden. In der Polysomnographie wird im Schlaf das EEG, die Augenbewegungen und die Muskelanspannung verwendet, um den Schlaf in seinen verschiedenen Schlafstadien zu beurteilen. Sie wird nach festen Kriterien beurteilt (Rechtschaffen und Kales, 1968) und teilt den Schlaf in drei grundsätzliche Stadien: Wachzustand, NonREM - und REM-Schlaf. Der NonREM-Schlaf wiederum kann je nach Tiefe des Schlafes in die Stadien 1, 2, 3, und 4 eingeteilt werden. Typisch für die Narkolepsie ist schon im Nachtschlaf ein frühes Auftre-

ten des Stadiums REM. Bei gesunden Probanden tritt REM erst nach 90 Minuten nach Einschlafen auf, bei Narkolepsiepatienten ist diese Zeit deutlich verkürzt. Dieser so genannte REM-Schlafbeginn („Sleep-onset REM“, SOREM) ist in der nächtlichen Polysomnographie ein wichtiger Hinweis auf eine mögliche Narkolepsie. Für die Diagnose entscheidend ist SOREM allerdings erst im Multiplen Schlaflatenztest.

1.1.5.2 Multipler Schlaflatenztest (MSLT)

Um Schläfrigkeit zu objektivieren, wurde u.a. der Multiple Schlaflatenztest (MSLT) entwickelt. Hier wird die physiologische Einschlaflatenz mit Hilfe von EEG, EOG und EMG des Kinns gemessen, und die auftretenden Schlafstadien werden bewertet (Carskadon et al., 1986).

Der MSLT besteht aus fünf Einzeluntersuchungen an einem Tag, zum Beispiel um 10:00, 12:00, 14:00, 16:00 und 18:00 Uhr, während derer der Patient in einem ruhigen und dunklen Raum in einem bequemen Sessel oder Bett liegend, polygraphisch untersucht wird. Er wird instruiert entspannt zu sein und sich nicht gegen den Schlaf zu wehren. Der Wach-/Schlafzustand des Patienten wird dabei nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales bewertet. Wenn der Patient nicht einschläft, wird der MSLT nach 20 Minuten beendet. Sollte der Patient einschlafen, werden 20 Minuten Schlaf ermöglicht, danach wird der Patient geweckt. Zwischen den Einzeluntersuchungen bleibt der Patient wach.

Im MSLT werden die Dauer des Schlafes, die erreichten NonREM Stadien und die Latenz bis zum Auftreten von REM-Schlaf für jeden Test ausgewertet. Tritt REM-Schlaf innerhalb von 15-20 Minuten nach Schlafanfang auf, so wird dies als REM-Schlafbeginn (sleep-onset-REM, SOREM) bezeichnet. Für die Diagnose einer Narkolepsie ist gefordert, dass bei einem MSLT zweimal SOREM festgestellt wird. Zudem wird eine mittlere Einschlafdauer über die 5 Tests unterhalb von 5 Minuten als pathologisch betrachtet, sie ist aber nicht spezifisch für die Narkolepsie.

Verkürzte Einschlaflatenzen sowie SOREM können sich aber auch nach nicht erholsamen, sowie medikamentös beeinflusstem Schlaf finden. Beispiele sind Patienten mit schwerer Schlafapnoe, bei schwerem Schlafentzug, nach Entzug

von MAO-Hemmern und im Alkoholdelir. Idealerweise wird der Patient in der Nacht vor dem MSLT polysomnographisch untersucht und so Schlafentzug oder pathologischer Nachtschlaf ausgeschlossen.

1.1.6 Differentialdiagnose

Die Diagnosestellung ist bei Patienten erschwert, die nur einzelne Symptome der Narkolepsie zeigen, wie z.B. Tagesmüdigkeit, die dem Vollbild der Erkrankung meist voraussieht. Als wichtigste Differentialdiagnose gilt die idiopathische Hypersomnie mit ungestörtem Nachtschlaf und Dauerschläfrigkeit (Bierbrauer et al., 2001). Diese zeigt jedoch keine Assoziation zum Leukozyten-Antigen (HLA) Typ DQB₁*0602 (Dahlitz et al., 1992). Als weiteres Unterscheidungsmerkmal dienen die kurzen, imperativen Einschlafattacken der Narkolepsie.

Das Leitsymptom Tagesmüdigkeit ist für sich genommen ein sehr unspezifisches Symptom, da es bei einer Vielzahl körperlicher und psychischer Störungen vorkommen kann. Es muss daher klinisch und gegebenenfalls im Schlaflabor weiter differenziert werden. Kataplexien müssen von Epilepsien oder Synkopen aller Art abgegrenzt werden (Bierbrauer et al., 2001).

1.2 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

1.2.1 Historischer Rückblick und Definition

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM-Sleep behavior disorder, RBD; Schenck, 1986) ist eine REM-Schlaf-Parasomnie. Der REM-Schlaf zeichnet sich unter anderem durch eine Atonie der Skelettmuskulatur aus, was verhindert, dass Träume ausagiert werden. Bei der RBD besteht pathophysiologisch ein Verlust dieser Atonie. Daher zeichnet sich die RBD durch teils bizarre Körperbewegungen während des REM-Schlafes aus, für die die Patienten amnestisch sind. Von den Patienten werden allerdings teils beängstigende, teils gewaltsame Träume berichtet.

1.2.2 Epidemiologie

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung betrifft vorwiegend Männer (Verhältnis männlich : weiblich 10 : 1). Das Durchschnittsalter ist ca. 60 Jahre, nur selten sind Jüngere betroffen (Schenck et al., 1990). Es besteht eine Korrelation zwischen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und neurodegenerativen Erkrankungen (Noachtar et al., 2000). Bei 38% von 29 älteren Männern trat im Mittel 8 Jahre nach Diagnosestellung der idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine Parkinson-Erkrankung auf (Schenck et al., 1996). In einer weiteren Studie wurden bei 44% der Patienten weniger als 1 Jahr nach ersten klinischen Symptomen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung Symptome einer Multisystematrophie gefunden (Plazzi et al., 1997).

1.2.3 Klinische Symptome

Die Symptomatik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigt sich im REM-Schlaf. Die Patienten schlagen typischerweise um sich, fallen aus dem Bett, laufen und kriechen ungezielt umher, schreien oder fluchen (Noachtar et al., 2000). Während dieses Zustandes, der oft nur wenige Sekunden bis zu einer Minute dauert, wachen die Patienten typischerweise nicht auf. Werden die Betroffenen während der Ereignisse aufgeweckt, so berichten sie häufig von aggressiven, Furcht einflößenden Träumen (Schenck et al. 1996). Nicht selten nehmen die heftigen Körperbewegungen solche Ausmaße an, dass es zu Eigen- oder Fremdverletzungen kommt. Die Angehörigen bzw. Bettpartner, die wiederholt durch die unwillkürlichen Bewegungen gestoßen oder sogar verletzt wurden, drängen daher typischerweise eher auf einen Arztbesuch als die Betroffenen selbst, die für die Episoden amnestisch sind.

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose ergibt sich zum einen aus der Anamnese, zum anderen wird sie durch polygraphische Ableitungen erhärtet. Während des REM-Schlafes kann polysomnographisch der Verlust der üblichen REM-Atonie nachgewiesen wer-

den. Im EMG zeigen sich sowohl kurze Muskelzuckungen als auch die Korrelate von komplexeren Bewegungen (Noachtar et al., 2000).

Die Minimalkriterien für die Diagnose REM-Schlaf-Verhaltensstörung werden von der International Classification of Sleep Disorders folgendermaßen definiert: Notwendige Bedingung sind Bewegungen der Gliedmaßen oder des ganzen Körpers während des Stadiums REM, zusammen mit dem Auftreten von wenigstens einem der folgenden Kriterien:

- potentiell schädliches Schlafverhalten;
- Träume, die während des Schlafens ausgelebt werden;
- eine die Schlafkontinuität unterbrechende Verhaltensweise.

Differentialdiagnostisch müssen epileptische Anfälle, nächtliche Verwirrheitszustände, L-Dopa-Überdosierung von Parkinson Patienten sowie somnambule Parasomnien von der REM-Schlaf-Verhaltensstörung abgegrenzt werden. Entscheidend ist die fehlende Muskelatonie während des REM-Schlafes bei der RBD. Dieser Befund grenzt die RBD von den genannten Differentialdiagnosen ab (Noachtar et al., 2000).

