

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Periodische Beinbewegungen im REM-Schlaf bei  
Schlafstörungen –  
eine retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Conrad Fink

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>10</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>12</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>14</b>
1.1 Schlaf und Bewegung im Schlaf .....	15
1.2 Polysomnographie und Schlafstadien .....	16
1.2.1 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den REM-Schlaf .....	18
1.3 Beinbewegungen im Schlaf bei Gesunden .....	19
1.3.1 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Periodic Leg Movements in Sleep Index (PLMSI) im Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf.....	20
1.4 Schlafstörungen im Überblick und ihre Klassifikation .....	21
1.4.1 Insomnien .....	23
1.4.2 Parasomnien.....	24
1.4.2.1 NREM-Parasomnien.....	24
1.4.2.2 REM-Parasomnien.....	24
1.4.2.3 Andere Parasomnien .....	25
1.4.3 Störungen des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus.....	25
1.4.4 Hypersomnolenz zentralen Ursprungs .....	25
1.4.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	26
1.4.6 Schlafbezogene Bewegungsstörungen .....	27
1.5 Beinbewegungen bei Schlafstörungen .....	29
1.6 Neurobiologische Hintergründe der Regulation des REM-Schlafes bei Gesunden und bei Patienten mit Schlafstörungen .....	30
1.7 Arzneimittel und deren Einfluss auf Schlaf und Beinbewegungen .....	31
1.7.1 L-Dopa, Dopaminagonisten, Dopaminantagonisten.....	31
1.7.2 Sedativa / Hypnotika und Antikonvulsiva / Antiepileptika.....	32

1.7.3	Antidepressiva .....	33
1.8	Erkrankungen und deren Einfluss auf Beinbewegungen im Schlaf.....	34
1.8.1	Verletzungen des Rückenmarks .....	34
1.8.2	Multiple Sklerose .....	35
1.8.3	Diabetes mellitus .....	35
1.8.4	Depression.....	36
1.8.5	Niereninsuffizienz .....	36
1.8.6	Epilepsie .....	36
1.9	Aufgabenstellung.....	37
1.10	Hypothesen .....	38
<b>2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>40</b>
2.1	Rekrutierung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe .....	40
2.2	Erhebung der polysomnographischen Daten .....	40
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.4	Datenschutz.....	42
2.5	Schritte der Datenerhebung von Patienten .....	43
2.6	Schritte der Datenerhebung und Datenschutz für die Kontrollgruppe.....	47
2.7	Statistische Auswertung.....	47
2.7.1	Deskriptive Statistik .....	48
2.7.2	Prüfung auf Normalverteilung .....	48
2.7.3	Statistische Analyseverfahren.....	49
2.7.4	Darstellung der Ergebnisse.....	49
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
3.1	Demographische Daten für die Gesamtheit der Patienten und für die Kontrollgruppe .....	50
3.2	Einteilung der Patienten nach schlafmedizinischen Diagnosen .....	53
3.3	Demographische Daten der Diagnosegruppen .....	56
3.3.1	Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse .....	56

3.3.2	Ergebnisse der explorativen statistischen Analyse .....	58
3.4	Analyse der periodischen Beinbewegungen im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf von Patienten mit Schlafstörungen .....	60
3.4.1	Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse der PLMSI .....	60
3.4.2	Ergebnisse der explorativen statistischen Analyse der PLMSI.....	65
3.4.3	Ergebnisse der logistischen Regression.....	69
3.5	Vergleich der demographischen Daten der Kontrollgruppe mit den Diagnosegruppen .....	73
3.6	Vergleich der periodischen Beinbewegungen im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf der Kontrollgruppe mit den Diagnosegruppen .....	73
3.7	Vergleich des Verhältnisses der PLMSI vom NREM- zum REM-Schlaf in den Diagnosegruppen und in der Kontrollgruppe.....	77
3.8	Medikamenteneinnahme der Patienten und Kontrollpersonen.....	79
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse und Antworten auf die Hypothesen .....	80
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>83</b>
4.1	Methodenkritik und methodische Limitationen .....	83
4.1.1	Besonderheiten retrospektiver Studien.....	83
4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie, Confounder.....	83
4.1.2.1	Messmethoden .....	84
4.1.2.2	Interrater-Variabilität .....	86
4.1.2.3	Diagnosestellung für Vorerkrankungen und Schlafstörungen.....	86
4.1.2.4	Vorerkrankungen und Medikamente .....	86
4.1.2.5	Studienpopulation .....	87
4.1.2.6	Alter und Geschlecht der Patienten und der Kontrollpersonen .....	88
4.1.2.7	Erste Nacht Effekt und Nacht zu Nacht Variabilität .....	89
4.2	Diskussion der Ergebnisse der Diagnosegruppen .....	91
4.2.1	Diagnosen und Diagnosekombinationen von Schlafstörungen .....	92
4.2.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	92
4.2.2.1	Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten .....	92

4.2.2.2	PLMSI im Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf .....	94
4.2.3	Insomnie .....	96
4.2.3.1	Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten .....	96
4.2.3.2	PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf .....	97
4.2.4	Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Insomnie...	98
4.2.4.1	Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten .....	98
4.2.4.2	PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf .....	99
4.2.5	Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Restless Legs Syndrom .....	99
4.2.5.1	Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten .....	99
4.2.5.2	PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf .....	100
4.2.6	Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Periodic Limb Movement Disorder .....	102
4.2.6.1	Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten .....	102
4.2.6.2	PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf .....	103
4.3	Diskussion der Ergebnisse der Kontrollgruppe .....	104
4.4	Vergleich der Ergebnisse der Diagnosegruppen .....	104
4.5	Vergleich des Verhältnisses der PLMSI von NREM- zu REM-Schlaf .....	107
4.6	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	108
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>110</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>125</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>126</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>128</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Altersverteilung der Gesamtheit der Patienten (n=138) mit Normalverteilungskurve .....	52
Abbildung 3.2: Altersverteilung der Kontrollpersonen (n=16) mit Normalverteilungskurve .....	52
Abbildung 3.3: Vergleich der Altersverteilung der Kontrollgruppe mit der Gesamtheit der Patienten.....	53
Abbildung 3.4: Anteile der fünf Diagnosegruppen an der Gesamtheit der Patienten.	56
Abbildung 3.5: Altersverteilung der Diagnosegruppen als Boxplots .....	59
Abbildung 3.6: REM PLMSI in allen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe .....	76
Abbildung 3.7: NREM PLMSI in allen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe.....	77
Abbildung 3.8: Gegenüberstellung der PLMSI in NREM- und REM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe .....	78

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Patienten .....	50
Tabelle 3.2: Gruppeneinteilung der Patienten nach Diagnosen und die dazugehörigen absoluten und relativen Anzahlen der Patienten.....	54
Tabelle 3.3: Die fünf Diagnosegruppen und die dazugehörigen absoluten und relativen Anzahlen der Patienten, die für die weitere Analyse zur Verfügung standen .....	55
Tabelle 3.4: Altersverteilung für die Gesamtheit der Patienten und für die fünf Diagnosegruppen.....	57
Tabelle 3.5: Geschlechterverteilung für die Gesamtheit der Patienten und für die fünf Diagnosegruppen.....	58
Tabelle 3.6: p-Werte für die Unterschiede in der Altersverteilung der Diagnosegruppen untereinander.....	59
Tabelle 3.7: PLMSI im Gesamtschlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen.....	60
Tabelle 3.8: PLMSI im NREM-Schlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen.....	61
Tabelle 3.9: PLMSI im NREM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen getrennt nach Geschlecht .....	62
Tabelle 3.10 PLMSI im REM-Schlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen.....	63
Tabelle 3.11:PLMSI im REM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen getrennt nach Geschlecht .....	64
Tabelle 3.12: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im Gesamtschlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen .....	65
Tabelle 3.13: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im NREM-Schlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen .....	66
Tabelle 3.14: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im REM-Schlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen .....	67
Tabelle 3.15: p-Werte für die Prüfung auf Geschlechterunterschiede innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen im PLMSI im NREM-Schlaf .....	68

Tabelle 3.16: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im REM-Schlaf innerhalb der Diagnosegruppen zwischen den Geschlechtern .....	68
Tabelle 3.17: Variablentyp, Bezeichnungen und Skalierung der in der multivariaten logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS berücksichtigten Variablen .....	69
Tabelle 3.18: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen REM PLMSI, Geschlecht und Alter .....	70
Tabelle 3.19: Variablen zur Berechnung der Odds Ratio .....	70
Tabelle 3.20: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen PLMSI Gesamtschlaf, Geschlecht und Alter .....	71
Tabelle 3.21: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen NREM PLMSI, Geschlecht und Alter .....	72
Tabelle 3.22 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen PLMSI Gesamtschlaf und Alter.	72
Tabelle 3.23 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen NREM PLMSI und Alter .....	72
Tabelle 3.24 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen REM PLMSI und Alter .....	73
Tabelle 3.25: Vergleich der Altersverteilung der Kontrollgruppe und der fünf Diagnosegruppen.....	73
Tabelle 3.26: PLMSI für den Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf in der Kontrollgruppe .....	74
Tabelle 3.27: Statistischer Vergleich der PLMSI im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf der Kontrollgruppe mit den fünf Diagnosegruppen .....	75
Tabelle 3.28: Quotienten der Mittelwerte von NREM PLMSI und REM PLMSI.....	79
Tabelle 3.29: Medikamenteneinnahme nach Arztbriefen und Selbstauskunft für die fünf Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe .....	80

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
F	Frauen
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders – Second Edition
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders – Third Edition
IQR	Interquartilsabstand
LM	Beinbewegung
M	Männer
Max	Maximum
Min	Minimum
NREM	Non Rapid Eye Movement
NREM PLMSI	Periodic Leg Movements Index in Non Rapid Eye Movement Sleep
N	Anzahl an Bewegungen
n	Anzahl an Personen
n.b.	nicht berechnet
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
p	p-Wert (Signifikanzwert)
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder (Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen)
PLMS	Periodic Leg Movements in Sleep (periodische Beinbewegungen im Schlaf)
PLMSI	Periodic Leg Movements in Sleep Index (Index periodischer Beinbewegungen im Schlaf)
PSG	Polysomnographie
Q-Q-Plot	Quantil-Quantil-Plot
REM	Rapid Eye Movement
REM PLMSI	Periodic Leg Movements Index in Rapid Eye Movement Sleep
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
SE	Schlafeffizienz
SpO <sub>2</sub>	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TIB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
WASM	World Association of Sleep Medicine
WASO	Wake after Sleep Onset

## Zusammenfassung

### Hintergrund und Zielsetzung

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch schnelle Augenbewegungen bei gleichzeitiger Atonie der quergestreiften Muskulatur. Bei Gesunden finden sich im REM-Schlaf keine oder nur wenige periodische Beinbewegungen (PLMS). Es ist bekannt, dass bei schlafbezogenen Bewegungsstörungen, Narkolepsie und REM-Schlafverhaltensstörungen PLMS im REM-Schlaf auftreten. Bis jetzt ist nicht zielgerichtet untersucht worden, ob PLMS auch bei anderen Schlafstörungen wie Insomnie oder schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) im REM-Schlaf vorkommen. In der Literatur ist nur selten eine Differenzierung der PLMS nach REM- und NREM-Schlaf erfolgt.

Ziel war es, in einer retrospektiven Studie zu untersuchen, bei welchen Schlafstörungen in welchem Ausmaß PLMS im REM-Schlaf auftreten. Es wurde angenommen, dass bei weiteren Schlafstörungen PLMS im REM-Schlaf auftreten.

### Methoden

Unterlagen von allen Patienten des Schlaflabors des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, bei denen in den Jahren 2014 bis 2017 stationär Polysomnographien (PSG) mit dem Geräte-Software-System der Firma EMBLA® Systems durchgeführt worden waren, wurden gesichtet. Ein- und Ausschlusskriterien, die u. a. Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen betreffen, wurden festgelegt.

Der Studie lagen Daten von 138 Patienten und von 16 schlafgesunden Kontrollpersonen zugrunde. PSG Daten der ersten Nacht wurden verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte nach Bildung von fünf Diagnosegruppen: SBAS, Insomnie und die Komorbiditäten von SBAS mit Restless Leg Syndrom (RLS), Periodischer Bewegungsstörung der Gliedmaßen (PLMD) oder Insomnie.

### Ergebnisse

Patienten mit SBAS sowie mit Insomnie und Patienten mit der Doppelerkrankung SBAS-Insomnie zeigten wenige PLMS im REM-Schlaf. Ihr PLMS Index (PLMSI) über den Gesamtschlaf war vergleichbar mit Literaturangaben.

Bei Patienten mit SBAS-RLS und SBAS-PLMD wurden im NREM- und im REM-Schlaf höhere PLMSI registriert als bei SBAS Patienten. Mittels der logistischen Regression wurde bei Patienten mit SBAS-RLS im Vergleich zu SBAS Patienten nachgewiesen, dass die Unterschiede in den PLMSI weder vom Alter noch vom Geschlecht der Patienten beeinflusst worden waren.

## Diskussion

Die Hypothese, dass auch bei Insomnie, SBAS oder SBAS-Insomnie die PLMSI im REM-Schlaf höher als angenommen sind, wurde nicht bestätigt.

Die erhöhten PLMSI im NREM- und REM-Schlaf bei Patienten mit SBAS-RLS und SBAS-PLMD können auf die neurologischen Erkrankungen zurückgeführt werden. Bei SBAS-PLMD ist vornehmlich der PLMSI im NREM-Schlaf erhöht, während bei SBAS-RLS die PLMSI im NREM- und REM-Schlaf gleichermaßen erhöht sind. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei diesen Erkrankungen unterschiedliche neurobiologische Prozesse, die für das Entstehen einer REM Atonie verantwortlich gemacht werden, gestört sind. Eine prospektive Studie zu PLMS getrennt nach NREM- und REM-Schlaf bei Patienten mit RLS und Patienten mit PLMD könnte einen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Kriterien der Erkrankungen liefern.

## **Abstract**

### Scientific background and aim

The REM sleep is characterized by rapid eye movements as well as atonia of skeletal muscles. Healthy subjects show only few or no periodic leg movements (PLMS) in REM sleep. It is known that PLMS occur in sleep related movement disorders, narcolepsia, and REM sleep behaviour disorder. It is still unclear whether other sleep disorders such as insomnia or sleep related breathing disorder (SBAS) are associated with PLMS in REM sleep. Studies in literature rarely distinguish PLMS between NREM sleep and REM sleep. The retrospective study was aimed to assess the number of PLMS in both sleep stages in various sleep disorders.

### Methods

Files and recordings of all patients that underwent a polysomnography with the Hardware-Software-System by EMBLA® at the Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum der Charité between 2014 and 2017 were sifted. Confounding factors as pre-existing diseases, drug intake and methodical criteria were defined. The study is based on data of 138 patients with different sleep disorders and 16 control subjects without sleep disorders. Polysomnography data of the first night were used for statistical evaluation. Patients were classified into 5 diagnoses groups: SBAS, insomnia, and the comorbidities of SBAS with Restless Leg Syndrom (RLS), periodic limb movement disorder (PLMD) and insomnia.

### Results

Patients with SBAS, insomnia, and the comorbidity SBAS-insomnia showed only a few PLMS in REM sleep and their PLMS Indices in total sleep were similar to literature and control subjects. Patients with the comorbidities SBAS-RLS und SBAS-PLMD showed PLMS in REM and NREM sleep, that differed significantly from patients with SBAS. It was stated by logistic regression, that the differences in the PLMS indices of the SBAS-RLS patients and SBAS patients were not influenced by age and gender.

### Discussion

The hypothesis of higher PLMS in REM sleep in insomnia, SBAS or SBAS-insomnia was not confirmed. The increased PLMS in REM and NREM sleep in patients with SBAS-RLS and SBAS-PLMD can be explained by the neurological disorders.

In patients with SBAS-PLMD the PLMS index in NREM sleep is predominantly increased, whereas in patients with SBAS-RLS the PLMS indices in NREM and REM sleep are similarly increased. It can be suggested that different neurobiological

processes underlying the REM atonia are disturbed in these sleep disorders. A prospective study differentiating PLMS in REM and NREM sleep in patients with RLS and patients with PLMD could help to refine the diagnostic criteria of these sleep disorders.

## 1 Einleitung

Der Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf ist ein sich wiederholender Teil des Schlaf-Wach-Zyklus und ist charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen, desynchronisierte Rhythmen im kortikalen Elektroenzephalogramm (EEG), hippocampale Theta-Aktivität, autonome Aktivierung und Muskelatonie [1, 2]. Die Atonie im REM-Schlaf wird durch den Tonusverlust der Skelettmuskulatur hervorgerufen [3]. Ein weiteres Charakteristikum des REM-Schlafes bei Gesunden ist das Fehlen oder seltene Auftreten von sich wiederholenden, unwillkürlichen Gliedmaßenbewegungen. Gemessen werden meist die periodischen Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements in Sleep (PLMS)) [4, 5]. So wird auch in der International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) bei der Definition der PLMS konstatiert, dass diese bei Schlafstörungen im Non Rapid Eye Movement (NREM)-Schlaf auftreten und normalerweise im REM-Schlaf - außer bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, dem Restless Leg Syndrom (RLS) und der periodischen Bewegungsstörung der Gliedmaßen (Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)) - fehlen [6]. Bei Durchsicht der Literatur zu Schlafstörungen fällt auf, dass nur in wenigen Arbeiten der REM- und NREM-Schlaf getrennt analysiert wurden.

Im Rahmen von umfangreichen Untersuchungen zu Fatigue und Schlafstörungen bei Multipler Sklerose wurde in einer Untergruppe von Patienten mit Multipler Sklerose eine große Anzahl von PLMS im REM-Schlaf gefunden [7-9]. Dieser überraschende Befund, dass nicht nur bei den dafür bekannten Schlafstörungen Narkolepsie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, RLS und PLMD eine hohe Zahl an PLMS im REM-Schlaf auftreten, führte dazu, die gängige Meinung über PLMS im REM-Schlaf zu überprüfen [10-12]. Hinzu kommen die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie an Patienten mit Multipler Sklerose mit „persistent spasm“, die kürzlich veröffentlicht wurden. Sie bestätigen das häufige Auftreten von PLMS bei Multipler Sklerose [13]. Offensichtlich gibt es weitere Erkrankungen, bei denen auch im REM-Schlaf häufiger periodische Beinbewegungen auftreten als bisher angenommen.

Aus diesem neuen Studienergebnis, dass erhöhte PLMS Werte im REM-Schlaf in einer Studienpopulation von Patienten mit Multipler Sklerose zu beobachten waren, ergibt sich die Frage: Ist die Anzahl von PLMS im REM-Schlaf bei weiteren Schlafstörungen höher als bisher angenommen? Diese Frage soll durch eine

vergleichende Untersuchung der PLMS im REM-Schlaf in einer größeren Kohorte von Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen beantwortet werden.

### **1.1 Schlaf und Bewegung im Schlaf**

Schlaf wird als die Quelle der geistigen und körperlichen Regeneration angesehen und mit den Begriffen Ruhe und Erholung verbunden. Schlaf ist jedoch kein Ruhezustand, in dem sich der Organismus befindet, sondern eine Periode im zirkadianen Rhythmus, in der vor allem im Gehirn, aber auch in den endokrinen, vegetativen, metabolischen und sogar motorischen Systemen vielfältige Prozesse nach bestimmten Mustern ablaufen [14].

Schlaf wird im Allgemeinen nicht mit sonderlich großer motorischer Aktivität in Verbindung gebracht. Bewegungen im Schlaf gehören jedoch zu den physiologischen Erscheinungen bestimmter Stadien des Schlafes, die Nacht für Nacht mehrmals durchlaufen werden [15]. Bewegungen im Schlaf müssen per se keinen krankhaften Charakter haben [16]. Führen diese Bewegungen zu gestörtem Schlaf, können sie Krankheitswert besitzen oder Symptome für bestimmte Erkrankungen darstellen. In letzter Zeit gab es Hinweise darauf, dass motorische Phänomene auch außerhalb der dafür bekannten Schlafstadien bei weiteren Erkrankungen auftreten können [7]. Bislang haben sich die Untersuchungen zu Körperbewegungen im Schlaf auf den Gesamtschlaf und den NREM-Schlaf oder auf Schlafstörungen, die zu neurologischen Erkrankungen zählen, z.B. RLS und PLMD, konzentriert. Es besteht ein Desiderat für die Aufklärung motorischer Aktivität über den gesamten Schlafverlauf und bei bisher damit kaum in Zusammenhang gebrachten Erkrankungen, wie den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) und der Insomnie. Die schlafmedizinische Forschung in der Klinik kann Beiträge liefern, um diese Wissenslücken zu schließen.

Schlafstörungen, aber auch Abläufe während des Schlafes bei Gesunden sind nicht immer durch Befragung oder einfache klinische Untersuchungen zu klären. Kommt es zu Bewegungen während des Schlafes, werden diese oft nicht vom Schlafenden registriert. Eine Schlüsselstellung in der Schlafmedizin für die Diagnostik und auch für die Erhebung physiologischer Daten an Gesunden nimmt die Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor ein. Erst mit Hilfe polysomnographischer Untersuchungen können die Körperbewegungen objektiviert und bestimmten Schlafstadien zugeordnet werden.

## 1.2 Polysomnographie und Schlafstadien

Schlaf ist ein aktiver Zustand des zentralen Nervensystems mit veränderter Bewusstseinslage [14]. Alle Schlafstadien sowie das Wachstadium besitzen spezifische funktionelle Charakteristika, die durch die Messung vielfältiger physiologischer Parameter erfasst werden können. Die verschiedenen Schlafstadien können durch eine Schlafregistrierung - PSG - mit Hilfe der Ableitung von Gehirnströmen durch die Elektroenzephalographie, von Augenbewegungen durch die Elektrokulographie und vom Muskeltonus durch die Elektromyographie abgegrenzt werden. Die Elektroenzephalo-, Elektrokulo- (EOG), Elektromyogramme (EMG) werden meist gemeinsam in einem Hypnogramm graphisch dargestellt. Immanente Bestandteile einer kardiorespiratorischen PSG sind die Aufzeichnungen des Elektrokardiogramms und der Herzfrequenz sowie des oronasalen Luftflusses, der Atmungsbewegungen und die Pulsoxymetrie [17, 18]. Zum Standard einer PSG gehört außerdem die Registrierung der Anzahl der Beinbewegungen und der Körperlage [19]. Des Weiteren werden bei einer stationären PSG die Körpertemperatur und Atemgeräusche erfasst sowie das Verhalten des Patienten per Videokamera aufgezeichnet [18]. Umgekehrt lassen sich die Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf den Schlaf mittels der Messung der kardiorespiratorischen Parameter in der PSG untersuchen [18, 20].

Der Schlaf verläuft in Schlafzyklen, wobei ein Zyklus vereinfacht aus dem NREM- und dem sich anschließenden REM-Schlaf besteht. Entsprechend der polysomnographischen Aufzeichnungen lassen sich drei wesentliche Muster im EEG, EMG und EOG differenzieren:

- Durch eine hohe kortikale Aktivierung und motorische Aktivitäten ist der Wachzustand charakterisiert [21].
- Demgegenüber sind im NREM-Schlaf die kortikale Aktivierung und die motorische Aktivität vermindert [21]. Mit zunehmender Schlaftiefe wird das EEG synchron. Unter NREM-Schlaf werden die Schlafstadien beginnend vom Leichtschlaf über den stabilen Schlaf bis hin zum Tiefschlaf zusammengefasst.
- Den REM-Schlaf kennzeichnet eine hohe kortikale Aktivierung bei einer minimalen motorischen Aktivität im EMG und raschen Augenbewegungen im EOG. Das EEG zeigt ein desynchronisiertes Muster, das dem Wachzustand ähnelt [21].

Rechtschaffen und Kales publizierten bereits 1968 einen Vorschlag für die Einteilung, Erfassung und Auswertung der Schlafstadien [22]. Das Manual von Rechtschaffen und Kales wurde im Laufe der Zeit verändert und erweitert [23]. Die aktuell gültige Einteilung des Schlafes durch die American Academy of Sleep Medicine (AASM) im Manual for Scoring Sleep and Associated Events unterteilt den NREM-Schlaf in die Stadien des Leichtschlafes N1 und N2 und in das Tiefschlafstadium N3. Der REM-Schlaf wird mit Stadium R bezeichnet [24].

Das EOG zeigt im NREM-Schlaf rollende, langsame Augenbewegungen. Die EMG Aktivität ist tonisch und von geringerer Amplitude als im Wachzustand. Das Schlafstadium N1 folgt dem Einschlafen nach einem entspannten Wachsein. Es ist durch ein Verschwinden der für den Wachzustand typischen Alpha-Wellen (8 - 12 Hz) gekennzeichnet sowie mit einer Einschränkung des Bewusstseins verbunden. Ihm folgt das Schlafstadium N2, das als eigentlicher Zeitpunkt für den Schlafbeginn anzusehen ist. Hier treten die für dieses Schlafstadium typischen Schlafspindeln (Frequenzbereich 11 - 16 Hz) sowie die K-Komplexe (Frequenzbereich 1 - 2 Hz) auf [23]. Die Schlafspindeln sind kurz andauernde Wellenmuster, vor allem in den sensomotorischen Arealen, die von hemmenden Interneuronen des Thalamus erzeugt werden [25]. Die K-Komplexe, die ebenfalls ein Wellenmuster aufweisen, sind Ausdruck einer Reizverarbeitung des Gehirns. Kennzeichnend für den Tiefschlaf N3 sind hochamplitudige Theta- (4 - 7,5 Hz) und Delta-Wellen (0,5 - 3,5 Hz) [14]. Aus diesem Grund wird der Tiefschlaf auch als Slow-Wave-Sleep bezeichnet [26].

Der REM-Schlaf wird auch „paradoxe Schlaf“ genannt und zeichnet sich durch Aktivitäten im EEG aus, die sich kaum vom Wachzustand unterscheiden. Im Gegensatz zum Wachzustand ist die quergestreifte Muskulatur durch eine tonische Hemmung der spinalen Motoneurone vollständig paralytisch, während bei geschlossenen Augen die Augenmuskulatur sekundenlang, schnelle Bewegungen mit Frequenzen zwischen 1 - 4 Hz ausführt [18]. Die Atonie der Skelettmuskulatur wird durch direkte Hemmung und eine passive Reduktion der Erregung spinaler Motoneurone vermittelt. Sie hat ein Erschlaffen der Streck- und Haltemuskulatur zur Folge. Die raschen Augenbewegungen im EOG sind namensgebend für dieses Schlafstadium. Im EEG herrschen Beta-Wellen (13 - 30 Hz), Gamma-Wellen (> 30 Hz) und eingestreute Theta-Wellen (4 - 7,5 Hz) mit kleiner Amplitude vor [18].

Beim ungestörten Schlaf werden diese Schlafzyklen, die etwa jeweils 90 Minuten dauern, im Verlauf der Nacht vier- bis sechsmal durchlaufen. Zeitlich liegt das

Maximum des Tiefschlafs im ersten Schlafzyklus. Im Gegensatz dazu nimmt die Dauer des REM-Schlafs im Verlauf der Nacht zu [14].

### **1.2.1 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den REM-Schlaf**

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über Veränderungen des REM-Schlafs mit zunehmendem Alter, messbar an verschiedenen PSG Parametern, die jedoch keinem linearen Zusammenhang folgen, sondern den Verlauf eines umgekehrten U aufweisen. Als Beispiel sei die Untersuchung von Ehlers et al. angeführt [27]. Die Autoren zeigen, dass die Gesamt-REM-Schlafzeit bei Erwachsenen bis zu einem Alter von 30 Jahren zunimmt, im Alter von 31 - 40 Jahren am größten ist, um sich danach wieder zu verringern [27]. In einem Übersichtsartikel wurde herausgearbeitet, dass vom Erwachsenenalter ausgehend der Prozentsatz an Leichtschlaf zunimmt und der REM-Schlafanteil prozentual bezogen auf die Gesamtschlafzeit abnimmt. Die Wachzeit nimmt zu [28]. Im Widerspruch dazu stehen andere Untersuchungsergebnisse, die zeigen, dass die Parameter des REM-Schlafes sich im Alter nicht wesentlich verändern. Ein Beispiel dafür, dass kein relevanter Altersgang für die REM-Schlafparameter nachgewiesen werden konnte, ist die Untersuchung von Kahn et al., die bis in die Altersgruppe von 71 - 95 Jahren keine bedeutsamen Veränderungen festgestellt hat [29]. Aufgrund der widersprüchlichen Angaben aus den verschiedenen Arbeitsgruppen zum Einfluss des Alters auf den REM-Schlaf wurde 2007 eine Metaanalyse, die 382 Studien einschloss, durchgeführt. Dieser Studie zufolge betrug der Abfall des REM-Schlafanteils an der Gesamtschlafzeit über das Alter von 19 - 75 Jahren 2,9%. Im Altersbereich von 75 - 85 Jahren wurde dieser Abfall teilweise wieder aufgehoben [30]. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigt, dass im Altersgang die Veränderungen des REM-Schlafanteils an der Gesamtschlafzeit nur gering sind.