1.2.5 Pathophysiologie

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass bilaterale Läsionen in der Umgebung des Locus coeruleus im Tegmentum REM-Schlaf ohne Atonie zur Folge haben (Hendricks et al., 1982). Bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, konnte mittels 123 -IPT SPECT eine gegenüber Gesunden signifikante Verminderung striataler Dopamintransporter festgestellt werden (Eisensehr et al., 2001). Dies zeigt einerseits einen möglichen pathophysiologischen Mechanismus der idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung auf, zum anderen ergibt sich eine mögliche Verbindung mit der Parkinson-Erkrankung, da die Verminderung striataler Dopamintransporter typisch für die

Parkinson-Erkrankung ist. Von idiopathischer RBD spricht man, wenn keine Ursache nachzuweisen ist und keine weitere neurologische Symptomatik vorliegt.

Der REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann auch mit einer Reihe anderer Symptome assoziiert sein, wie zum Beispiel Multisystematrophie, Lewy-Körper-Erkrankung, Hirnstammläsionen oder sie kann medikamentös induziert sein, zum Beispiel durch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Selegilin, Alkohol oder andere im weiteren Sinne psychische Stimulantien (Westermeyer, 1997).

1.3 Cyclic Alternating Pattern

Der Schlaf wird konventioneller Weise nach den polygraphischen Kriterien (Rechtschaffen und Kales, 1968) in die Stadien Wach, NonREM-Schlaf und REM-Schlaf unterteilt, wobei der NonREM-Schlaf nach seiner Tiefe nochmals von Stadium 1 bis 4 unterteilt wird. Die Schlafstadien unterscheiden sich durch die Frequenz und Amplitude der EEG-Aktivität, die Augenbewegungen (EOG) und Muskelspannung des Kinns (EMG). Der Schlaf wird willkürlich und kontinuierlich in 30 Sekunden dauernde Epochen unterteilt, welchen dann jeweils ein Schlafstadium zugeteilt wird. Die willkürliche Einteilung mit festem Zeitintervall bedeutet aber auch, dass in jeder 30 Sekunden Epoche nicht monoton eine Frequenz mit einer festen Amplitude zu sehen ist. Die vorherrschende EEG-Aktivität kann sich während der Epoche verändern oder durch kurze, periodische EEG Aktivitäten unterbrochen werden, den zyklisch alternierenden Mustern (Cyclic Alternating Pattern, CAP).

1.3.1 Definition

Das zyklisch alternierende Muster (CAP) des menschlichen Schlafes wird definiert als physiologische, periodische EEG Aktivitäten vor allem im NonREM-Schlaf, die durch sich wiederholende, spontane Spannungserhöhungen charakterisiert sind und jeweils eine Dauer von zwei bis 60 Sekunden aufweisen (Terzano et al., 2001).

Jede CAP-Sequenz setzt sich aus einer Phase A und Phase B zusammen (Abb. 1). Die Phase A ist durch K-Komplexe, Vertexwellen, Arousals, intermittierende Alpha-Aktivität, polyphasische Wellen bzw. langsame Delta-Wellen ausgezeichnet, die unabhängig von den konventionellen Schlafstadien auftreten. Die folgende Phase B entspricht der konventionellen, stadienabhängigen NonREM-Aktivität. Die minimale Dauer einer CAP-Phase ist 2 Sekunden. Der prozentuale Anteil der gemessenen CAP-Zeit bezogen auf die gesamte NonREM-Zeit wird als CAP-Rate bezeichnet. Die Abwesenheit von CAP länger als 60 Sekunden wird als Non-CAP bezeichnet. CAP können während den Stadien 1, 2, 3, und 4 nach Rechtschaffen und Kales (1968) auftreten und reflektieren jeweils EEG Aktivitätswechsel und damit vermutlich einen instabilen Schlafzustand.

Bezogen auf die Qualität und Quantität der vorherrschenden Rhythmen kann die Phase A in drei Subtypen unterteilt werden:

- Subtype A1: A Phase mit synchronisiertem EEG-Muster, assoziiert mit mäßigen polygraphischen Variationen.
- Subtype A2: A Phase mit desynchronisiertem EEG-Mustern, vorausgehend oder gemischt mit langsamen Wellen hoher Spannung und verknüpft mit einer moderaten Erhöhung des Muskeltonus und/oder der Atem- und Herzfrequenz.
- Subtype A3: gesamte A Phase mit desynchronisiertem EEG Muster, oder zumindest 2/3 davon verbunden mit einer außergewöhnlichen Erhöhung des Muskeltonus und/oder der Atem- und Herzfrequenz.

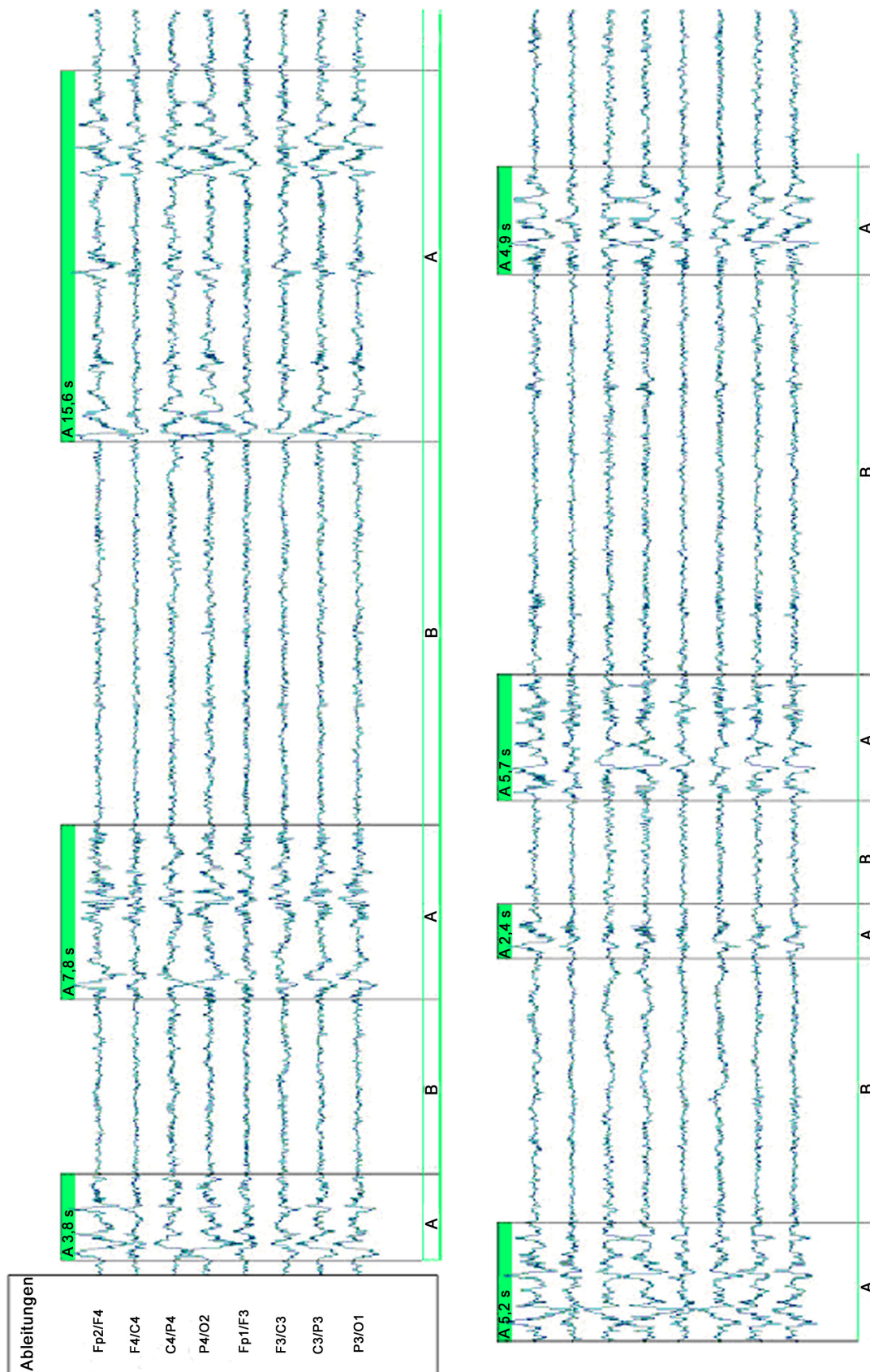


Abb. 1: 60 s langer Ausschnitt eines nach den CAP-Kriterien ausgewerteten Polysomnograms (Terzano et al., 2001). Es können zwei oder mehrere CAP-Sequenzen aufeinander folgen. Die grünen Balken markieren die A-Phasen (Diplich, 2004).

In einer CAP Sequenz können verschiedene A Phasen vorkommen. Phase A1 ist vor allem im Übergang vom Leicht- zum Tiefschlaf vorherrschend, ebenso im Tiefschlaf selbst (Stadium 3 und 4). Dagegen sind die Subtypen A2 und A3 hauptsächlich im Übergang zum Schlafstadium 2 und vor Beginn des REM-Schlafes zu sehen (Parrino et al., 1998).