Auch zum Einfluss des Geschlechts auf den REM-Schlaf gibt es in der Literatur unterschiedliche Studienergebnisse. In der Arbeit von Voderholzer et al. waren bei 54 gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren keine Geschlechterunterschiede im REM-Schlafanteil zu verzeichnen [31]. Im Unterschied dazu wurde in einer kleinen japanischen Studie berichtet, dass bei Männern im Alter von etwa 60 Jahren der REM-Schlafanteil geringer ausfiel als bei Frauen [32]. In Übereinstimmung damit steht die Schweizer bevölkerungsbasierte Studie, die HypnoLaus Studie, die zu dem Ergebnis kommt, dass der REM-Schlafanteil bei Männern geringer ist als bei Frauen und sich mit zunehmendem Alter verkürzt [33].

### 1.3 Beinbewegungen im Schlaf bei Gesunden

Von den Bewegungen der Gliedmaßen, die während des Schlafes zu beobachten sind, waren für die Schlafmedizin die Bewegungen der Beine besonders interessant. Schon 1953 wurden von Symonds auffällige Beinbewegungen bei Patienten mit RLS beschrieben [34, 35]. Lugaresi bemerkte 1966 in PSG Studien an RLS Patienten die Periodizität von Beinbewegungen im Schlaf [36]. Mittlerweile stellen PLMS für bestimmte Schlafstörungen ein diagnostisches Kriterium dar.

International werden einheitliche Kenngrößen verwendet, um eine Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen zu ermöglichen [36]. Vereinfacht werden unter PLMS nach dem AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events wiederholte Beugebewegungen verschiedener Gelenke mit einer Dauer von 0,5 bis 10 Sekunden und einem Intervall von 5 bis 90 Sekunden, die mindestens viermal hintereinander auftreten müssen, verstanden [24]. Ein häufig gebrauchter Index ist der Periodic Leg Movements in Sleep Index (PLMSI), der nach ICSD-3 die Anzahl der PLMS pro Stunde Schlaf angibt [37]. Ein PLMSI bis 5/h gilt als unauffällig [38].

PLMS werden auch bei schlafgesunden Personen beobachtet. In der Arbeit von Carrier et al. zeigten von 70 Gesunden im Alter von 40 - 60 Jahren 22 Personen einen PLMSI über 10/h. Während die Schlafqualität nach Auskunft der Befragten subjektiv als etwas beeinträchtigt empfunden wurde, waren die anderen PSG Parameter unbeeinflusst geblieben [39]. In einer bevölkerungsbasierten Studie in den USA mit fast 600 Teilnehmern zeigten 7,6% einen PLMSI über 15/h, während bei 25,3% der Teilnehmer der Wisconsin Sleep Studie ein PLMSI über 15/h registriert wurde [40, 41]. In der HypnoLaus Studie wurde bei 29% der Teilnehmer ein PLMSI über 15/h beobachtet [42].

Die meisten Beinbewegungen treten im NREM-Schlaf (genauer in den Stadien N1 und N2) auf, während durch die Atonie der quergestreiften Muskulatur bedingt im REM-Schlaf nur selten und sehr wenige Bewegungen registriert werden [16, 43, 44]. Als Nebenbefund einer Studie zu PLMS in der Bevölkerung wird erwähnt, dass bei Patienten mit einem PLMSI größer 15/h die PLMS in allen Stadien des NREM-Schlafes auftraten, während sie nur selten im REM-Schlaf beobachtet wurden [43].

Aus diesem Grunde wurde meist nicht zwischen der PLMS Anzahl in NREM- und REM-Schlaf differenziert, sondern der PLMSI für die Gesamtschlafzeit angegeben. Deshalb finden sich in der Literatur nur wenige Angaben zu den Beinbewegungen von

Gesunden in den einzelnen Schlafstadien bzw. im REM-Schlaf, die im Folgenden aufgeführt wurden.

In einer Untersuchung von 1993 wurden die periodischen Beinbewegungen von 13 Personen während der im Bett verbrachten Zeit gezählt. Der Mittelwert der periodischen Beinbewegungen betrug für die Gesamtbettzeit 29/h und für den REM-Schlaf 8,9/h [44]. In einer weiteren Untersuchung aus demselben Jahr wurden bei 88 Kontrollpersonen Mittelwerte von 5/h im NREM- und 2/h im REM-Schlaf ermittelt [45]. Allerdings wurde der PLMSI nach anderen als den heute gültigen Kriterien erfasst. Frauscher et al. haben 100 Gesunde aller Altersstufen untersucht und im REM-Schlaf im Median einen PLMSI von 0,0/h ermittelt [16]. Dieses Ergebnis stimmt mit einer Untersuchung an der Schweizer Bevölkerung überein, in die 2162 Personen mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren eingeschlossen waren und bei der für 71% der Personen ein PLMSI von 0,0/h (Median PLMSI: 0,0/h (0,0/h – 31/h)) ermittelt wurde [43]. In der Studie von Boehm et al. an 31 gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren wurde ein Mittelwert des PLMSI im REM-Schlaf von 2,5/h berichtet [46]. In einer aktuellen Untersuchung von Garbazza et al. wurde für 20 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren ein mittlerer PLMSI Wert im REM-Schlaf von 1,2/h bestimmt [47]. Für 116 bzw. 12 Kontrollpersonen wurde in zwei weiteren Untersuchungen ein mittlerer PLMSI im REM-Schlaf von 3,2/h  $\pm$ 7,4/h bzw. 3,2/h  $\pm$ 8,4/h ermittelt [48, 49]. In drei Studien von Ferri et al. mit Gruppenstärken von 15 bis 22 Personen wurden PLMSI Werte von Schlafgesunden in einem mittleren Alter von 30 - 40 Jahren angegeben. Die PLMSI Werte im NREM- und REM-Schlaf betragen in der einen Studie im Median 0,0/h [50]. In den beiden anderen Untersuchungen wurde ein mittlerer PLMSI im NREM-Schlaf von 2,4/h  $\pm$ 2,6/h bzw. 0,8/h  $\pm$ 1,6/h und im REM-Schlaf von 1,9/h  $\pm$ 3,8/h bzw. 0,7/h  $\pm$ 1,0/h ermittelt [10, 51].

Diese Studienergebnisse vermitteln, dass der PLMSI im REM-Schlaf bei Gesunden sehr klein ist, d. h. keine oder nur sehr wenige periodische Beinbewegungen auftreten. Diese Feststellung scheint auch der Grund dafür zu sein, dass in der Literatur der PLMSI im REM-Schlaf selten vorgestellt wurde und zumeist der PLMSI über die Gesamtschlafzeit als Kenngröße benutzt wird.

### **1.3.1 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Periodic Leg Movements in Sleep Index (PLMSI) im Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf**

PLMS sind selten bei Kindern zu beobachten. Sie nehmen mit dem Alter zu [52]. So zeigten mehr als 34% der über sechzigjährigen Untersuchten PLMS [4]. Da davon

ausgegangen wurde, dass im REM-Schlaf aufgrund der Atonie der quergestreiften Muskulatur keine bzw. nur eine geringe Anzahl an Beinbewegungen auftritt, ist nur in wenigen Untersuchungen zu Alter und Geschlecht eine Aufteilung der PLMS in NREM- und REM-Schlaf erfolgt.

Eine polysomnographische Untersuchung an gesunden Probanden unter 40 Jahren ergab einen PLMSI von 0,0/h im REM-Schlaf [50]. In einer weiteren Studie mit einer Kontrollgruppe von gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahren wurde ein PLMSI im REM-Schlaf von 0,36/h registriert. In Kontrollgruppen mit einem Durchschnittsalter von 66,5 bzw. 59,3 Jahren wurde übereinstimmend ein PLMSI von 2,5/h im REM-Schlaf erhoben [11, 46, 53]. In der Schweizer bevölkerungsbasierten HypnoLaus Studie zeigten 29% der Teilnehmer einen PLMSI größer als 15/h. Das Durchschnittsalter dieser Teilnehmergruppe lag bei 64 Jahren [42]. Diese Literaturbefunde sprechen für eine Zunahme des PLMSI mit dem Alter. Eine neuere Untersuchung zum Altersgang des PLMSI mit gesunden Probanden im Alter von 19 - 77 Jahren hat jedoch keine Altersabhängigkeit feststellen können und für den REM-Schlaf einen Median von 0,0/h mit einer Spannweite von 0,0/h - 55,8/h ermittelt [16].

Die Literaturbefunde weisen darauf hin, dass PLMS im REM-Schlaf während des ganzen Lebens bei Gesunden nur in sehr geringer Zahl auftreten. Außerdem kann den oben angeführten Ergebnissen entnommen werden, dass auch im höheren Alter der PLMSI im REM-Schlaf nicht erheblich zunimmt, während der PLMSI über die gesamte Schlafzeit mit zunehmendem Alter ansteigt [16, 54]. Da der PLMSI im REM-Schlaf generell sehr klein ist, kann die altersbedingte Zunahme des PLMSI über die gesamte Schlafzeit dem NREM-Schlaf zugeschrieben werden.

Für die eigene retrospektive Studie bedeuten diese Literaturbefunde, dass Unterschiede im Alter der Patienten innerhalb und zwischen den Gruppen wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse zum REM-Schlaf haben werden.

In der Literatur sind nur wenige Befunde zur Abhängigkeit der PLMSI vom Geschlecht zu finden. Frauscher et al. haben bei der Bestimmung des PLMSI der gesunden Kontrollgruppe keine Geschlechterunterschiede feststellen können [16].

#### **1.4 Schlafstörungen im Überblick und ihre Klassifikation**

Schlaf wird als gestört angesehen, wenn seine Erholungsfunktion geschmälert ist. Dies kann durch eine Beeinträchtigung sowohl der Qualität als auch der Quantität des

Schlafes bedingt sein. Die Gründe für einen gestörten Schlaf sind zahlreich und können sich über Einflüsse von außen bis hin zu Bedingungen von innen erstrecken [55].

Die Schlafstörungen werden nach verschiedenen Klassifikationssystemen eingeteilt: Dazu zählen die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10), das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition (DSM-V) und die speziell für den Schlaf und seine Störungen entwickelte ICSD, die von der AASM herausgegeben wird. Die aktuelle dritte Version der ICSD wurde 2014 veröffentlicht [6].

Nach der ICSD-3 werden die Schlafstörungen in sieben Hauptgruppen unterteilt [56, 57].

- Insomnien bilden die erste Gruppe der Schlafstörungen. Charakteristika sind anhaltende Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten, Früherwachen oder verminderte Schlafqualität bzw. eine Kombination aus diesen [6, 58, 59].
- Die zweite Gruppe befasst sich mit SBAS. Dazu zählen das Obstruktive Schlafapnoe (OSA) Syndrom, die zentralen Schlafapnoe Syndrome sowie die schlafbezogene Hypoventilation und die schlafbezogene Hypoxämie [6, 60].
- In der dritten Gruppe werden zentral-nervös bedingte Störungen mit Tagesschläfrigkeit zusammengefasst. Die Tagesschläfrigkeit, die nicht durch gestörten Nachtschlaf oder durch zirkadiane Rhythmusstörungen ausgelöst ist, steht in dieser Gruppe im Vordergrund [56, 60].
- Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen finden sich in der vierten Gruppe. Diese Störungsgruppe ist gekennzeichnet durch eine Veränderung des zirkadianen Systems oder durch eine Diskrepanz zwischen dem endogenen zirkadianen Rhythmus und dem individuellen Schlaf-Wach-Plan. Der Schlaf-Wach-Plan wird wiederum von der Umgebung des Individuums oder seinen sozialen und beruflichen Anforderungen bestimmt [56].
- Parasomnien bilden die fünfte Gruppe. Sie umfassen anormale schlafbezogene komplexe Bewegungen, Verhaltensweisen, Emotionen, Wahrnehmungen, Träume und Aktivitäten des autonomen Nervensystems. Parasomnien kommen sowohl im NREM- und REM-Schlaf als auch während des Aufwachens und Einschlafens vor [56, 61].
- Die schlafbezogenen Bewegungsstörungen werden in der sechsten Gruppe dargestellt. Sie sind charakterisiert durch einfache stereotype Bewegungen, die

den Schlaf oder Schlafbeginn stören. Voraussetzungen für diese Diagnose sind eine Störung des Nachtschlafs oder Beschwerden über Tagesmüdigkeit bzw. Fatigue. Von den schlafbezogenen Bewegungsstörungen sind die neurologischen Krankheiten RLS und PLMD klinisch bedeutsam [6].

- Die siebte Gruppe fasst „andere“ Schlafstörungen zusammen.

Die im Alter am häufigsten vorkommenden Schlafstörungen sind Insomnie, SBAS, RLS/PLMS und REM-Schlaf-Verhaltensstörung [28, 62].

In dieser Arbeit wurden Krankheiten der Gruppen Insomnien, SBAS und schlafbezogene Bewegungsstörungen und ihre Kombinationen in die Auswertung einbezogen. Diese Erkrankungen traten am häufigsten bei den Patienten am Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité auf und werden deshalb im Folgenden mit größerer Ausführlichkeit besprochen.

Die einzelnen Diagnosegruppen der Schlafstörungen werden entsprechend der ICSD-3 dargestellt.