Es hat sich gezeigt, dass die periodischen Fluktuationen der EEG-Aktivität, die durch in der CAP-Analyse reflektiert werden, ein physiologisches Phänomen des NonREM-Schlafes sind und dass eine Korrelation zwischen Lebensalter der Personen und der CAP-Rate vorliegt. Teenager und ältere Personen weisen eine leicht höhere CAP-Rate auf als Personen mittleren Alters (Parrino et al., 1998). Eine Erhöhung der CAP-Rate im EEG wird allgemein als Marker für eine Arousal-Instabilität angesehen (Parrino et al., 2001).

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden die Polysomnographien von Narkolepsie Patienten und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit Hilfe der CAP-Methode untersucht und die CAP-Rate im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ermittelt.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Ist die CAP-Rate bei Patienten mit Narkolepsie höher als bei gesunden Personen?
- Ist die CAP-Rate bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung höher als bei gesunden Personen?
- Kann man bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung ein CAP-Muster auch während des REM-Schlafes nachweisen?

Bei gesunden Probanden wurden CAP-Muster bisher nur im NonREM-Schlaf beschrieben. Daher wäre der Nachweis von CAP-Phasen im REM-Schlaf von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, neben der fehlenden Atonie im EMG, ein Hinweis auf NonREM-Komponenten im REM-Schlaf der Patienten.

3 Methodik

Die in dieser Studie verwendeten anonymisierten Polysomnographien stammen aus der klinischen Routine des interdisziplinären Schlaflabors des Klinikums Großhadern der Universität München.

3.1 Studienpopulation

Analysiert wurden die Daten nächtlicher Polysomnographien von 10 Patienten mit Narkolepsie und 8 Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Es handelt sich jeweils um Erstdiagnosen. Verglichen wurden sie mit Polysomnographien altersentsprechender und gleichgeschlechtlicher Kontrollpersonen. Das Durchschnittsalter der Narkolepsiepatienten lag bei 33,1 Jahren, das der entsprechenden Kontrollgruppe bei 35,8 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung betrug 69,4 Jahre und das der entsprechenden Kontrollgruppe 65,5 Jahre. Ein Überblick über die Studienpopulationen ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

3.2 Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die keine Demenz, keine Multisystematrophie oder andere neurodegenerativen Erkrankungen aufwiesen. Weiterhin durften keine anderen Ursachen für Schlafstörungen vorliegen, und in den letzten 3 Monaten durften keine ZNS-beeinflussenden Medikamente eingenommen worden sein. Kontrollpersonen wurden einbezogen, wenn sie in ihrer Vorgeschichte keine chronischen Krankheiten oder Schlafstörungen aufzeigten. Weiterhin durften sie in den letzten 3 Wochen vor Untersuchung im Schlaflabor keine ZNS-beeinflussenden Medikamente eingenommen haben.

3.3 Schlaflabor

Die nächtlichen Polysomnographien (PSG) wurden in einem schallgedämpften Raum unter standardisierten Laborbedingungen aufgezeichnet. Die Patienten wurden mit einer Infrarot-Videokamera gefilmt, was eine Beobachtung der Bewegungen auch bei optischer Dunkelheit ermöglicht.

Die PSG umfassten insgesamt 18-Kanäle, davon 14 Kanäle EEG mit nach dem 10–20 System platzierten Elektroden. Die Ableitungen C3-A2 oder C4-A1 wurden zur Bestimmung der Schlafstadien herangezogen (Rechtschaffen und Kales, 1968), während die CAP-Analyse auf den bipolaren Ableitungen (Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1 und Fp2-F4, F4-C4, C4-p4, P4-O2) beruht. Dies ist in Abb. 2 dargestellt.

Weiterhin wurde eine Elektrookulographie (EOG), ein Elektromyogramm (EMG) der Mm. Mentales und ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Die geplante Ableitzeit der PSG im Schlaflabor betrug durchschnittlich 510 Minuten, die reale Ableitzeit lag im Durchschnitt bei 500 Minuten.

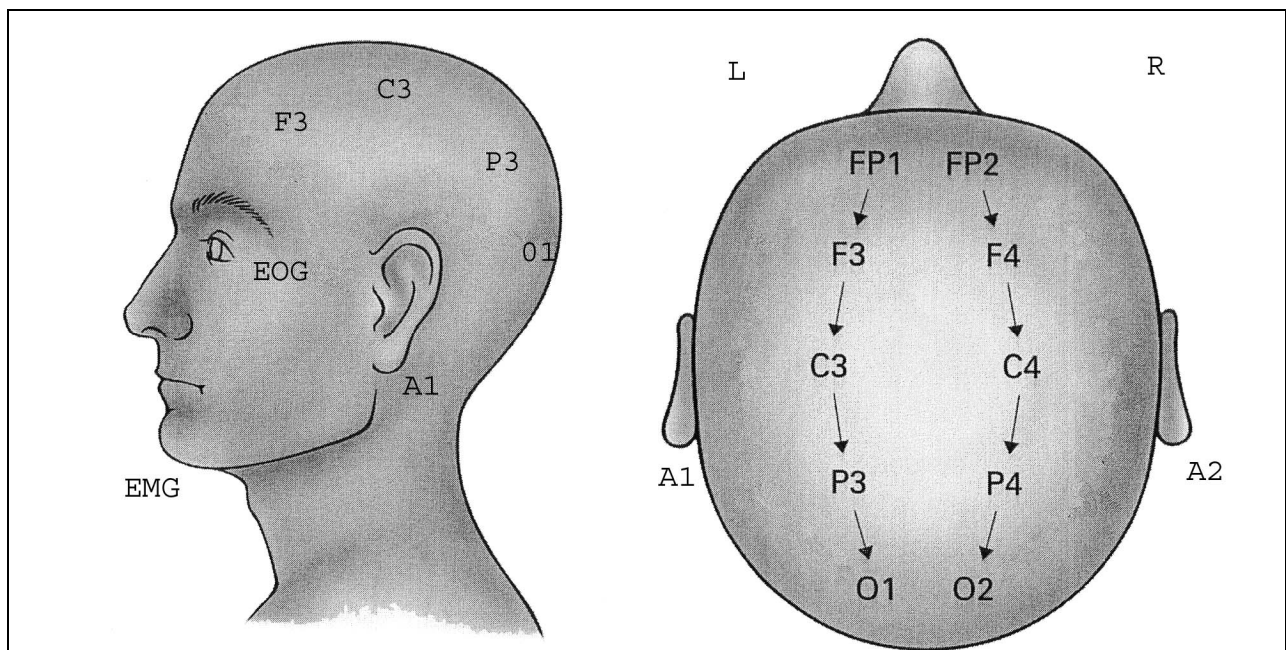


Abb. 2 Schema der EEG-Elektrodenpositionen und Benennung der Elektroden nach dem 10-20 System, EMG- sowie EOG-Elektroden. Neben den EEG-Ableitungspunkten, die für die Beurteilung der Makrostruktur des Schlafes nach Rechtschaffen und Kales notwendig sind (C3-A2 + C4-A1), werden hier zusätzlich die Ableitungspunkte für die CAP-Analyse dargestellt (Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1 und Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2) (Lüders, Noachtar, 1999).

Die nächtlichen Polysomnographien wurden visuell ausgewertet. Dazu wurden zum einen für die Makrostruktur die Kriterien zur Bestimmung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968) herangezogen, zum anderen für die Mikrostruktur die Kriterien zur Auswertung des Cyclic Alternating Pattern (CAP) von Terzano et al. (2001). Folgenden Daten wurden zur konventionellen Schlaf-Parameter Analyse (Makrostruktur) herangezogen:

- Einschlaf latenz: Dauer zwischen Löschen des Lichtes und erster Epoche Schlafstadium 1;
- Gesamte Schlafzeit: Zeit von Schlafbeginn bis zum Ende der letzten Schlafepoche, minus Zeit im Wachzustand;
- Wach Zeit, d.h. Zeit, die zwischen Schlafbeginn und Ende des Schlafes, im Wachzustand verbracht wurde;
- Absolute und relative Dauer der Schlafstadien 1, 2, 3, und 4, sowie des NonREM- und REM-Schlafes.