#### **1.4.1 Insomnien**

Die Insomnie gehört zu den häufigsten Schlafstörungen. Etwa 1,5 mal mehr Frauen als Männer leiden an einer Insomnie [63]. Zu den diagnostischen Kriterien gehören das Klagen über Schwierigkeiten beim Einschlafen, beim Durchschlafen bzw. unerwünscht frühes Erwachen. Die Schlafbeschwerden treten auf, obwohl die Möglichkeit besteht, ausreichend zu schlafen und die Schlafbedingungen adäquat sind. Die Diagnose der Insomnie ist zu stellen, wenn eine Beeinträchtigung der Tagesfunktion nachweisbar ist, z.B. Fatigue, Verschlechterung der Konzentration und des Gedächtnisses, Stimmungsbeeinträchtigung, Tagesschläfrigkeit und Verhaltensauffälligkeiten. Andere Schlafstörungen und weitere sekundäre Ursachen, z.B. endokrine, kardiale oder zentralnervöse Erkrankungen, sind auszuschließen. Wenn diese Beschwerden mindestens drei Mal pro Woche auftreten und länger als drei Monate anhalten, liegt eine chronische Insomnie vor [64]. Die akute Insomnie hat kein zeitliches Kriterium [65]. Akute Insomnien treten vorübergehend auf und sind meist stressbedingt [65, 66]. Die Diagnose der Insomnie wird primär mit Hilfe der Anamnese ohne eine apparative Diagnostik klinisch gestellt [59]. Zudem existieren keine quantitativen Kriterien bezüglich Einschlaf latenz, Schlafdauer oder Frequenz bzw. Dauer des nächtlichen Wachseins. Eine PSG sollte aber durchgeführt werden, wenn die Diagnose nicht eindeutig ist, eine SBAS oder eine PLMD als Ursache vermutet wird, der Patient nicht auf die Insomnie Behandlung anspricht, bei Auftreten

von gewalttätigem Verhalten und zirkadianen Rhythmusstörungen [67]. Hinsichtlich der Ätiologie der chronischen Insomnie wurden verschiedene neurobiologische und psychobiologische Modelle vorgestellt, die genetische Einflüsse und Persönlichkeitscharakteristika als prädisponierend erachten [68, 69].

## **1.4.2 Parasomnien**

Für Parasomnien sind aus dem Schlaf heraus auftretendes unerwünschtes anormales nächtliches Verhalten, unangenehme psychische Wahrnehmungen (z.B. Angst) und inadäquate Bewegungen oder eine Beteiligung des autonomen Nervensystems charakteristisch. Eingeteilt werden sie nach dem Schlafstadium, aus dem sie heraus auftreten, in NREM- und REM-Parasomnien sowie in Parasomnien, die vom Schlafstadium unabhängig auftreten können [70]. Der Krankheitswert liegt nicht ausschließlich in der verminderten Schlafqualität, sondern auch im Gefährdungspotential für sich selbst oder einer anderen Person gegenüber.

### **1.4.2.1 NREM-Parasomnien**

Gemeinsame klinische Merkmale der NREM-Parasomnien sind wiederkehrende Episoden eines nicht vollständigen Aufwachens verbunden mit kompletter oder teilweiser Amnesie. Während dieser Episoden kommt es zu unterschiedlichen auffälligen Verhaltensweisen, z.B. Umherlaufen, Essensaufnahme oder Sprechen [70]. Die pathophysiologischen Hintergründe sind bis jetzt nicht vollständig aufgeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass bei NREM-Parasomnien meist der Übergang vom NREM- Tiefschlaf zum Wachzustand gestört ist und es zu einem Zustand beeinträchtigter zentraler Erregung kommt, der für wenige Sekunden bis Minuten anhält [70]. Dieser Übergangszustand ist begleitet von Verwirrtheit und Desorientierung und verbunden mit charakteristischen EEG-Veränderungen, die ein gleichzeitiges Auftreten von typischen Mustern für den Schlaf- und den Wach-Zustand zeigen [71]. Die Personen reagieren währenddessen nicht auf die äußere Umgebung. Verhalten und Bewusstseinszustand klaffen auseinander [56].

### **1.4.2.2 REM-Parasomnien**

Zu den REM-Parasomnien gehören die wiederkehrende isolierte Schlafparalyse, Alpträume und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Die wiederkehrende isolierte Schlafparalyse im REM-Schlaf beschreibt den Zustand des Erwachens aus dem REM-Schlaf bei vollständiger Lähmung der Skelettmuskulatur. Willkürbewegungen können trotz Wachbewusstsein nicht ausgeführt werden. Die für den REM-Zustand typische

Atonie der Skelettmuskulatur, mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur, wird beim Erwachen aus dem REM-Schlaf nicht unterbrochen. Dieser Zustand hält einige Sekunden bis zu wenigen Minuten an und kann von Halluzinationen und Angst begleitet sein [72].

Eine weitere Form der REM-Schlaf Parasomnie sind die Albträume. Die Erinnerungen an die Albträume können einen Leidensdruck aufbauen.

Bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung kommt es im Gegensatz zur Schlafparalyse nicht zu einer vollständigen Muskelatonie, obwohl sich in der PSG im EEG der REM-Schlaf feststellen lässt [72]. So werden bei differentialdiagnostischen Untersuchungen zum Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung standardmäßig die PLMS in REM- und NREM-Schlaf aufgeschlüsselt [73].

#### **1.4.2.3 Andere Parasomnien**

Zu den anderen Parasomnien zählen z.B. schlafbezogene dissoziative Störungen, schlafbezogene Halluzinationen, schlafbezogene Essstörung und das Exploding-head-Syndrom [74].

#### **1.4.3 Störungen des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus**

Dieses Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch fehlende Synchronisation vom zirkadianen Rhythmus mit dem Wechsel von Tag und Nacht. Einerseits kann bei den permanenten Störungen der innere Rhythmusgeber gestört sein, andererseits führen bei der transienten Störung äußere Bedingungen zu einer Abweichung vom Schlaf-Wach-Rhythmus [75].

#### **1.4.4 Hypersomnolenz zentralen Ursprungs**

Tagesmüdigkeit und exzessive Einschlafneigung am Tage sind die Hauptcharakteristika für diese Gruppe von Schlafstörungen. Aufgrund dieser nicht spezifischen Symptome ist eine sehr sorgfältige Differentialdiagnose erforderlich. Die zentralen Hypersomnolenzen werden eingeteilt in die Narkolepsien Typ 1 (mit Kataplexie) und Typ 2 (ohne Kataplexie), idiopathische Hypersomnie und Hypersomnien, die durch psychische und/oder körperliche Erkrankungen bzw. durch Pharmaka verursacht sind [76]. Unter einer Kataplexie ist ein plötzlich und reversibel auftretender Verlust des Muskeltonus zu verstehen. Bei der Narkolepsie mit Kataplexie wurde ein selektiver Verlust der Orexin produzierenden Neurone im lateralen Hypothalamus gefunden [77, 78]. Eine enge Assoziation mit Human Leucocyte

Antigen (HLA), *HLA-DQB1\*06:02*, und mit der Influenza Impfung wurden beschrieben [79, 80].

#### **1.4.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen**

Zu den SBAS gehören zwei Schlafapnoe Syndrome:

- OSA Syndrom, das durch komplette oder partielle Verlegung der Atemwege hervorgerufen wird,
- zentrales Schlafapnoe Syndrom, das durch neurologische oder internistische Grunderkrankungen ausgelöst wird.

Weiterhin zählen die schlafbezogenen Hypoventilationssyndrome zu den SBAS, denen verschiedene andere Erkrankungen zugrunde liegen können, z.B. Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder respiratorische Insuffizienz. Die schlafbezogene Hypoxämie bildet eine Untergruppe [81, 82].

Die am häufigsten auftretende SBAS ist die OSA [19]. Der wiederholte Kollaps der oberen Atemwege während des Schlafes führt zu wiederkehrenden Verminderungen der Sauerstoffsättigung und zu Arousals und damit zu nächtlichem Aufwachen. Aufgrund dieser Schlafunterbrechungen finden die Patienten keinen erholsamen Schlaf. Die Patienten zeigen typische Symptome wie Schnarchen, Erstickungsgefühle und abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit [83]. Für die Diagnose ist die PSG der Goldstandard [84]. Die Wahrnehmung der Krankheit hat in letzter Zeit zugenommen, insbesondere bei Patienten mit Herz- und Stoffwechselkrankheiten.

Die Prävalenz von OSA ist bei Männern im Vergleich zu Frauen bis zum 55. Lebensjahr höher. Danach ist kein Geschlechterunterschied mehr nachweisbar [85]. Altersveränderungen im Hormonhaushalt werden dafür verantwortlich gemacht [86]. Zahlreiche Vorstellungen wurden entwickelt, welche pathophysiologischen Mechanismen der OSA zugrunde liegen und wie diese in Beziehung zu den bekannten Komorbiditäten wie Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Arrhythmien, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Diabetes mellitus bis hin zu Tumorerkrankungen stehen [87-89].

Bei der OSA sind die Hypopnoen und Apnoen sowie die Hypoxämien häufig im REM-Schlaf stärker als im NREM-Schlaf ausgeprägt [88, 89]. Während des REM-Schlafes tritt eine cholinerge Hemmung des Nervus hypoglossus auf [89].

Der Goldstandard in der Therapie der OSA ist nach wie vor die Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen positiven Atemwegdrucks (Continuous positive airway pressure (CPAP)) mittels bestimmter Ventilationsverfahren. Zunehmend erlangen Unterkiefer-

Protrusionsschienen als Alternative an Bedeutung. Zu diesen therapeutischen Möglichkeiten sind andere oral anzuwendende Hilfsmittel und die Stimulation des Nervus hypoglossus hinzugekommen [81]. Als hilfreich haben sich auch Lageveränderungen beim Schlafen (Vermeidung der Rückenlage), bestimmte chirurgische Verfahren an den oberen Atemwegen, z.B. Uvulopalatopharyngoplastik, und eine Gewichtsabnahme erwiesen [90, 91].

Das zentrale Schlafapnoe Syndrom ist ein nichtobstruktives Apnoe Syndrom und zeichnet sich durch einen intermittierend verminderten oder reflektorisch gesteigerten Atemantrieb aus, der zu einem ständigen Wechsel von Hyperventilation und Hypoventilation bis hin zur zentralen Apnoe führt. Das zentrale Schlafapnoe Syndrom tritt seltener als OSA auf und ist durch Apnoeereignisse charakterisiert, ohne dass dabei Anstrengungen unternommen werden, eine erschwerte Atmung zu überwinden. Die reduzierte Sauerstoffaufnahme und das zu langsam abgeatmete Kohlenstoffdioxid lösen eine Schlaffragmentierung, eine Insomnie mit Tagesschläfrigkeit und damit auch eine Hypersomnie aus. Die zum Erwachen führende Atemnot wird durch verstärktes Atmen schnell wieder ausgeglichen. Bekannt für den schnellen Wechsel von Hypo- und Hyperventilation ist die Cheyne-Stokes Atmung [90]. Die zentrale Schlafapnoe ist oft assoziiert mit Linksherzinsuffizienz, aber auch mit Opioidgebrauch [92, 93].

Hypoventilationssyndrome manifestieren sich zuerst im Schlaf. Die schlafbezogenen Hypoventilationssyndrome können ein frühes Stadium einer anderen chronischen Erkrankung darstellen. Die ICSD-3 beschreibt sechs Subtypen, wobei bis auf den idiopathischen Typ die Subtypen entsprechend der Ursachen bezeichnet werden [6]. Verursacht werden kann ein Hypoventilationssyndrom durch eine hypothalamische Dysfunktion, bestimmte Pharmaka, andere Erkrankungen oder durch genetische Veränderung. Das Ondine Syndrom, ein kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom, ist durch eine mangelhafte Atemstimulation charakterisiert und mit der Mutation des PHOX2B Gens verbunden [94]. Bekannt ist vor allem das durch Adipositas bedingte Hypoventilationssyndrom, das zuerst als Pickwick Syndrom bezeichnet wurde [95].

#### **1.4.6 Schlafbezogene Bewegungsstörungen**

Schlafbezogene Bewegungsstörungen werden unterteilt in RLS, PLMD, schlafbezogener Bruxismus und schlafbezogene rhythmische Bewegungsstörungen [96].

Einfache, stereotype und nicht zielgerichtete Bewegungen sind das Gruppenmerkmal der schlafbezogenen Bewegungsstörungen. Sie stören den Schlaf oder seinen Beginn und führen zu Tagesschläfrigkeit [6]. Komplexe Körperbewegungen, die den Schlaf stören, werden unter anderen Kategorien von Schlafstörungen eingeordnet, z.B. Parasomnien [6].

RLS Patienten leiden bei körperlicher Inaktivität aufgrund von Missempfindungen unter dem Drang, die Beine (selten die Arme) zu bewegen. Die Beschwerden treten besonders abends und nachts auf. Die Einschlafphase wird dadurch gestört, so dass die Patienten häufig erst später als gewünscht einschlafen und die Zeit des Nachtschlafs verkürzt wird [6]. Unter den schlafbezogenen Bewegungsstörungen nimmt das RLS eine besondere Stellung ein, da durch aktive Bewegungen die Beschwerden gelindert werden [6]. Die oben genannten Beschwerden dürfen nicht durch andere Erkrankungen verursacht sein [6]. Das RLS gilt als Krankheit mittleren und höheren Alters [97]. Die meisten Patienten mit RLS zeigen vermehrt PLMS, die wiederum dem Merkmal dieser Gruppe von Schlafstörungen entsprechen [98].

Nach den pathophysiologischen Ursachen für das RLS wird seit vielen Jahren intensiv gesucht. Aufgrund der Entdeckung, dass niedrige Dosen von L-DOPA zur Besserung der Beschwerden eines RLS führten, wurde eine Dysfunktion des Dopaminsystems postuliert und diese Hypothese im Laufe der Jahre durch weitere Befunde erhärtet. Nach wie vor sind Dopamin-Agonisten, z.B. Pramipexol, die Arzneimittel der ersten Wahl [99, 100]. So gilt auch das positive Ansprechen der Patienten auf Dopamin-Agonisten als unterstützendes Diagnosekriterium [6]. Die Störungen der Funktion des zentralen Dopaminsystems wurden in bestimmten Hirnstrukturen wie Cortex, Striatum, Diencephalon und Thalamus beobachtet [101, 102]. Ebenso spielen das zentrale glutamaterge,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) System und neuerdings das Adenosin System eine Rolle bei der Ausprägung der Symptome des RLS [103]. Weiterhin wurde ein zentrales Eisendefizit mit seiner Auswirkung auf die Funktion des Dopaminsystems als ein Mechanismus für die Entwicklung von RLS identifiziert [99, 103]. All diese Mechanismen reichen aber im Einzelnen nicht aus, um die Entstehung von RLS vollständig zu erklären. Als neuer Ansatz wird in letzter Zeit eine Störung der neuronalen Entwicklung diskutiert, die durch genetische Faktoren bedingt ist [103-105].

Eine hohe Anzahl an PLMS pro Stunde in einer PSG ist ein Hinweis auf eine PLMD. Jedoch erst dann, wenn zu einem PLMSI > 15/h Beschwerden der Betroffenen über

einen gestörten Schlaf oder eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit hinzu kommen, die nicht durch eine andere Krankheit oder durch Medikamente bzw. andere Wirkstoffe erklärbar sind, darf eine PLMD als Ausschlussdiagnose gestellt werden [57, 106]. Zudem wird als Diagnosevoraussetzung eine erhöhte Anzahl an Arousals angesehen, die mit PLMS assoziiert sind und sich in einem erhöhten PLMS Arousal Index äußern [107].

### **1.5 Beinbewegungen bei Schlafstörungen**

Periodische Beinbewegungen werden auch bei Personen ohne Schlafstörungen registriert (siehe Abschnitt 1.2). Ein häufiges Auftreten von PLMS kann die subjektive Schlafqualität, insbesondere wenn sie mit Arousals verbunden sind, verschlechtern [39]. Am häufigsten werden erhöhte Zahlen an PLMS bei Vorliegen eines RLS, gefolgt von Narkolepsie, OSA und REM-Schlaf-Verhaltensstörung gefunden. Dementsprechend wurden auch die PLMS vorwiegend bei diesen Erkrankungen untersucht. Daneben werden aber auch bei Hypersomnie und als isoliertes Phänomen bei PLMD erhöhte Zahlen an PLMS beobachtet [5, 108, 109].

Die meisten RLS Patienten zeigen PLMS während des Schlafes, insbesondere im NREM-Schlaf oder beim entspannten Wachsein [11]. Das Vorliegen eines hohen PLMSI ist für diese Erkrankung jedoch nicht zwingend, da 10 - 20% der RLS Patienten nur einen geringen PLMSI zeigen [98]. Eine hohe Anzahl von PLMS-Sequenzen kurzer Dauer wird als Indikator für eine schlechte Schlafqualität bei RLS Patienten angesehen [46]. Es konnte gezeigt werden, dass die Schwere des RLS mit der Höhe des PLMSI bei einem PLMSI über 15/h korreliert [110]. Dem gegenüber wiesen RLS Patienten ohne PLMS einen höheren Grad an Depression und Ängstlichkeit auf als RLS Patienten mit PLMS [110].

Zu den motorischen Störungen bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie gehören PLMS [111]. Im Vergleich zu RLS verlaufen die LM bei Narkolepsie Patienten weniger periodisch [10]. In der Arbeit von Pizza et al. wird von 35 Narkolepsie Patienten mit Kataplexie berichtet, von denen 40% hohe PLMSI Werte von  $\geq 15/h$  aufwiesen [112]. Interessant ist, dass PLMS auch im REM-Schlaf erfasst wurden und 9 Patienten PLMS im REM-Schlaf zeigten [112]. In einer weiteren Studie zu diesem Thema wurde übereinstimmend mit diesen Befunden beobachtet, dass bei Narkolepsie Patienten mit Kataplexie der PLMSI signifikant höher war als bei Kontrollpersonen [48, 113].

Eisensehr et al. verglichen die Schlafcharakteristika von Patienten mit PLMD mit denen der RLS Patienten [114]. Sowohl der PLMSI als auch der Index der mit Arousal verbundenen PLMS waren größer bei einer PLMD als beim RLS [114].

Ebenso ist bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine erhöhte Zahl an PLMS zu beobachten, wobei die Episoden im Vergleich zu Patienten mit RLS kürzer sind und größere Intervalle zwischen den Bewegungsabfolgen aufweisen [11, 115]. Charakteristisch für diese Erkrankung ist, dass die Betroffenen eine im Vergleich zu Kontrollen und zu RLS Patienten erhöhte Zahl an PLMS nicht nur während des NREM- sondern auch während des REM-Schlafs zeigten [11, 113]. Es wird diskutiert, dass die REM-Schlaf Atonie bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung aufgrund einer gestörten Hirnstammfunktion vermindert ist. Durch die fehlende Inhibition kommt es bei diesen Patienten im REM-Schlaf zu einer erhöhten Anzahl an Bewegungen sowie zum Ausleben von Träumen und zu Vokalisationen. Deshalb sind die PLMS im REM-Schlaf aussagekräftig für die Diagnose und Differentialdiagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung [115].

## **1.6 Neurobiologische Hintergründe der Regulation des REM-Schlafes bei Gesunden und bei Patienten mit Schlafstörungen**

Bis heute sind die grundlegenden neurobiologischen Mechanismen, die dem REM-Schlaf und seiner Regulation zugrunde liegen, nicht zufriedenstellend aufgeklärt. Es wurden Kerngebiete im Gehirn identifiziert, Leitungsbahnen aufgezeigt und beteiligte Transmissionssysteme eingegrenzt, die eine wichtige Rolle dabei spielen [116-118]. Aufgrund der komplexen Netzwerke mit einer Vielzahl eingebundener Überträgersysteme und beteiligter Hirn- und Rückenmarkstrukturen existieren nach wie vor große Wissenslücken und Unsicherheiten durch teilweise widersprüchliche Befunde. So wurden unterschiedliche Vorstellungen zu Verschaltungen von Transmissionssystemen, neuronalen Netzwerken und Funktionskreisen entwickelt [2, 116, 118, 119]. Nach wie vor besteht ein Bedarf an validen Erkenntnissen für die neurobiologischen und pathophysiologischen Grundlagen bei Schlafstörungen. Deshalb wird bei diesen Erkrankungen weiter intensiv nach den zugrundeliegenden Pathomechanismen gesucht. Ein wichtiger Grund für die unzureichenden Erkenntnisse zur Pathophysiologie dieser Erkrankungen ist auch darin zu sehen, dass nur wenige valide Tiermodelle für diese Krankheiten existieren, wie z.B. die Ratte mit Eisenmangel als Modell für RLS [120].

Bis heute besteht außerdem eine Kluft zwischen den Erkenntnissen zu den neurobiologischen Grundlagen des Schlafs bei Gesunden und den neuropathologischen Prozessen der Schlafstörungen. Der Bedarf nicht nur an Grundlagenforschung, sondern auch an klinischer Forschung ist unverändert groß.

## **1.7 Arzneimittel und deren Einfluss auf Schlaf und Beinbewegungen**

Arzneimittel mit bevorzugter Wirkung auf das Zentralnervensystem können die Schlafstruktur, seine Qualität, die Aktivität des Gehirns und die Bewegungen der Extremitäten beeinflussen. Eine Vielzahl von Arzneimitteln kann Schlafstörungen verursachen oder zum Ausbruch bringen. Am häufigsten werden RLS, PLMD, REM-Schlaf-Verhaltensstörung / REM-Schlaf ohne Atonie pharmakologisch induziert [121]. Im Folgenden werden Arzneimittel und ihre spezifischen Wirkungen vorgestellt, von denen bekannt ist, dass sie die Ergebnisse polysomnographischer Untersuchungen verfälschen oder direkt beeinflussen können.

### **1.7.1 L-Dopa, Dopaminagonisten, Dopaminantagonisten**

Wenn die Zahl der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra stark vermindert ist, entsteht Morbus Parkinson. Durch die Verabreichung von L-Dopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer wird das fehlende Dopamin im Gehirn substituiert. Arzneimittel, die ebenfalls in der Parkinson Therapie zum Einsatz kommen, sind vor allem Dopaminrezeptoragonisten, z.B. Pramipexol. Als unerwünschte Wirkung lösen sie Unruhe, Müdigkeit, Dyskinesien und Schlafstörungen aus [122]. Sowohl L-Dopa als auch Pramipexol hat als weitere Indikation das RLS. Mit ihnen kann eine effektive Therapie durchgeführt werden, und sie finden auch Einsatz in der Differentialdiagnostik. Andererseits können unter Therapie mit L-Dopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer bei disponierten Patienten mit RLS als unerwünschte Arzneimittelwirkung die Beschwerden des RLS zunehmen (Augmentation) [121, 123]. Aufgrund der Nebenwirkungen dieser Arzneimittel und der therapeutischen Wirksamkeit beim RLS werden durch diese Medikation die Ergebnisse einer PSG Studie bei einer zu untersuchenden Schlafstörung verändert.

Typische Neuroleptika (Antipsychotika) wirken durch Blockade postsynaptischer Dopamin(D)2-Rezeptoren antipsychotisch [124, 125]. Diese Wirkung wird durch den Angriff an den Rezeptoren im mesolimbisch-mesokortikalen System vermittelt und ist oft von Müdigkeit begleitet [125, 126]. Die Wirkung der Dopaminantagonisten am extrapyramidalen System führt zu entsprechenden Störungen wie Parkinson Syndrom,

Akathesie und Spätdyskinesien. Typische Vertreter dieser Arzneimittelgruppe sind die Butyrophenone Haloperidol und Benperidol [124]. Phenothiazine mit antipsychotischen Wirkungen und Thioxanthen- und Piperidinderivate zählen ebenfalls zu den Dopaminantagonisten. Bei diesen Antipsychotika finden wir auch Wirkungen auf andere Transmissionsysteme z.B. an Histamin-, adrenergen und muskarinergen Rezeptoren. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums der Dopaminantagonisten ist mit einer Beeinflussung motorischer Ereignisse zu rechnen [124]. Im Tierversuch wurde beobachtet, dass Haloperidol die REM-Schlafdauer verkürzt [127]. In einer Studie an freiwilligen gesunden Probanden erhöhte Haloperidol tendenziell die Schlafeffizienz und die Dauer des Schlafstadiums N2 im NREM-Schlaf [126].

### **1.7.2 Sedativa / Hypnotika und Antikonvulsiva / Antiepileptika**

Benzodiazepine werden wegen ihres breiten therapeutischen Wirkspektrums bei einer Vielzahl neurologischer und psychischer, aber auch orthopädischer Erkrankungen eingesetzt und gehören zu den am häufigsten verwendeten Neuropsychopharmaka. Benzodiazepine haben hypnotische, sedierende, antikonvulsive, anxiolytische und muskelrelaxierende Wirkungen. Bereits kleine Dosen vermindern die spontane Aktivität und die Reizantwort der Formatio reticularis. Etwas höhere Dosen lösen den anxiolytischen Effekt aus. Mit steigenden Dosen wird die quergestreifte Muskulatur relaxiert und der Schlaf gefördert. Erst in hohen Dosen wird ein Status epilepticus unterdrückt [124]. Die Wirkungsweise der Benzodiazepine ist die Verstärkung des inhibitorischen Effektes von GABA durch Angriff an einem Subtyp des GABA-Rezeptors, dem GABA-A-Rezeptor, im Zentralnervensystem. Mit paradoxen Wirkungen wie Agitiertheit muss gerechnet werden. Die Dauer von Schlafapnoen nimmt besonders bei älteren Menschen zu [124]. Agonisten an derselben Bindungsstelle des GABA-A-Rezeptors ohne Benzodiazepin Grundstruktur sind die sogenannten Z-Substanzen wie Zolpidem und Zopiclon, die keine anxiolytischen und muskelrelaxierenden Wirkungen zeigen. Sowohl die Z-Substanzen als auch die Benzodiazepine erhöhen die Gesamtschlafzeit, erleichtern den Schlafeintritt und vermindern das nächtliche Aufwachen [128]. Der NREM-Schlaf und die Latenz-Zeit bis zur ersten REM-Schlaf Periode sind verlängert [129]. Die Zeit des REM-Schlafes ist nur wenig verkürzt [130]. Bei Patienten mit einem Apnoe Syndrom und einem hohen PLMSI hat das Benzodiazepin Clonazepam jedoch nicht den PLMSI reduziert [131].

Das atypische Neuroleptikum Olanzapin, das vor allem Muskarinrezeptoren, Serotoninrezeptoren und Dopaminrezeptoren blockiert, ist in der Lage, ein RLS zu induzieren [121].

Antikonvulsiva / Antiepileptika unterdrücken epileptische Anfälle. Sowohl die Erregbarkeit von Neuronen als auch die Erregungsweiterleitung werden gehemmt. Die Gruppe der Antikonvulsiva / Antiepileptika ist heterogen. Neben den Benzodiazepinen finden sich Pharmaka, die spannungsabhängige Natrium-Kanäle und spannungsabhängige Kalzium-Kanäle hemmen oder an der Glutamatbindungsstelle des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors oder am  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure(AMPA)-Rezeptor angreifen [122]. Barbiturate greifen wie die Benzodiazepine am GABA-Rezeptor-Komplex an und erhöhen die Öffnungsdauer des Chloridkanals. Weitere Antikonvulsiva hemmen den Abbau oder die neuronale Wiederaufnahme von GABA. Für Gabapentin werden eine Hemmung der glutamatergen Erregungsübertragung sowie die Blockade zentraler Kalzium-Kanäle diskutiert [132]. Durch die Antikonvulsiva wird häufig Tagesschläfrigkeit ausgelöst, motorische Funktionen können beeinträchtigt sein, und es können z.B. Ataxien auftreten [132].

### **1.7.3 Antidepressiva**

Antidepressiva ist der Name für eine Klasse von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkungsweisen, aber derselben Hauptindikation, dem depressiven Syndrom. Die Einteilung kann nach der chemischen Struktur oder nach pharmakologischen Aspekten, d.h. ihren primären Wirkungsmechanismen, erfolgen. Die meisten Antidepressiva hemmen selektiv oder nicht-selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin. Hinzukommen kann auch die Hemmung der neuronalen Dopamin Wiederaufnahme. Weiterhin können Antidepressiva einen Agonismus am Muskarin(M1/M2)-Rezeptor, am Serotonin1A(5HT1A)-Rezeptor, Antagonismus am Serotonin2A(5HT2A)-Rezeptor und am Noradrenalin- $\alpha$ 2-Rezeptor zeigen. Besondere Einsatzgebiete bestimmter Antidepressiva sind neben Schlafstörungen auch Zwangsstörungen, Angst- und Panikstörungen, chronischer neuropathischer Schmerz und posttraumatische Belastungsstörungen. Die meisten Antidepressiva rufen unerwünschte zentrale Wirkungen hervor, z.B. Krampfanfälle durch Bupropion, einem selektiven Wiederaufnahmehemmer von Dopamin und Noradrenalin, sedativ-hypnotische Effekte nach Amitriptylin, einem trizyklischen Antidepressivum mit psychomotorisch dämpfender Wirkung, und Agomelatin, einem

Melatonin<sub>2</sub>(M<sub>2</sub>)-Rezeptoragonisten mit antagonistischer Wirkung am Serotonin<sub>2A</sub>-Rezeptor. Müdigkeit oder Unruhe sind die häufigsten psychischen Nebenwirkungen der Antidepressiva [124, 133]. Sedative und aktivierende trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer und auch Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer verlängern die REM-Schlaf Latenz und verkürzen die REM-Schlafzeit [121, 133]. Agomelatin und Mirtazapin zeigen auf beide Parameter keinen Einfluss [133]. Von einer Vielzahl von Antidepressiva, die auch unterschiedliche Wirkungsmechanismen haben, z.B. Citalopram, Paroxetin, Mianserin, Clomipramin, Venlafaxin, Fluoxetin, Mirtazapin, ist berichtet worden, dass sie PLMD und REM-Schlaf-Verhaltensstörung / REM-Schlaf ohne Atonie auslösen können [121]. Außerdem können die serotonerg wirksamen Antidepressiva die RLS Symptomatik verstärken [134].