Die Analyse der Mikrostruktur der Schlafstruktur mittels CAP erfolgte visuell nach den Kriterien von Terzano (Terzano, 2000) und unter Einsatz eines eigens entwickelten Softwareprogramms mit Dokumentation der CAP-Parameter (Vesely, 1998). Die CAP-A-Rate wurde dabei nach den Richtlinien von Terzano (Terzano et al., 2001) markiert. Die zugehörige Phase B wurde vom Programm automatisch berechnet und gespeichert. Abb. 2 zeigt eine Abbildung des CAP-Analyzers.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- CAP-Zeit im NonREM-Schlaf und in den einzelnen Schlaf-Stadien;
- CAP-Rate im NonREM-Schlaf und in den einzelnen Schlaf-Stadien;
- Dauer und Anzahl der CAP-Sequenzen;
- Dauer und Anzahl der einzelnen A-Phasen (Unterteilt in Subtypen A1, A2, und A3);
- Dauer und Anzahl der B-Phasen.

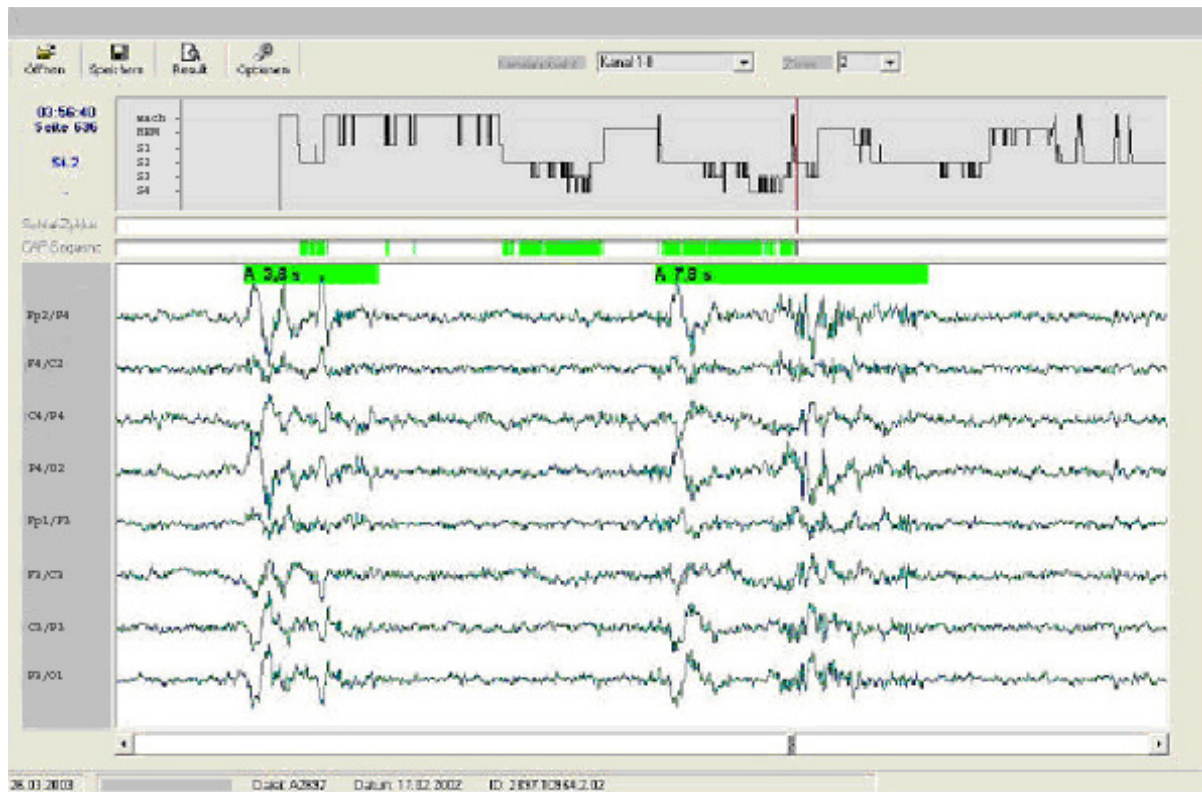


Abb. 3: Abbildung des CAP Analyzer (Vesely, 1998). Im oberen schmalen Balken wird das Schlafprofil (Hypnogramm) der gesamten Nacht gezeigt. Darunter wird ein 30 sec. Abschnitt einer Auswertung dargestellt mit der Markierung von 2 CAP-A-Phasen zum Zeitpunkt der roten Markierung im Schlafprofil (Diplich, 2004).

3.4 Datenpräsentation und Statistik

Die Daten wurden mit SPSS 13.0 für Windows ausgewertet und sind hier als Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes aufgeführt. Mit dem Kolmogorow-Smirnov Test wurde eine Testung auf Normalverteilung durchgeführt. Daten zwischen den 2 Studiengruppen wurden mit Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Ein p-Wert von <0.05 wurde als signifikant bezeichnet.

4 Ergebnisse

Die Makrostruktur des Schlafes der Patienten mit Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung wurde nach Rechtschaffen und Kales (1968) analysiert sowie die Mikrostruktur des Schlafes wurde nach den Definitionen von Terzano (Terzano et al., 2001) untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 3 bis 10 zusammengestellt.

4.1 Makrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie und einer Kontrollgruppe

Bei der Untersuchung der Makrostruktur des Schlafes nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) von Patienten mit Narkolepsie im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigten sich, wie in Tabelle 3 dargestellt, folgende signifikanten Unterschiede: bei Patienten mit Narkolepsie zeigt sich ein höherer prozentualer Anteil des Schlafstadiums 1 (Patienten mit Narkolepsie 12,40%, $\pm 7,60$; Kontrollgruppe 6,40%, $\pm 4,00$; $p=0,04$). Die übrigen Parameter waren nicht signifikant verschieden.

4.2 Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie und einer Kontrollgruppe

Hinsichtlich der Mikrostruktur des Schlafes von Patienten mit Narkolepsie (Tab. 4) zeigte sich eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate im NonREM-Schlaf von Patienten mit Narkolepsie im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Patienten mit Narkolepsie 53,8%, $\pm 7,3$; Kontrollgruppe 36,1%, $\pm 6,3$; $p<0,001$).

Die CAP-A Rate bei Patienten mit Narkolepsie war signifikant höher als die CAP-A Rate der Kontrollgruppe (Patienten mit Narkolepsie 33,6%, $\pm 7,7$; Kontrollgruppe 27,2%, $\pm 5,2$; $p=0,03$).

Die CAP-B Rate der Patienten mit Narkolepsie war signifikant niedriger als die CAP-B Rate der Kontrollgruppe (Patienten mit Narkolepsie 66,4%, $\pm 7,7$; Kon-

trollgruppe 72,8%, \pm 5,2; $p=0,03$). Innerhalb einer Gruppe war jeweils die CAP-A Rate niedriger als die CAP-B-Rate.

In den einzelnen Schlafstadien zeigte sich eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate in allen vier Schlafstadien im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Tab. 5). Die höchste CAP-Rate bei Patienten mit Narkolepsie fand sich im Schlafstadium 3, ebenso bei der Kontrollgruppe (Patienten mit Narkolepsie: 72,9%, \pm 22,9; Kontrollgruppe: 50,1 %, \pm 23,5; $p=0,03$). Die niedrigste CAP-Rate innerhalb der Schlafstadien fand sich bei beiden Gruppen in Schlafstadium 1 (Patienten mit Narkolepsie: 14,9%, \pm 12,1; Kontrollgruppe: 6,9%; n.s.).

Tabelle 6 zeigt die einzelnen A-Phasen innerhalb der CAP-A-Rate von Patienten mit Narkolepsie im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der A1-Phasen (Patienten mit Narkolepsie 62,8%, \pm 22,8; Kontrollgruppe 36,1%, \pm 18,3; $p=0,02$) und der A3-Phasen (Patienten mit Narkolepsie 45,5%, \pm 41,8; Kontrollgruppe 17,4%, \pm 14,3; $p=0,035$). Keine signifikante Erhöhung fand man in der Anzahl der A2-Phasen (Patienten mit Narkolepsie 31,3%, \pm 14,0; Kontrollgruppe 24,0%, \pm 11,9; n.s.).

4.3 Makrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer Kontrollgruppe

Tabelle 7 zeigt die Makrostruktur des Schlafes nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es zeigt sich bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikante Erniedrigung der REM-Zeit in Prozent (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung: 12,3, \pm 7,2; Kontrollgruppe: 32,6%, \pm 31,8, $p=0,027$). Hinsichtlich der Verteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales zeigen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede.

4.4 Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer Kontrollgruppe

Tabelle 8 zeigt die CAP-Rate bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die CAP-Rate war bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung: 59,9 %, \pm 12,4; Kontrollgruppe: 38,2%, \pm 8,3; $p=0,001$). Die CAP-A- Rate war bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung signifikant höher als bei der dazugehörigen Kontrollgruppe (Patienten mit REM-Schlaf- Verhaltensstörung: 36,0%, \pm 5,3; Kontrollgruppe: 25,5%, \pm 4,9; $p=0,003$). Die CAP-B-Rate der Patienten war signifikant erniedrigt im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung: 63,9 %, \pm 5,3; Kontrollgruppe: 74,46%, \pm 5,0; $p=0,003$). Innerhalb einer Gruppe war jeweils die CAP-A Rate niedriger als die CAP-B-Rate.