## **1.8 Erkrankungen und deren Einfluss auf Beinbewegungen im Schlaf**

Von vielen Erkrankungen und Syndromen aus der Inneren Medizin, der Neurologie, der Psychiatrie und der Endokrinologie ist bekannt, dass sie aufgrund des jeweiligen zugrundeliegenden Pathomechanismus Einflüsse auf die Motorik der Extremitäten und /oder das EEG-Muster und/oder den Schlaf haben. Mit Schlafstörungen oder Veränderungen motorischer Aktivitäten häufig assoziierte Erkrankungen sind z.B. Depression, Epilepsie und Nierenfunktionsstörungen. Bei Schlafstörungen ist oft zu klären, ob diese unabhängig von den anderen Erkrankungen oder eine Folge bzw. Bestandteil dieser sind. Es werden im Folgenden die Krankheiten betrachtet, von denen bekannt ist, dass sie in der schlafmedizinischen Forschung bei polysomnographischen Untersuchungen die Ergebnisse verändern und verfälschen können.

### **1.8.1 Verletzungen des Rückenmarks**

Symptome von Rückenmark-Syndromen werden durch die Topographie der betroffenen spinalen Kerngebiete und Leitungsbahnen bestimmt. Die Höhe eines teilweisen oder kompletten Querschnitts prägt das klinische Bild. Werden längsverlaufende Bahnen lädiert, richtet sich der Ausfall nach ihrer Funktion. Entsprechend entwickeln sich Lähmungen oder Spastiken. Beispielsweise entstehen bei einem polyradikulären Syndrom symmetrische schlaffe Paresen. Bei einem Syndrom der Hinterstränge und spinozerebellaren Bahnen kann sich eine Tetraspastik entwickeln. Patienten mit schweren zervikalen oder thorakalen

Rückenmarkverletzungen zeigen eine Zunahme von RLS Beschwerden und eine Erhöhung des PLMSI [135]. Übereinstimmend weisen Patienten mit Myelopathien verschiedener Genese einen erhöhten PLMSI auf [136].

### **1.8.2 Multiple Sklerose**

Die Multiple Sklerose ist eine chronische Autoimmunerkrankung, welche mit einer Demyelinisierung von Nervenzellen und neurodegenerativen Prozessen im Zentralnervensystem einhergeht [137]. Bei jungen Erwachsenen treten im fortgeschrittenen Stadium unter anderem häufig Lähmungserscheinungen an den Beinen auf. Aufgrund von Herden an den Pyramidenbahnen kann sich zusammen mit der Lähmung eine Spastik entwickeln [138]. Streckspasmen sind typisch, aber auch Beugespasmen können auftreten. Die Multiple Sklerose ist häufig vergesellschaftet mit Schlafstörungen [9]. Bei Patienten mit Multipler Sklerose ist die Prävalenz von RLS um ein Mehrfaches höher im Vergleich zu gesunden Probanden [8, 139]. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Schädigung des zervikalen Rückenmarkes, dem Auftreten von RLS und Insomnie wurde beschrieben [140-142]. In PSG Untersuchungen an Patienten mit Multipler Sklerose wurde erstmalig beobachtet, dass PLMS nicht nur während des NREM-Schlafes, sondern auch im REM-Schlaf auftreten [7]. Bei einer Untergruppe von Patienten mit Multipler Sklerose war die Anzahl PLMS im REM-Schlaf deutlich erhöht [7]. Diese Untergruppe wies im Vergleich zu den anderen Patienten mit Multipler Sklerose einen doppelt so hohen Expanded Disability Status Scale Wert auf [7]. Die Expanded Disability Status Scale ist eine Skala, mit der der Grad der Behinderung eines Patienten mit Multipler Sklerose bestimmt werden kann [143].

### **1.8.3 Diabetes mellitus**

Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 ist die Inzidenz von Schlafstörungen erhöht, insbesondere das Auftreten von Insomnie und RLS [144]. Als Ursachen für die Schlafstörungen werden nicht nur die mit der Erkrankung einhergehenden Funktionsstörungen wie Schwankungen des Blutglukosespiegels und Nykturie, sondern auch die sich entwickelnden Folgeerkrankungen wie Polyneuropathie und Adipositas angesehen [145]. Bezüglich der Pharmakotherapie muss eine sorgfältige Differentialdiagnose zwischen RLS und diabetischer Neuropathie durchgeführt werden [146].

#### **1.8.4 Depression**

Schlafstörungen treten bei 60 - 90% der Patienten mit Depressionen auf, so dass Schlafstörungen als Biomarker für das Vorliegen einer Depression betrachtet werden [147]. Davon sind primäre Schlafstörungen schwierig abzugrenzen [148, 149]. Gestörter Schlaf wird nicht nur als ein wichtiges Symptom für eine Depression angesehen, sondern zeigt oft den Beginn einer Depression an. Die Patienten klagen über Schwierigkeiten beim Einschlafen, häufiges Aufwachen und darüber, dass der Schlaf nicht erholsam sei. Der Insomnie Score korreliert dabei mit dem Depressionsscore [150]. In der Schlafstruktur finden sich folgende charakteristische Veränderungen: Eine Reduktion der Latenz bis zur ersten REM-Schlafepisode und eine Zunahme der Zahl und Frequenz der Augenbewegungen im REM-Schlaf verbunden mit einer Zunahme der Gesamt-REM-Schlafzeit. Eine erhöhte Frequenz der Augenbewegungen im REM-Schlaf scheint wahrscheinlich einen prädiktiven Wert zu besitzen, da das Merkmal auch bei gesunden Verwandten zu beobachten ist [147]. Als Ursachen für die Schlafstörungen bei Depressionen werden eine Überaktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse und ein Circadian Locomotor Output Cycles Kaput(CLOCK)-Gen-Polymorphismus angenommen.

#### **1.8.5 Niereninsuffizienz**

Chronische Niereninsuffizienz wird oft von einer erhöhten Zahl an PLMS und den Schlafstörungen Schlafapnoe, RLS und Insomnie begleitet [151]. Im Endstadium einer Niereninsuffizienz kann es zum RLS kommen [152]. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bis jetzt nur unzureichend aufgeklärt. Störungen im Eisenhaushalt scheinen unter anderem eine Rolle zu spielen, da Eisensubstitution die Beschwerden von RLS und PLMD lindern konnte [153-155].

#### **1.8.6 Epilepsie**

Epileptische Anfälle können während des Wachseins und während des Schlafens auftreten. Während des Schlafens entstehen sie meist aus dem NREM-Schlaf heraus [156]. Nächtliche epileptische Anfälle stören generell die Schlafstruktur. Verschiedene Folgeeffekte auf den NREM- und REM-Schlaf wurden beobachtet [157, 158].

Die Prävalenz von Schlafstörungen bei Epilepsiepatienten liegt zwischen 24% und 55% [158]. Einige der Epilepsieformen stehen in besonders enger Beziehung zum Schlaf. Drei Beispiele seien angeführt. Die Frontallappenepilepsie ist schwer zu

diagnostizieren, da die Anfälle während des Schlafs auftreten, nicht immer von anderen Personen beobachtet werden und außerdem im Oberflächen-EEG häufig kein eindeutiges Anfallsmuster aufweisen. Oft wird die Fehldiagnose einer Schlafstörung gestellt [159, 160]. Die Juvenile myoklonische Epilepsie geht mit myoklonischen Zuckungen der Extremitäten einher und wird durch Schlafentzug verschlimmert [157]. Bei der benignen Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes treten die Anfälle fast nur in der Nacht auf und werden von typischen Veränderungen im EEG begleitet [157]. Dem Orexin-System, das für die Kontrolle des REM-Schlafes mitverantwortlich ist, wird indirekt auch ein Einfluss auf die Krampfschwelle zugesprochen [161]. Arzneimittel, die zur Epilepsiebehandlung verwendet werden, greifen gleichzeitig auch in die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus ein [158]. Die enge Beziehung zwischen Schlaf und Epilepsie liegt wahrscheinlich auch darin begründet, dass beim NREM-Schlaf und bei der Epilepsie dieselben thalamo-corticalen Bahnen als wichtige neurobiologische Funktionsgrundlage gesehen werden [158].

## **1.9 Aufgabenstellung**

Mit Hilfe einer retrospektiven Studie sollen die Schlafstörungen einer Prüfung hinsichtlich des Auftretens von PLMS im REM-Schlaf unterzogen werden. Es ist bekannt, dass PLMS auch im REM-Schlaf bei Patienten mit einer Narkolepsie, einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, einem RLS oder einer PLMD auftreten (siehe Abschnitt 1.5). Ebenfalls sind PLMS bei Patienten mit Multipler Sklerose, v.a. bei denjenigen Patienten, die einen höheren Grad der Behinderung aufwiesen, gefunden worden [7]. Es ist jedoch unklar, in welchem Ausmaß PLMS im REM-Schlaf bei Patienten mit nicht primär neurologischen Schlafstörungen, z.B. einer chronischen Insomnie oder SBAS, auftreten. Hinzu kommt, dass es nur wenig relevante Literatur zu PLMS im REM-Schlaf bei Schlafstörungen gibt. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Studien in der Literatur nur selten direkt vergleichbar, da die Untersuchungsbedingungen, Ableitverfahren, Auswertungen, Diagnosekriterien und Ein- und Ausschlussbedingungen für die Patienten nicht einheitlich waren. Diese Umstände geben Anlass zu einer Studie, die aktuelle diagnostische Kriterien ansetzt und unter einheitlichen Bedingungen erhobene polysomnographische Daten verwendet, um PLMS im REM-Schlaf bei ausgewählten Schlafstörungen zu untersuchen. Dabei müssen bekannte Störgrößen, die die PLMS im REM-Schlaf beeinflussen, berücksichtigt werden.

Deshalb ist es Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die PLMS, die PLMS Indices und weitere polysomnographische Parameter, getrennt nach NREM- und REM-Schlaf, bei verschiedenen Schlafstörungen zu erfassen und auszuwerten.

Zunächst wurden von mir in einer Pilotstudie am Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité retrospektiv polysomnographische Daten von Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen, die sich 2015 einer Diagnostik im Schlaflabor der Charité unterzogen hatten, ausgewertet. Für die Datenanalyse wurden aus 600 Fällen insgesamt 128 Patienten mit SBAS, Insomnie, Hypersomnie, Narkolepsie, RLS, PLMD und REM-Schlaf-Verhaltensstörung ausgewählt und in die Auswertung einbezogen. Von diesen Patienten lag die Einwilligung zur Auswertung ihrer Daten in anonymisierter Form schriftlich vor. Es deuteten sich Veränderungen des PLMSI im REM-Schlaf bei Patienten mit bestimmten Schlafstörungen an. Eine statistische Betrachtung der erhobenen Daten der Patienten gesondert nach bestimmten Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Depression) bzw. bestimmten Medikamenten (Antidepressiva, Dopaminagonisten) ließ vermuten, dass diese Komorbiditäten und Medikamente einen Einfluss auf den PLMSI haben könnten. Daraufhin wurde folgende Aufgabenstellung entwickelt:

Eine retrospektive, mehrere Jahre umfassende Analyse der PLMS im REM-Schlaf von Patienten mit den Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf, Hypersomnie, RLS und PLMD anhand von polysomnographischen Daten ist durchzuführen. Ein- und Ausschlusskriterien, die z.B. die Grunderkrankungen bzw. die Komorbiditäten und die Medikamente betreffen, sind zu definieren und zu berücksichtigen.

## **1.10 Hypothesen**

Entsprechend der Aufgabenstellung wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1a

Der PLMSI im REM-Schlaf unterscheidet sich bei Patienten mit den Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf, Hypersomnie, RLS, PLMD und deren Kombinationen voneinander.

#### Hypothese 1b

Unterscheiden sich die PLMSI im REM-Schlaf bei den genannten Schlafstörungen, ist der PLMSI im REM-Schlaf bei Patienten mit RLS, PLMD, Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung im Vergleich zu den Patienten mit den Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf und Hypersomnien außer Narkolepsie signifikant höher.

#### Hypothese 2

Der PLMSI im NREM-Schlaf unterscheidet sich bei Patienten mit den Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf, Hypersomnie, RLS, PLMD und deren Kombinationen voneinander.

#### Hypothese 3a

Das Verhältnis der PLMS zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf unterscheidet sich bei den einzelnen Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf, Hypersomnie, RLS, PLMD und deren Kombinationen voneinander.

#### Hypothese 3b

Das Verhältnis der PLMS zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf ist bei RLS, PLMD, Narkolepsie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung kleiner als bei den Schlafstörungen SBAS, Insomnie, Parasomnie im NREM- / REM-Schlaf und Hypersomnie außer Narkolepsie.

## **2 Methoden**

### **2.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe**

Die Daten, die für diese retrospektive Analyse Verwendung fanden, wurden aus archivierten Patientenakten des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum entnommen. Sie stammen von Patienten, die auf der Station W 56 behandelt wurden. Aus den Patientenakten wurden jeweils der Behandlungsvertrag, die PSG Berichte, der Arztbrief und die Selbstauskünfte zur Medikamenteneinnahme ausgewertet. Aus diesen Datensätzen wurde die Untersuchungsgruppe nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien gewonnen. Die Festlegung der Kriterien erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der internen Pilotstudie aus dem Jahr 2015.

Der Zeitraum der PSG Untersuchungen, deren Daten in dieser Studie verwendet wurden, erstreckt sich vom Beginn des Jahres 2014 bis zum November des Jahres 2017. Im Mittel durchliefen 650 Patienten pro Jahr die Station, so dass insgesamt über den Zeitraum von 2014 bis November 2017 etwa 2600 Datensätze mit PSG Berichten über mehrere Nächte zur Verfügung standen und gesichtet wurden. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.2) konnte ein Patientenkollektiv mit 138 Datensätzen aus den 2600 bewerteten Datensätzen ermittelt werden, das die Anforderungen der weiteren Auswertung erfüllte.