Im REM Schlaf konnten bei den Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und der Kontrollgruppe keine CAP-Sequenzen nachgewiesen werden.

Die CAP-Rate innerhalb des Schlafzyklus von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe findet man in Tabelle 9. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate in den Schlafstadien 1, 2 und 4. In Schlafstadium 3 konnte bei dieser Patientengruppe keine signifikante Erhöhung der CAP- Rate festgestellt werden (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung: 54,8%, \pm 44,3; Kontrollgruppe: 50,1%, \pm 30,7; n.s.).

Die höchste CAP-Rate innerhalb der Schlafstadien der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung fand sich im Schlafstadium 2, im Schlafzyklus der Kontrollgruppe im Schlafstadium 3 (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung S2: 64,45%, \pm 13,1; Kontrollgruppe S3: 50,1%, \pm 30,7). Die niedrigste CAP-Rate innerhalb der Schlafstadien der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung fand sich in Schlafstadium 4 (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung S4 15,80%, \pm 32,3), bei der Kontrollgruppe im Schlafstadium 1 (Kontrollgruppe 10,46%, \pm 30,5).

Tabelle 10 zeigt die einzelnen A-Phasen innerhalb der CAP-A-Rate von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der A3-Phasen bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung 58,3%, \pm 23,5; Kontrollgruppe 18,2%, \pm 13,3; $p=0,001$). Eine signifikante Veränderung der A1 und A2 Phasen zwischen beiden Gruppen wurde nicht gefunden.

Innerhalb der CAP-A-Rate überwogen bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung die A3-Phasen (A1: 37,5%, A2: 25,5%, A3: 58,3%). Den geringsten Anteil an der CAP-A-Rate hatten die A2-Phasen. Bei der Kontrollgruppe hatte den größten Anteil an der CAP-A-Rate die A-Phase A1, den geringsten Anteil die A3-Phase (A1: 59,8%; A2: 17,0%; A3: 18,2%).

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Mikrostruktur des Schlafes von Patienten mit Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung untersucht, wobei sich bei beiden Patientengruppen eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate im NonREM-Schlaf im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Schlafgesunder zeigte.

5.1 Diskussion über die Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mikrostruktur des Schlafes von Narkolepsie-Patienten analysiert. Bisherige Untersuchungen des Schlafes bei Narkolepsie-Patienten haben eine fragmentierte Verteilung des Schlafes über den 24-Rhythmus gezeigt, ohne dass notwendigerweise die gesamte Schlafzeit verlängert ist (Bierbrauer et al., 2000). Wegen unauffälliger Gesamtschlafzeiten bei Schlafentzugsexperimenten von Patienten mit Narkolepsie kam man zum Schluss, dass kein Hinweis auf eine Störung des NonREM-Schlafes vorliege (Tafti und Besset, 1992). Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Analyse der Schlafstruktur mittels Cyclic Alternating Pattern zeigte dagegen als Ergebnis eine signifikant erhöhte CAP-Rate im NonREM-Schlaf der Patienten. Eine erhöhte CAP-Rate spiegelt einen instabilen Schlafzustand wieder und kann Hinweise auf einen gestörten Schlaf geben (Terzano et al., 2000). Des Weiteren besteht eine Korrelation zwischen dem Auftreten der Phase A des CAP-Zyklus und dem Auftreten von Weck- und Aktivierungsreaktionen im Schlaf-EEG. Dagegen wurde in der Phase B eines CAP-Zyklus eine hemmende Wirkung dieser Phänomene beobachtet (Terzano et al., 1988). Eine Erhöhung der CAP-Rate geht mit vermehrten Aktivierungsreaktionen einher, was einen instabilen Schlafzustand anzeigt. Dagegen kennzeichnen das Fehlen von CAP oder die Non-CAP-Phasen einen stabileren Zustand (Terzano et al., 1992).

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Messungen der CAP-Rate eine signifikante Erhöhung der CAP-A-Rate und eine signifikante Erniedrigung der CAP-B-Rate. Das bedeutet, dass bei den hier vorliegenden Daten der Narkolepsie-Patienten

der aktivierende Charakter der CAP-A-Phase überwiegt, mit der Folge häufiger Aktivierungsreaktionen und Instabilität des Schlafes, während die "hemmende" CAP-B-Rate in den Messungen erniedrigt ist. Dies weist insgesamt auf einen instabilen Schlafzustand der Patienten mit Narkolepsie hin.

Die erhöhte CAP-Rate der Narkolepsie-Patienten ist auch ein Hinweis auf die schon bekannte Fragmentierung des Schlafes von Patienten mit Narkolepsie (Bierbrauer et al., 2000). Der Nachweis einer Schlaffragmentierung mit Hilfe der CAP-Analyse konnte erstmals bei Epilepsie-Patienten geführt werden (Terzano et al., 1989). Nächtliche Anfälle bei Patienten mit generalisierten Epilepsien treten hauptsächlich während der Phase A eines CAP-Zyklus auf (Terzano et al., 1989). Die in den vorliegenden Messungen signifikant erhöhte CAP-A-Rate gibt ebenfalls bei den Patienten mit Narkolepsie Hinweise auf eine Defragmentierung und Unterbrechung des Schlafzyklus.

Es wird in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass die CAP-A-Rate der Mikrostruktur des Schlafes von Patienten mit Narkolepsie signifikant erhöht ist. Es wurde neben der CAP-A-Phase auch die einzelnen A-Subtypen A1, A2 und A3 gemessen und es zeigte sich, dass der Anteil an A1 und A3 Phase jeweils signifikant erhöht war.

In Studien bei Schlafgesunden stellt sich dar, dass der Subtyp CAP-A1 vornehmlich im absteigenden Ast des Schlafzyklus und im Tiefschlaf auftritt. (Parrino et al. 1998; Terzano et al., 2000; Parrino et al., 2001). Den A2 und A3 Phasen dagegen wird eine aktivierende Reaktion zum REM-Schlaf hin zugeschrieben. Dieser Vorgang wurde mit dem so genannten „REM-on Drive“ hypothetisiert. Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten der A2 und A3 Phase und einer aktivierenden Reaktion durch „REM-on-Neurone“, Neurone, die unmittelbar vor und während des REM-Schlafes aktiv sind und zum REM-Schlaf hinleiten (Parrino et al., 2001). Bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppe mit Narkolepsie könnte das vermehrte Auftreten von A3-Phasen im Zusammenhang mit der verkürzten REM-Schlaf Latenz stehen, den diese Patienten als Charakteristikum des Schlafes bei Narkolepsie aufweisen.

Bei Patienten mit schwerer Enzephalopathie, wie Lennox-Gastaut Syndrom oder Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, stellte man eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest (Eisensehr et al., 2001; Terzano et al., 1981). Es wird vermutet, dass die CAP-Rate bei diesen Syndromen ein möglicher Indikator für eine Enzephalopathie ist (Eisensehr et al., 2001).

Die CAP-Rate reflektiert ein pathologisches Geschehen. Eine erhöhte CAP-Rate kann als ein möglicher Parameter für einen funktionellen Hirnschaden angesehen werden (Parrino et al., 2000). Bei Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom fand sich während des Schlafes eine signifikant erhöhte CAP-Rate, die sich unter der Therapie mit CPAP wieder erniedrigte (Parrino et al., 2000). Bisherige bildgebende Untersuchungen bei Patienten mit Narkolepsie mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET, De Recondo et al., 1992, Rinne et al., 1996, 2004), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT, Aldrich et al., 1992; Hublin et al., 1994; Kish et al., 1992) und Kernspintomographie (Frey et al., 1997) zeigten aber keine Hinweise auf ein pathologisches Geschehen bei diesen Patienten.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Hypothese, die CAP-Diagnostik als mögliche diagnostische Hilfe zur Lokalisation einer möglichen Störung zu verwenden. Es wird vermutet, dass einige Basiselemente die zur Einteilung des Cyclic Alternating Pattern verwendet werden, wie Delta Wellen und K-Komplexe, im thalamo-corticalen System generiert werden (Steriade, 2000). Bei Patienten mit Erkrankungen, bei denen eine Störung in diesem System vermutet wird, wie bei Lennox-Gastaut-Syndrom und generalisierten Epilepsien wurde ein enger Zusammenhang gefunden zwischen dem Auftreten von Spikes und einer erhöhten CAP-Rate (Terzano et al., 1989, 1991; Gigli et al., 1992; Eisensehr et al. 2001). Bei der benignen fokalen Epilepsie des Kindesalters, einem fokalen Epilepsiesyndrom, fand man dagegen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anfällen bzw. epilepsietypischen EEG Veränderungen und den Cyclic Alternating Pattern (Terzano et al., 1991).

Diese Informationen könnten weitere Hinweise auf ein mögliches pathologisches Geschehen im Bereich des thalamo-corticalen Systems bei den vorliegenden

Patientengruppen geben und den Grundstein für weiterführende Untersuchungen legen.

Man kann also zusammenfassen, dass die signifikant erhöhte CAP-Rate bei Narkolepsie-Patienten auf Folgendes hinweist:

- einen instabilen und fragmentierten Schlaf;
- eine gestörte Schlafstruktur;
- eine mögliche thalamokortikale Funktionsstörung.

5.2 Diskussion über die Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Schlafstruktur der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung mittels Cyclic Alternating Pattern analysiert. Es wurde eine signifikant erhöhte CAP-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Schlafgesunder gemessen.

In bisherigen Untersuchungen der Schlafstruktur der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung mittels der Polysomnographie nach Rechtschaffen und Kales wurde im Schlaf-EEG als hauptsächliches Merkmal eine fehlende Atonie im EMG während des REM-Schlafes beobachtet, wodurch die RBD definiert ist (Schenck et al., 1996).

Die in der hier vorliegenden Arbeit angestellten Untersuchungen der Schlafstruktur ergaben aber zusätzlich eine signifikant erhöhte CAP-A-Rate sowie eine signifikant erniedrigte CAP-B-Rate im Schlaf der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Bei dieser Patientengruppe überwiegen demnach die CAP-A-Phasen mit ihrem aktivierenden Charakter, was sich auch in häufigeren Aktivierungsreaktionen und einer Instabilität des Schlafes ausdrückt. Die CAP-B-Phase, der eine hemmende Wirkung auf diese Weckreaktionen zugeschrieben wird, ist signifikant erniedrigt, was weiterhin eine Instabilität des Schlafes der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung bewirkt.

Außerdem konnte eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate nur in den Schlafstadien S1 und S2 gezeigt werden. In den Tiefschlafphasen S3 und S4 konnte keine signifikant erhöhte CAP-Rate gemessen werden. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung ein instabiler Schlafzustand hauptsächlich im aufsteigenden Ast des Schlafes und kurz vor dem REM-Schlaf vorherrscht.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit neben der CAP-A - und B-Rate auch die A-Subtypen A1, A2 und A3 bei den Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung gemessen. Es wurde dabei eine signifikante Erhöhung der A3-Phase festgestellt, die hauptsächlich im aufsteigenden Ast des Schlafes im Schlafstadium S1 und S2 und kurz vor dem REM-Schlaf auftritt. Wie in der Diskussion zur Narkolepsie (Kap. 5.1) bereits erörtert, wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der A3-Phasen und dem Beginn des REM-Schlafes vermutet. In Verbindung mit diesen Theorien erhärten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der desynchronen, aktivierenden Phase A3 und dem darauf folgenden instabilen REM-Schlaf bestehen könnte.

Der REM-Schlaf selbst wurde ebenfalls in der vorliegenden Arbeit auf das Auftreten von Cyclic Alternating Pattern untersucht. Dabei zeigte sich allerdings, dass im REM-Schlaf der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung keine Sequenzen auftreten, die nach den Regeln der CAP bewertet und eingeteilt werden könnten. Der REM-Schlaf ist hauptsächlich durch desynchrone Muster geprägt, die sich durch schnelle Frequenzen mit niedriger Amplitude auszeichnen. Diese Muster sind durch Intervalle getrennt, die eine Dauer von 3-4 Minuten aufweisen. Dadurch fallen diese Muster nicht in die Definition der Cyclic Alternating Pattern und können nicht als solche gewertet werden. Somit finden sich im REM-Schlaf der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung neben der fehlenden Atonie im EMG keine NonREM-Anteile im EEG.

Im Abschnitt 5.1 wurde bereits beschrieben, dass die CAP-Rate bei Enzephalopathie bzw. Hirnfunktionsstörung erhöht ist. Bisherige Untersuchungen bei Pati-

enten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigten, dass eine Assoziation dieser Erkrankung mit der Parkinson-Erkrankung besteht. So wurde bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine signifikante Verminderung striataler Dopamintransporter nachgewiesen (Eisensehr, 2000). Im Gegenzug konnte bei den meisten Patienten mit Multisystematrophie eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung festgestellt werden (Plazzi et al., 1997). Das meist hohe Alter der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und die Assoziation mit anderen degenerativen Erkrankungen spricht für eine degenerative Ursache für diese Erkrankung (Eisensehr et al., 2000).

CAP-Analysen des Schlafes von RBD- und Parkinson-Patienten und Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie der Vergleich der Ergebnisse können in Zukunft wichtige Hinweise auf die Pathophysiologie der Erkrankungen und des Schlafs geben.

Über die Mikrostruktur des Schlafes der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung lässt sich zusammenfassen, dass

- die in der vorliegenden Arbeit gemessene signifikant erhöhte CAP-Rate bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Allgemeinen und speziell die erhöhte Anzahl der A3-Phasen weitere Hinweise auf einen instabilen Schlaf und mögliche Hirnfunktionsstörung geben;
- von CAP-Untersuchungen bei Patienten mit Parkinson Erkrankung und Multisystematrophie weitere aufschlussreiche Hinweise erwartet werden können.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Makro- und Mikrostruktur des Schlafes bei Narkolepsie-Patienten und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung untersucht. Die Mikrostruktur wurde mit der Methode des Zyklischen Alternierenden Musters (Cyclic Alternating Pattern, CAP) analysiert. Bei den zwei Patientengruppen wurde die CAP-Rate, der prozentuale Anteil der Cyclic Alternating Pattern an der gesamten NonREM Zeit, gemessen und jeweils mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen.

Bei den Patienten mit Narkolepsie fand man bisher in der Makrostruktur des NonREM-Schlafes außer der verkürzten REM-Schlaf Latenz und einem fragmentierten Schlaf keine Auffälligkeiten. Die Mikrostruktur des NonREM-Schlafes dieser Patienten zeigte dagegen eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, was auf eine Instabilität des NonREM Schlafes hinweist.

Die Makrostruktur des Schlafes von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigt die definierende, fehlende Atonie im REM-Schlaf, im NonREM-Schlaf aber sonst keine weiteren spezifischen Merkmale. Bei der Untersuchung der Mikrostruktur des NonREM-Schlafes dieser Patienten zeigte sich wie bei den untersuchten Narkolepsie-Patienten eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Die in der vorliegenden Arbeit bei beiden Patientengruppen gemessene signifikant erhöhte CAP-Rate gibt Hinweise auf einen instabilen und fragmentierten Schlaf dieser Patienten.

Eine CAP-A-Phase kann in die weiteren Subtypen A1-A3 unterteilt werden. Bei Patienten mit Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigte sich im NonREM-Schlaf eine signifikante Erhöhung der Phase A3, die hauptsächlich aus desynchronen Anteilen besteht und kurz vor dem REM-Schlaf auftritt. Dies kann ein pathophysiologisches Korrelat des gestörten REM-Schlafes dieser Patienten sein.

Das zyklisch alternierende Muster wird bisher nur für den NonREM-Schlaf beschrieben. Auch in dieser Arbeit konnten die Kriterien der Cap-Analyse nicht sinnvoll auf den REM-Schlaf angewendet werden.

Eine signifikante Erhöhung der CAP-Rate wurde bisher bei Patienten festgestellt, deren Erkrankung mit einer Enzephalopathie einherging, darunter das Lennox-Gastaut-Syndrom und der Creutzfeld-Jakob-Krankheit. Bei den beiden Patientengruppen dieser Arbeit ergeben sich daher mögliche Hinweise auf eine Enzephalopathie.

Einige Basiselemente der Cyclic Alternating Pattern, wie Delta Wellen und K-Komplexe, werden im thalamokortikalen System generiert. Bei Erkrankungen mit einer Störung in diesem System wurde ebenfalls eine Erhöhung der CAP-Rate gefunden. Die in der vorliegenden Arbeit gemessene signifikant erhöhte CAP-Rate bei beiden Patientengruppen liefert hier mögliche Hinweise auf die Lokalisation der Störung. Dies sollte in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht werden.

Insgesamt geben die Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung Hinweise auf die Instabilität des Schlafes und bieten Anhaltspunkte, dass die CAP-Analyse mögliche Hirnfunktionsstörungen bei diesen Patienten reflektiert.