Außerdem wurden 16 schlafgesunde Kontrollpersonen in die Studie einbezogen, welche dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie die Patienten erfüllten und zusätzlich keine schlafmedizinischen Vorerkrankungen aufwiesen.

### **2.2 Erhebung der polysomnographischen Daten**

Im Schlaflabor existieren 11 Ableitplätze (ein Ableitplatz umfasst ein Einzelzimmer mit einem Bett und einem Polysomnographie-System), von denen bis 2018 vier Ableitplätze in den Zimmern 7, 8, 31, 32 der Station W 56 mit einem Geräte-Software-System von der Firma EMBLA® Systems ausgestattet waren. Das System bestand aus den Geräten N7000/S7000 und den Softwareprogrammen RemLogic™/Somnologica™ der Firma EMBLA® Systems.

Dieses ausgewählte Geräte-Software-System der Firma Embla® Systems bietet die technische Voraussetzung für die Registrierung von Beinbewegungen in einzelnen Schlafstadien. Speziell für die Erfassung der Beinbewegungen wurde im EMG mit zwei an der Unterschenkelvorderseite angebrachten Elektroden der Muskeltonus des

Musculus tibialis anterior abgeleitet. Alle PSG Ableitungen erfolgten einheitlich während der Nacht in Zimmern mit vergleichbaren Ausstattungen.

Die PLMS wurden vom automatisierten Analysesystem nach dem AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (Version 2.0 bis 2.4 entsprechend den Jahren 2014 bis 2017) automatisch klassifiziert und visuell berichtigt (semiquantitative Analyse) [18, 162]. Gemäß der AASM Kriterien muss eine Beinbewegung mindestens 0,5 s und darf maximal 10 s dauern. Der Beginn einer Beinbewegung ist der Zeitpunkt, an dem ein Anstieg der Spannung um 8  $\mu\text{V}$  über den Ruhewert im EMG erfolgt ist. Dieser Anstieg von 8  $\mu\text{V}$  gilt als minimale Amplitude. Das Ende einer Beinbewegung ist erreicht, wenn mindestens für 0,5 s die Spannung den Ruhewert bis 2  $\mu\text{V}$  im EMG nicht überschreitet. Eine PLMS Serie besteht aus mindestens vier Beinbewegungen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Bewegungen liegt zwischen 5 s und 90 s. Bewegungen mit beiden Beinen werden als eine Bewegung gezählt, wenn sie innerhalb von 5 s auftreten. Die erste Bewegung bestimmt die Periodenlänge [162]. Treten Beinbewegungen 0,5 s vor bis 0,5 s nach einer Apnoe oder Hypopnoe auf, sollen sie nicht erfasst werden.

Eine periodische Beinbewegung ist mit einem Arousal assoziiert, wenn zwischen dem Beginn beider Ereignisse nicht mehr als 0,5 s liegen, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst auftritt [56, 163]. In den Versionen 2.0 bis 2.4 des AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events wird festgelegt, dass von zwei Beinbewegungen, die in weniger als 10 s aufeinander folgen und jeweils mit einem Arousal verbunden sind, beide als Extremitätenbewegung gewertet werden können. Dabei wird nur das erste Ereignis als periodische Beinbewegung mit Arousal angesehen.

Von der Leitenden medizinisch-technischen Assistentin des Schlaflabors (Frau Beate Diecker) wurden die mit der Software RemLogic™/Somnologica™ erstellten polysomnographischen Befunde visuell gescort und korrigiert. Die Schlafstadien wurden rein visuell gescort.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Personen, die im Schlaflabor des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum zur Diagnostik polysomnographisch abgeleitet wurden. Berücksichtigt wurde nur die erste polysomnographisch dokumentierte Nacht im Schlaflabor.

Ausgeschlossen wurden alle Personen,

- die keine Einwilligung zur Auswertung ihrer Daten erteilten.
- die unter anderen Messbedingungen, mit anderen Aufzeichnungsgeräten und anderen Softwareprogrammen als den in Abschnitt 2.2 beschriebenen abgeleitet wurden.
- deren PSG Berichte nicht von einer vorher festgelegten, erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin visuell kontrolliert wurden. Es wurden nur die Aufzeichnungen der ersten Nächte, die von Frau Diecker ausgewertet wurden, verwendet.
- die an einer der folgenden Vorerkrankungen litten:  
Alle Formen der Epilepsie, des Diabetes mellitus, der Niereninsuffizienz, der Depression, der Erkrankung des Myelons und der Multiplen Sklerose. Alle anderen Krankheiten stellten kein Ausschlusskriterium dar.
- die folgende Arzneimittel einnahmen:  
Antidepressiva, Antikonvulsiva/Antiepileptika, L-Dopa,  
Dopaminagonisten/Dopaminantagonisten, Sedativa/Hypnotika.

### **2.4 Datenschutz**

In die retrospektive Datenanalyse wurden nur die Daten von den Patienten aufgenommen, die ihre Einwilligung zur Auswertung ihrer Daten in anonymisierter Form schriftlich unter der Erläuterung zur Datenübermittlung/Dateneinsicht zur Qualitätssicherung der Behandlung und für wissenschaftliche Forschungsvorhaben auf der Folgeseite des Behandlungsvertrages beim Aufnahmegespräch erklärt hatten.

## 2.5 Schritte der Datenerhebung von Patienten

Mit Hilfe des Charité internen Patienten Managementsystems der Firma SAP® wurden der Bettenbelegungsplan der Station W 56 für die Jahre 2014 - 2017 eingesehen und die Personen ermittelt, die in den vier Zimmern mit der beschriebenen Technik abgeleitet wurden (siehe Abschnitt 2.2).

Die aktuellen Patientenakten standen auf der Station W 56 zur Einsicht zur Verfügung. Die ausgelagerten Patientenakten wurden in den Archiven auf dem Gelände des Campus Virchow-Klinikum und dem Alt-Archiv-Rohrdamm gesichtet.

In der Patientenakte wurde als erstes das Vorliegen der Einwilligung zur Auswertung der Daten überprüft.

Als Nächstes wurden alle Patientenakten herausgesucht, deren PSG Berichte von Frau Diecker bearbeitet wurden.

Der folgende Schritt bestand in der Sichtung der Arztbriefe, die in den Patientenakten enthalten waren. Ihnen wurden die schlafmedizinischen Diagnosen nach ICSD-2 bzw. ICSD-3 und PSG Parameter, die nach dem AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (Version 2.0 bis 2.4) bewertet wurden, entnommen [23]. Um die Ausschlusskriterien für die vorher festgelegten Diagnosen und Medikamente umzusetzen, wurden außerdem nichtschlafmedizinische Diagnosestellungen nach ICD-10 und die angeordnete Arzneimitteltherapie berücksichtigt.

Für die Auswertung wurden die nachfolgend aufgeführten 69 Kenngrößen festgelegt. Davon wurden 31 als primäre Kenngrößen und 38 als sekundäre Kenngrößen betrachtet. Die Daten der primären Kenngrößen waren von besonderem Interesse für die Aufgabenstellung in der vorliegenden Arbeit und wurden für die statistische Bearbeitung verwendet. Die Daten der sekundären Kenngrößen können zusätzliche Informationen liefern und stehen für die Bearbeitung weiterführender Fragestellungen zur Verfügung. In der folgenden Auflistung sind die primären Kenngrößen mit einem • und die sekundären Kenngrößen mit einem o gekennzeichnet.

Aus den verbliebenen Patientenakten wurden folgende Daten in einer EXCEL Tabelle erfasst:

- Pseudonym für jeden Patienten,
- Geburtsdatum,
- Lebensalter (errechnet aus Geburtsdatum und Datum des PSG Analysebeginns),

- Geschlecht.

Aus den dazugehörigen Arztbriefen wurden die folgenden sieben schlafmedizinischen Diagnosen in der EXCEL Tabelle vermerkt:

- SBAS – Patienten mit der Diagnose SBAS,
- Insomnie – Patienten mit der Diagnose Insomnie,
- Hypersomnie – Patienten mit der Diagnose Hypersomnie (einschließlich Narkolepsie),
- Parasomnie REM – Patienten mit der Diagnose Parasomnie im REM-Schlaf,
- RLS – Patienten mit RLS,
- PLMD – Patienten mit PLMD,
- Parasomnie NREM – Patienten mit Parasomnie im NREM-Schlaf.

Aus den Arztbriefen ergab sich eine Gruppe von untersuchten Personen, die keine der sieben schlafmedizinischen Diagnosen erhalten hatten:

- Andere schlafmedizinische Diagnose / keine schlafmedizinische Diagnose.

Aus den Arztbriefen wurde ebenfalls entnommen, ob die Patienten weitere Diagnosen erhalten hatten:

- Weitere Diagnose – Patienten, die eine andere Krankheit haben, die nicht einer Ausschlussdiagnose entspricht.

Sowohl aus den Arztbriefen als auch aus dem Formblatt des Schlaflabors zur Selbstauskunft über die Medikamenteneinnahme wurde erfasst, ob weitere Medikamente (außer den Ausschlussmedikamenten) eingenommen wurden:

- Medikamente – Medikamente, die nicht den Ausschlussmedikamenten entsprechen.

Aus den PSG Berichten wurden folgende Parameter bei der Datenerfassung berücksichtigt und deren Daten in die EXCEL Tabelle übertragen (in Klammern sind die Abkürzungen für die Spaltenbezeichnungen angegeben):

- Datum des PSG Analysebeginns,
- Time in Bed (TIB) in Minuten – die Zeit, die während der Messung im Bett verbracht wurde,

- Total Sleep Time (TST) in Minuten – Gesamtschlafzeit (Summe der Zeiten der Schlafstadien),
- Wake after Sleep Onset (WASO) in Minuten – die gesamte Wachzeit nach Schlafbeginn,
- Schlafeffizienz (SE) in % – ergibt sich aus dem Quotienten von TST und TIB multipliziert mit 100%,
- Anzahl der Wachperioden,
- Schlaflatenz zu N1 in Minuten – Zeit vom Messbeginn bis zum Auftreten von Schlafstadium N1,
- Apnoe Hypopnoe Index N/h – Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde,
- Hypopnoe Index N/h – Anzahl von Hypopnoen pro Stunde,
- Apnoe Index N/h – Anzahl von Apnoen pro Stunde,
- Minimale SpO<sub>2</sub> in % – minimale prozentuale pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des peripheren Blutes,
- N1, N2, N3 in Minuten – Dauer der Schlafstadien N1, N2, N3,
- NREM in Minuten – Dauer des NREM-Schlafes (errechnet als Summe der Dauern der Schlafstadien N1, N2 und N3),
- REM in Minuten – Dauer des REM-Schlafes,
- Wachzeit in Minuten – Wachzeit während der Messperiode, errechnet sich aus der Differenz von TIB und TST,
- N1, N2, N3, REM in % der TST – der jeweilige prozentuale Anteil der Schlafstadien N1, N2, N3, REM an der Gesamtschlafzeit,
- LM Anzahl – Anzahl der Beinbewegungen,
- LM Index in N/h – Anzahl der Beinbewegungen pro Stunde,
- LM mit Apnoe Hypopnoe Anzahl – Anzahl der mit Apnoen und Hypopnoen verbundenen Beinbewegungen,
- LM mit Apnoe Hypopnoe Index in N/h – Anzahl der mit Apnoen und Hypopnoen verbundenen Beinbewegungen pro Stunde,
- LM ohne Verbindung Anzahl – Anzahl der Beinbewegungen ohne Verbindung zu Ereignissen im Schlaf,
- LM ohne Verbindung Index in N/h – Anzahl der Beinbewegungen ohne Verbindung zu Ereignissen im Schlaf pro Stunde,
- N1-, N2-, N3-, REM-LM Anzahl – Anzahl der Beinbewegungen in den jeweiligen Schlafstadien N1, N2, N3, REM,

- N1-, N2-, N3-, REM-LM Index in N/h – Anzahl der Beinbewegungen in den jeweiligen Schlafstadien N1, N2, N3, REM pro Stunde,
- PLMS Anzahl – Anzahl der periodischen Beinbewegungen während des Schlafes,
- PLMSI in N/h – Anzahl der periodischen Beinbewegungen während des Schlafes pro Stunde,
- PLMS mit Apnoe Hypopnoe Anzahl – Anzahl der mit Apnoen und Hypopnoen verbundenen periodischen Beinbewegungen,
- PLMS mit Apnoe Hypopnoe Index in N/h – Anzahl der mit Apnoen und Hypopnoen verbundenen periodischen Beinbewegungen pro Stunde,
- PLMS ohne Verbindung Anzahl – Anzahl der periodischen Beinbewegungen ohne Verbindung zu Ereignissen im Schlaf,
- PLMS ohne Verbindung Index in N/h – Anzahl der periodischen Beinbewegungen ohne Verbindung zu Ereignissen im Schlaf pro Stunde,
- N1-, N2-, N3-PLMS Anzahl – Anzahl der periodischen Beinbewegungen in den Schlafstadien N1, N2, N3,
- REM PLMS Anzahl – Anzahl der periodischen Beinbewegungen im REM-Schlaf,
- NREM PLMS Anzahl – Anzahl der periodischen Beinbewegungen im NREM-Schlaf (errechnet als Summe aus PLMS-Anzahl in N1, N2, N3),
- N1-, N2-, N3-PLMSI in N/h – Anzahl der periodischen Beinbewegungen in den Schlafstadien N1, N2, N3 pro Stunde,
- REM PLMSI in N/h – Anzahl der periodischen Beinbewegungen im REM-Schlaf pro Stunde,
- NREM PLMSI in N/h – Anzahl der periodischen Beinbewegungen im NREM-Schlaf pro Stunde,
- PLMS Sequenzen Anzahl – Anzahl von Sequenzen von periodischen Beinbewegungen,
- PLMS Sequenz Index in N/h – Anzahl von Sequenzen von periodischen Beinbewegungen pro Stunde,
- LM in PLMS Sequenz Anzahl – Anzahl der Beinbewegungen in Sequenzen von periodischen Beinbewegungen,
- Patient mit/ohne Gerät – Patient im Schlaflabor hat ein Therapiegerät oder nicht.