7 Abkürzungsverzeichnis

A1, A2, A3	CAP-Sequenz-Phasen
CAP	Cyclic Alternating Pattern
EDS	Exzessive Müdigkeit während des Tages (Excessive Daytime Sleepiness)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
MSLT	Multipler Schlaflatenztest (Multiple Sleep Latency Test)
n.s.	nicht signifikant
PSG	Polysomnographie
RBD	REM Sleep Behavior Disorder (REM-Schlaf-Verhaltensstörung)
REM	Rapid Eye Movement (Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen)
RLS	Restless Legs Syndrom
S1, S2, S3, S4	NonREM Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)
TST	Total Sleep Time

8 Literaturverzeichnis

1. Aldrich M.S. et al. (1992). Dopamine-receptor autoradiography of human narcoleptic brain. *Neurology* 42: 410-415.
2. Bierbauer J. et al. (2000). Narkolepsie. *Nervenarzt* 71: 807-812.
3. Broughton R., Mullington J. (1994). Chronobiological aspects of narcolepsy. *Sleep* 17 (Suppl 8): 35-44.
4. Broughton R. et al. (1988). Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70: 473-481.
5. Carskadon M.A. et al. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9: 519-524.
6. Dalal M.A. et al. (2002). Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients. *Neurology* 56: 1749-1751. Erratum in: *Neurology* 58: 334.
7. Eisensehr I. et al. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123: 1155-1160.
8. Eisensehr I. et al. (2001). Sleep in Lennox-Gastaut syndrome: the role of the cyclic alternating pattern (CAP) in the gate control of clinical seizures and generalized polyspikes. *Epilepsy Res* 46: 241-250.
9. Dahlitz M.P., Vaughan R.P. (1992). The sleep paralysis - excessive daytime sleepiness syndrome. *J Sleep Res* 1: 52.
10. Diplich S. (2004). Cyclic Alternating Pattern (CAP) in der Diagnostik der Primären Insomnie. Universitätsbibliothek der TU München. 30-48.
11. Frey J.L., Heiserman J.E. (1997). Absence of pontine lesions in narcolepsy. *Neurology* 48:1097-1099.
12. Gelineau J.E. (1880). De la narcolepsie. *Gaz Hop* 53: 626-628.
13. Gigli G.L. et al. (1992). Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 33: 799-804.
14. Guilleminault C. (1994). Primary Disorders of Daytime Somnolence. Narcolepsy Syndrom. Edited by Goetz CG, WB Saunders Company. Textbook of clinical neurology: 549-599.

15. Guilleminault C. (1986). Narcolepsy. *Sleep* 9: 99-101.
16. Guilleminault C. (1974). Pathologies of excessive sleep. *Spectrum* 1: 345-390.
17. Guilleminault C. et al. (1998). Investigations into the neurologic basis of narcolepsy. *Neurology* 50: 8-15.
18. Hendricks J.C. et al. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res* 239: 81-105.
19. Hublin C. et al. (1994). The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 35: 709-716.
20. Hublin C. et al. (1994). Dopamine D2-receptors in human narcolepsy: a SPECT study with 123I-IBZM. *Acta Neurol Scand.* 90:186-189.
21. International classification of sleep disorders (1997). Diagnostic and coding manual, Rochester, Minnesota: American Sleep Disorder Association.
22. Kish S.J. et al. (1992). Brain neurotransmitter changes in human narcolepsy. *Neurology* 42: 229-234.
23. Lin L. et al. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365-376.
24. Lüders H.O., Noachtar S. (1999). Atlas and classification of Electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders. 2-6.
25. Moscovitch A.P. et al. (1993). The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 43:55-60.
26. Nishino S.A. et al. (1993). Desmethyl metabolites of serotonergic uptake inhibitors are more potent for suppressing canine cataplexy than their parent compounds. *Sleep* 16: 706-712.
27. Neely S.R. et al. (1987). HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 37: 1858-1860.
28. Noachtar S., Eisensehr I. (2000). Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung. *Nervenarzt* 71: 802-806.
29. Overeem S. et al. (2001). Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 18: 78-105.
30. Parrino L. et al. (1998). Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107: 439-450.

31. Parrino L. et al. (2000). Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 54: 1633-1640.
32. Parrino L. et al. (2001). Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res* 44: 7-18.
33. Parrino L. et al. (2001). Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep* 24: 881-885.
34. Passouant P., Billard M. (1976). The evolution of narcolepsy with age. *Narcolepsy Spectrum*: 179-196.
35. Piper D.C. et al. (2000). The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 12: 726-730.
36. Plazzi G., Corsini et al. (1997). REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 48: 1094-1097.
37. Rechtschaffen A., Kales A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human sleep. Washington DC: NIH. National Institutes of Health publications no. 204.
38. Rinne J.O. et al. (2004). Unchanged striatal dopamine transporter availability in narcolepsy a PET study with [11C]-CFT. *Acta Neurol Scand* 109: 52-55.
39. Rinne J.O. et al. (1996). Striatal dopamine D1 receptors in narcolepsy: a PET study with [11C] NNC 756. *J Sleep Res* 5: 262-264.
40. Rogers A.E. et al. (1997). HLA DR15 (DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology* 48: 1550-1556.
41. Roth B. (1980). Narcolepsy and hypersomnia. Revised and edited by R. Broughton. Basel, Karger. 38-45.
42. Schenck C. et al. (1986). Chronic behavioural disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 25: 293-308.
43. Schenck C.H., Mahowald M.W. (1990). Polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM-sleep behavior disorder: sustained clonazepam efficacy in 89,5 % of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 57: 10-24.
44. Schenck C.H., Mahowald M.W. (1996a). REM sleep parasomnias. *Neurol Clin* 14: 697-720.

45. Schenck C.H. et al. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46: 388-393. Erratum in *Neurology* 46:1787.
46. Steriade M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101: 243-276.
47. Tafti M.R., Besset A.B. (1992). Sleep deprivation in narcoleptic subjects: effect on sleep stages and EEG power density. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83: 339-349.
48. Terzano M.G. et al. (1981). The significance of cyclic EEG changes in Creutzfeldt-Jakob disease: prognostic value of their course in 9 patients. *Ital J Neurol Sci* Aug 2: 243-254.
49. Terzano M.G. et al. (1989). Modulation of generalized spike-and wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 30: 772-781.
50. Terzano M.G. et al. (1991). Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res* 10: 166-173.
51. Terzano M.G. et al. (1991). Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 32: 616-628.
52. Terzano M.G. et al. (2001). Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2: 537-553.
53. Terzano M.G., Parrino L. (2000). Origin and Significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 4: 101-123.
54. Terzano M.G., Parrino L. (1993). Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiol Behav* 54: 807-813. Review. Erratum in: *Physiol Behav* 55: 199.
55. Terzano M.G. et al. (1992). Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 33: 317-326.
56. Terzano M.G. et al. (1988). Variations of cyclic alternating pattern rate and homeostasis of sleep: a controlled study on the effects of white

noise and Zolpidem. Pharmacology Biochemistry and Behaviour 29: 827 – 829.

57. Vesely Z. (1998). CAP-Analyzer Programm.
58. Westermeyer J. (1997). Alcohol and other drug abuse and sleep disorder. JAMA 258: 323.
59. Westphal C. (1877). Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. Arch Psychiat Nervenkr 7: 631-635.

9 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. S. Noachtar bedanke ich mich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, der Hilfsbereitschaft sowie für die großzügige Unterstützung. Ebenso bedanke ich mich sehr bei Herrn Dr. J. Rémi für die Mitbetreuung und Hilfestellung bei dieser Arbeit. Für die Einführung in die CAP-Diagnostik bedanke ich mich bei Frau Dr. I. Eisensehr. Weiterhin bin ich allen Mitarbeitern des Schlaflabors des Klinikums Großhadern sehr dankbar für Ihre Bereitschaft diese Arbeit zu unterstützen, ebenso gilt dies für Herrn Z. Vesely. Ich bedanke mich sehr bei Frau M. Ritzl für Ihre langjährige Hilfestellung. Für Ihre Unterstützung bei der grafischen Gestaltung und Ihrer Motivation bin ich Frau Dr. B. Lambiasi sehr zu Dank verpflichtet. Meine besondere Dankbarkeit gilt meinen Eltern und meinem Bruder für den immerwährenden Rückhalt und die Begleitung bei dieser Arbeit, sowie der unermüdlichen Hilfe bei den Korrekturarbeiten.

10 Tabellen

	Narkolepsie-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Anzahl n	10	10
Alter \pm SD in Jahren	33,1 \pm 15,8	35,8 \pm 16,2
Geschlecht (n)	♀ (7), ♂ (3)	♀ (7), ♂ (3)
Indikation für initiales PSG (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Tagesmüdigkeit mit imperativem Schlafdrang (10) • Nächtliche Durchschlafstörungen (4) • Kataplexie (8) • Hypnagoge Halluzinationen (3) • Schlafparalytische Ereignisse (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • RLS (mild) (1) • Tagesmüdigkeit (1) • Schnarchen (3) • Gesunde Kontrollpersonen (5)
Regelmäßige Vor- medikamente (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel, Simvastatin, Acarbose (1) • Metoprolol (1) • Voltaren, Omeprazol (1) • Keine (7) 	<ul style="list-style-type: none"> • β-Blocker (1) • Ramipiril, Acarbose (1) • Ohne (8)

Tabelle 1 : Übersicht über die Studienpopulationen der Narkolepsie-Patienten und einer schlafgesunden Kontrollgruppe.

	RBD-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Anzahl n	8	8
Alter \pm SD in Jahren	69,4 \pm 7,7	65,5 \pm 7,6
Geschlecht (n)	♀ (1), ♂ (7)	♀ (1), ♂ (7)
Indikation für initiales PSG (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Aggressives/ gewalttätiges Verhalten im Schlaf (8) 	<ul style="list-style-type: none"> • RLS (mild), (1) • Schnarchen, (3) • Gesunde Kontrollpersonen (4)
Regelmäßige Vormedikamente (n)	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Inhibitor, Hydrochlorothiazid, Piroxicam, Theophyllin (1) • β-Acetyldigoxin, Ginko-Biloba (1) • Theophyllin (1) • Allopurinol, Triamteren (1) • Trizyklische Antidepressiva (1) • Hydrokortison, Thyroxin, Eisen (1) • Ohne (2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure, Metformin (1) • Ramipiril (1) • Acarbose (1) • Ohne (5)

Tabelle 2: Übersicht über die Studienpopulationen der Patienten mit RBD und der schlafgesunden Kontrollgruppe.

		Narkolepsie-Patienten (n=10)	Kontroll-Gruppe (n=10)	Statistischer Unterschied (p)
<u>Alter bei PSG</u> Jahre	Mittel	33,1	35,8	n.s.
	SD	15,8	16,2	
<u>TST</u> Minuten	Mittel	375,6	367,8	n.s.
	SD	80,63	51,01	
<u>NonREM-Zeit</u> Minuten	Mittel	294,45	294,7	n.s.
	SD	79,03	49,56	
<u>REM-Zeit</u> %	Mittel	22,47	19,91	n.s.
	SD	7,39	5,32	
<u>Schlafstadium 1</u> %	Mittel	12,40	6,40	n.s.
	SD	7,60	4,00	
<u>Schlafstadium 2</u> %	Mittel	49,10	52,60	n.s.
	SD	10,90	12,80	
<u>Schlafstadium 3</u> %	Mittel	5,90	9,50	n.s.
	SD	4,60	3,60	
<u>Schlafstadium 4</u> %	Mittel	10,1	11,50	n.s.
	SD	8,40	11,0	

Tabelle 3: Schlaf-Makrostruktur der Patienten mit Narkolepsie und einer schlaf-gesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 10 Personen (n=10). Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unter-schied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		Narkolepsie-Patienten	Kontroll-Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
<u>CAP-Rate</u> %	Mittel	53,8	36,1	<0,001
	SD	7,3	6,3	
<u>CAP A Rate</u> %	Mittel	33,6	27,2	0,03
	SD	7,7	5,2	
<u>CAP B Rate</u> %	Mittel	66,4	72,8	0,03
	SD	7,7	5,2	

Tabelle 4: CAP-Raten der Patienten mit Narkolepsie und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 10 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		Narkolepsie-Patienten	Kontroll-Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
CAP-Rate <u>Schlafstadium 1</u> %	Mittel	14,9	6,9	n.s.
	SD	12,10	9,26	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 2</u> %	Mittel	60,3	41,1	0,001
	SD	14,79	5,93	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 3</u> %	Mittel	72,9	50,1	0,03
	SD	22,9	23,49	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 4</u> %	Mittel	43,5	17,7	0,02
	SD	29,43	13,05	

Tabelle 5: CAP-Raten während der einzelnen Schlafstadien der Patienten mit Narkolepsie und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 10 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		Narkolepsie-Patienten	Kontroll-Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
Anzahl der A1-Phasen pro Minute NREM-Zeit	Mittel	62,8	36,1	0,02
	SD	22,8	18,3	
Anzahl der A2-Phasen pro Minute NREM-Zeit	Mittel	31,3	24,0	n.s
	SD	14,2	11,9	
Anzahl der A3-Phasen pro Minute NREM-Zeit	Mittel	45,5	17,4	0,03
	SD	41,8	14,3	

Tabelle 6: Anzahl der A-Phasen innerhalb der CAP-A-Rate der Patienten mit Narkolepsie und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 10 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		REM-Schlaf- Verhaltensstörung-Patienten (n=8)	Kontroll- Gruppe (n=8)	Statistischer Unterschied (p)
<u>Alter bei PSG</u> Jahre	Mittel	69,4	65,5	n.s.
	SD	7,7	7,6	
<u>TST</u> Minuten	Mittel	362,3	343,8	n.s.
	SD	45,7	136,1	
<u>NonREM-Zeit</u> Minuten	Mittel	318,5	275,4	n.s.
	SD	53,9	66,6	
<u>REM-Zeit</u> %	Mittel	12,4	32,6	0,027
	SD	7,2	31,8	
<u>Schlafstadium 1</u> %	Mittel	19,1	14,2	n.s.
	SD	16,6	18,6	
<u>Schlafstadium 2</u> %	Mittel	51,0	22,5	n.s.
	SD	23,8	18,8	
<u>Schlafstadium 3</u> %	Mittel	10,7	15,3	n.s.
	SD	15,3	10,8	
<u>Schlafstadium 4</u> %	Mittel	6,8	15,4	n.s.
	SD	11,0	16,7	

Tabelle 7: Schlaf-Makrostruktur der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 8 Personen (n=8). Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		REM-Schlaf- Verhaltensstörung- Patienten	Kontroll- Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
<u>CAP-Rate</u> %	Mittel	59,90	38,2	0,001
	SD	12,4	8,29	
<u>CAP-A Rate</u> %	Mittel	36,04	25,5	0,003
	SD	5,33	4,97	
<u>CAP-B Rate</u> %	Mittel	63,96	74,5	0,003
	SD	5,33	5,06	

Tabelle 8: CAP-Raten der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 8 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		REM-Schlaf- Verhaltensstörung- Patienten	Kontroll- Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
CAP-Rate <u>Schlafstadium 1</u> %	Mittel	38,9	10,5	0,001
	SD	15,15	8,71	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 2</u> %	Mittel	64,5	40,9	0,001
	SD	13,12	7,90	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 3</u> %	Mittel	54,8	50,1	n.s.
	SD	44,35	30,73	
CAP-Rate <u>Schlafstadium 4</u> %	Mittel	15,8	44,3	n.s.
	SD	32,34	30,55	

Tabelle 9: CAP-Raten während der einzelnen Schlafstadien der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 8 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

		REM-Schlaf- Verhaltensstörung-Patienten	Kontroll- Gruppe	Statistischer Unterschied (p)
A1-Phasen-Anzahl pro Minute NREM-Zeit	Mittel	37,5	59,8	n.s.
	SD	29,2	38,2	
A2-Phasen-Anzahl pro Minute NREM-Zeit	Mittel	25,5	17,0	n.s.
	SD	15,5	13,0	
A3-Phasen-Anzahl pro Minute NREM-Zeit	Mittel	58,3	18,2	0,001
	SD	23,5	13,3	

Tabelle 10: Anzahl der A-Phasen innerhalb der CAP-A-Rate der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und einer schlafgesunden Kontrollgruppe bestehend aus jeweils 8 Personen. Aufgeführt sind Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SD) sowie der statistische Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe (p-Wert).

11 Lebenslauf

Jochen Keydel

geb. am 17.05.1975 in UIn

Aktuelle Position

Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik
des Klinikum Harlaching, München.

Seit 09.2005

Studium

Studium der Human Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

03.1997 - 11.2004

Abschluss mit Gesamtnote 2,4.

Dissertation im Fach Neurologie bei Prof. Dr. S. Noachtar,
Neurologische Klinik und Poliklinik,
Klinikum Großhadern der Universität München.

Seit 05.2003

Praktisches Jahr

3.Tertial Chirurgie:

Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien.

05.2004 - 09.2004

2.Tertial Innere Medizin:

Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien.

04.2004 - 05.2004

Städtisches Krankenhaus Neuperlach, München.

02.2004 - 04.2004

1.Tertial Neurologie:

Städtisches Klinikum Harlaching, München.

10.2003 - 02.2004

Schulbildung

Allgemeine Hochschulreife - Abitur mit Note: 2,2.
Naturwissenschaftliches Gymnasium Gilching.

22.07.1995

1986 – 1995

Jochen Keydel