## **2.6 Schritte der Datenerhebung und Datenschutz für die Kontrollgruppe**

Um eine Möglichkeit des Vergleichs mit einer Kontrollgruppe zu erhalten, wurde eine Gruppe von Schlafgesunden in die Datenanalyse aufgenommen.

Die Daten für die Kontrollgruppe wurden freundlicherweise von Frau Julia Ryczewski bereitgestellt. Sie stammen aus einer klinischen Studie, die im Rahmen ihrer Dissertation mit dem Titel „Pilotstudie zur kontaktlosen Schlafüberwachung von Patienten mit verschiedenen schlafmedizinischen Erkrankungen mittels dreidimensionalem Videobild sowie Audiosignal („Kinect“)" erhoben wurden. Es handelte sich um einen Personenkreis von 20 Schlafgesunden, die dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie die Patienten erfüllten und zusätzlich keine schlafmedizinischen Vorerkrankungen aufwiesen.

Alle 20 Personen der Kontrollgruppe wurden um ihr schriftliches Einverständnis zur Nutzung und Veröffentlichung ihrer Daten in anonymisierter Form in dieser retrospektiven Studie gebeten. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne die Entstehung eines Nachteils von der Studie zurücktreten konnten.

Für 16 Personen der Kontrollgruppe lagen die schriftlichen Einwilligungserklärungen zur Datenverarbeitung vor, so dass nur die Datensätze dieser 16 Personen bei der Auswertung berücksichtigt wurden.

Nachdem die unterschriebenen Einwilligungserklärungen eingegangen waren, wurden dieselben Variablen wie für die Patienten bei der Datenerfassung berücksichtigt und in die EXCEL Tabelle übertragen.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Mit dem Programm Microsoft® EXCEL für Mac Version 16.15 wurden die gesamten erfassten Daten in tabellarischer Form zusammengestellt und zur weiteren statistischen Auswertung in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics für Mac Version 25 übertragen. Für die Darstellung der Ergebnisse fanden die Graphikprogramme von Microsoft® Word für Mac Version 16.15 und Microsoft® PowerPoint für Mac Version 16.15 Anwendung.

Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité und CRO SOSTANA GmbH, begleitete die statistische Analyse beratend.

Für die statistische Auswertung standen Datensätze für eine Gruppe von 138 Patienten und 16 schlafgesunden Studienteilnehmern zur Verfügung. Die primären

Variablen wurden einer deskriptiven und einer weiterführenden statistischen Auswertung unterzogen, wobei letztere vor allem Vergleiche der Stichproben und die logistische Regressionsanalyse beinhaltete.

### **2.7.1 Deskriptive Statistik**

Mit der deskriptiven Statistik erfolgten die Beschreibung, Bewertung und Darstellung der Variablen in den einzelnen Stichproben. Die Stichproben umfassten sowohl metrisch skalierte als auch kategoriale Merkmale als Scores sowie qualitative Merkmale. Zur Beschreibung der metrisch skalierten Variablen wurden die jeweiligen Lagemaße (Mittelwert, Median) und Streuungsmaße (Standardabweichung (SD), Interquartilsabstand (IQR), Spannweite (Range), maximaler und minimaler Wert) ermittelt und angegeben.

Für die kategorialen Merkmale als Scores wurden Median mit IQR, Range, maximaler und minimaler Wert bestimmt. Für die qualitativen Merkmale diente die Verteilung der errechneten absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Kategorien als Charakteristikum.

Um eine Entscheidung für die Anwendung von parametrischen oder nichtparametrischen Tests bei der anschließenden Analyse der Daten treffen zu können, war zunächst die Prüfung auf Normalverteilung erforderlich.

### **2.7.2 Prüfung auf Normalverteilung**

Die Verteilungen der Werte der metrisch skalierten Variablen in den Stichproben wurden statistisch mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet und grafisch mit Hilfe von Histogrammen und Quantil-Quantil-Plots (Q-Q-Plots) geprüft [164].

Für die dominierende Anzahl von Variablen konnte keine Normalverteilung angenommen werden, so dass bei der weiteren Auswertung nichtparametrische Testverfahren angewendet wurden. Dieses Vorgehen war auch der Tatsache geschuldet, dass bei nicht wenigen Einzelvergleichen in bestimmten Diagnosegruppen nur sehr geringe Stichprobenumfänge vorlagen.

### **2.7.3 Statistische Analyseverfahren**

Alle Zielgrößen wurden zunächst mit Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet. Insbesondere wurden die in Abschnitt 2.5 beschriebenen statistischen Maßzahlen und Verteilungen der einzelnen Merkmale bestimmt.

Die Prüfung auf mögliche Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben erfolgte für metrische Merkmale und Scores mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests, für qualitative Merkmale mittels  $\chi^2$ -Test bzw. Fisher-Test.

Im Falle von geringen Stichprobenumfängen, Unbalanziertheit oder nur spärlich besetzten Kontingenztafeln kamen exakte Tests zum Einsatz [165].

P-Werte  $\leq 0,05$  werden als statistisch signifikant betrachtet.

Um univariat gefundene Unterschiede einer multivariaten Prüfung auf mögliche Confounder zu unterwerfen, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse eingesetzt. Dabei dienten bestimmte Diagnosegruppen als Zielgröße und das im Vergleich der Diagnosegruppen als signifikant befundene Merkmal neben den möglichen Confoundern als Einflussgröße.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Die erzielten p-Werte sind in einer retrospektiven Studie als explorativ zu verstehen, d.h. lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus dem gleichen Grunde erfolgte keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für multiples Testen [165].

### **2.7.4 Darstellung der Ergebnisse**

Die Darstellung der Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse erfolgte tabellarisch oder graphisch mit Histogrammen, Balkendiagrammen und Boxplots. Im Boxplot werden Median, Interquartilsabstand, Ausreißer und extreme Ausreißer für die betrachteten Variablen angegeben. Der Median ist durch die waagerechte Linie in der Box gekennzeichnet. Werte, die das 1,5- bis 3-fache des Interquartilsabstandes betragen, werden als Ausreißer „außerhalb“ mit einem „o“ gekennzeichnet. Extreme Ausreißer gehen über das 3-fache des Interquartilsabstandes hinaus und werden als „weit außerhalb“ mit einem „\*“ markiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten für die Gesamtheit der Patienten und für die Kontrollgruppe

Die demographischen Daten der Patienten und Kontrollpersonen sind der Tabelle 3.1 zusammengestellt. Der Mittelwert des Alters der Gesamtheit der Patienten beträgt 51,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,4 Jahren. Der Median liegt bei 54 Jahren mit einem IQR von 18 Jahren. Die Altersspanne umfasst 71 Jahre und reicht von minimal 14 Jahren bis maximal 85 Jahren. Die Gesamtheit der Patienten setzt sich aus 36 Frauen (26,1%) und 102 Männern (73,9%) zusammen.

Der Mittelwert des Alters der Personen der Kontrollgruppe beträgt 31,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,2 Jahren. Der Median liegt bei 29 Jahren mit einem IQR von sieben Jahren. Die Altersspanne erstreckt sich hier über 39 Jahre. Das Minimum beträgt 18 Jahre und das Maximum 57 Jahre. Die Kontrollgruppe setzt sich aus acht Frauen (50%) und acht Männern zusammen (50%).

Tabelle 3.1: Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Patienten

		Kontrollgruppe	Gesamtheit Patienten
<b>Anzahl</b>	n	16	138
<b>Alter in Jahren</b>	Mean	31,31	51,43
	SD	10,27	14,43
	Median	29	54
	IQR	7	18
	Range	39	71
	Min	18	14
	Max	57	85
	<b>Geschlecht</b>		
<b>weiblich</b>	n	8	36
	%	50	26,1
<b>männlich</b>	n	8	102
	%	50	73,9

Abkürzungen: n, Anzahl der Personen; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

Es existiert kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben in Bezug auf das Geschlecht (exakter  $\chi^2$ -Test:  $p = 0,075$ ). Dagegen unterscheiden sich die Stichproben im Alter (exakter Mann-Whitney-Test:  $p < 0,0001$ ).

In den Abbildungen 3.1 und 3.2 sind die Altersverteilungen für die Gesamtheit der Patienten und für die Kontrollpersonen in Form von Histogrammen dargestellt. Die Abweichungen von den eingezeichneten Normalverteilungskurven weisen jeweils auf ein nicht normalverteiltes Alter der Gesamtheit der Patienten und der Kontrollgruppe hin.

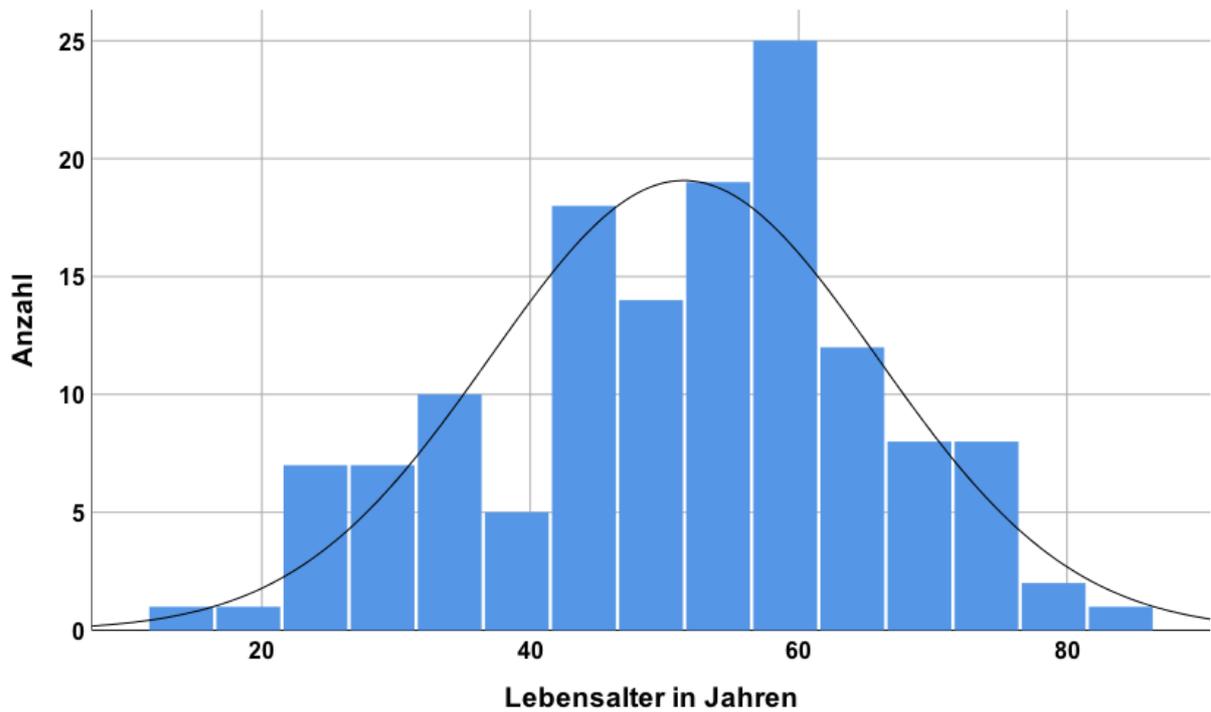


Abbildung 3.1: Altersverteilung der Gesamtheit der Patienten (n=138) mit Normalverteilungskurve

Erläuterung: Balkenbreite entspricht fünf Jahren.

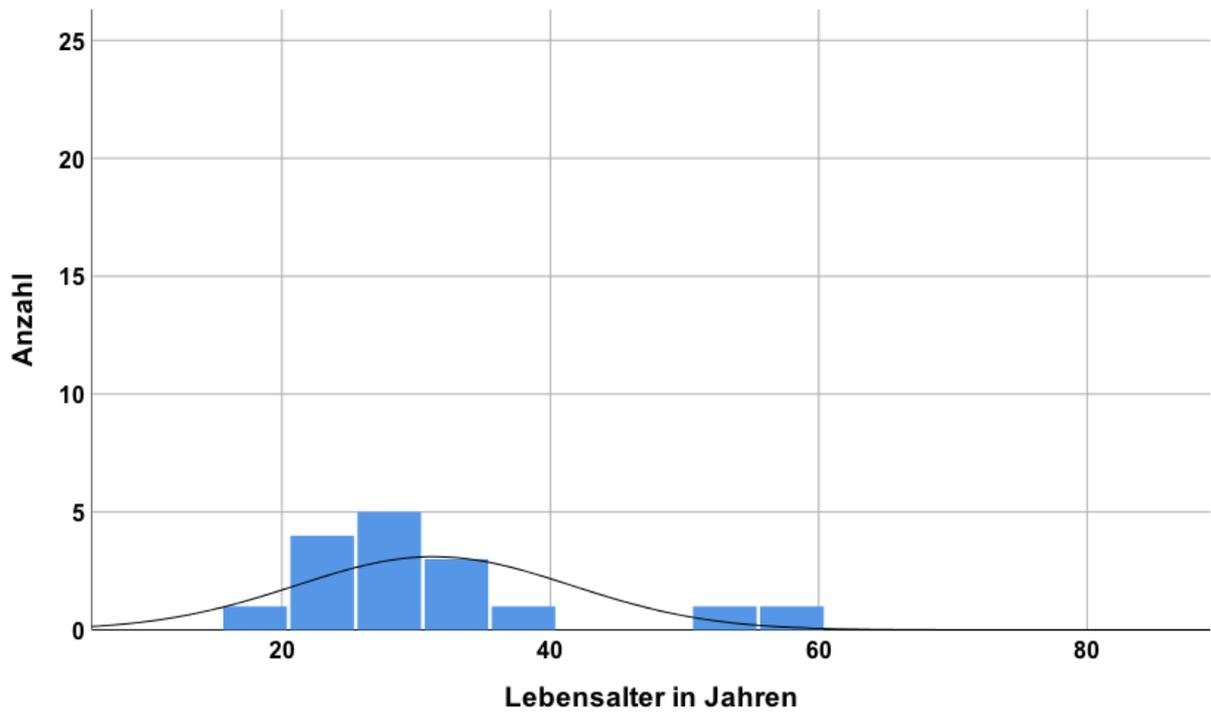


Abbildung 3.2: Altersverteilung der Kontrollpersonen (n=16) mit Normalverteilungskurve

Erläuterung: Balkenbreite entspricht fünf Jahren.

Aus Tabelle 3.1 und der Abbildung 3.3 lässt sich der Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Patienten sowohl im Mittelwert als auch im Median mit mehr als 20 Jahren ablesen.

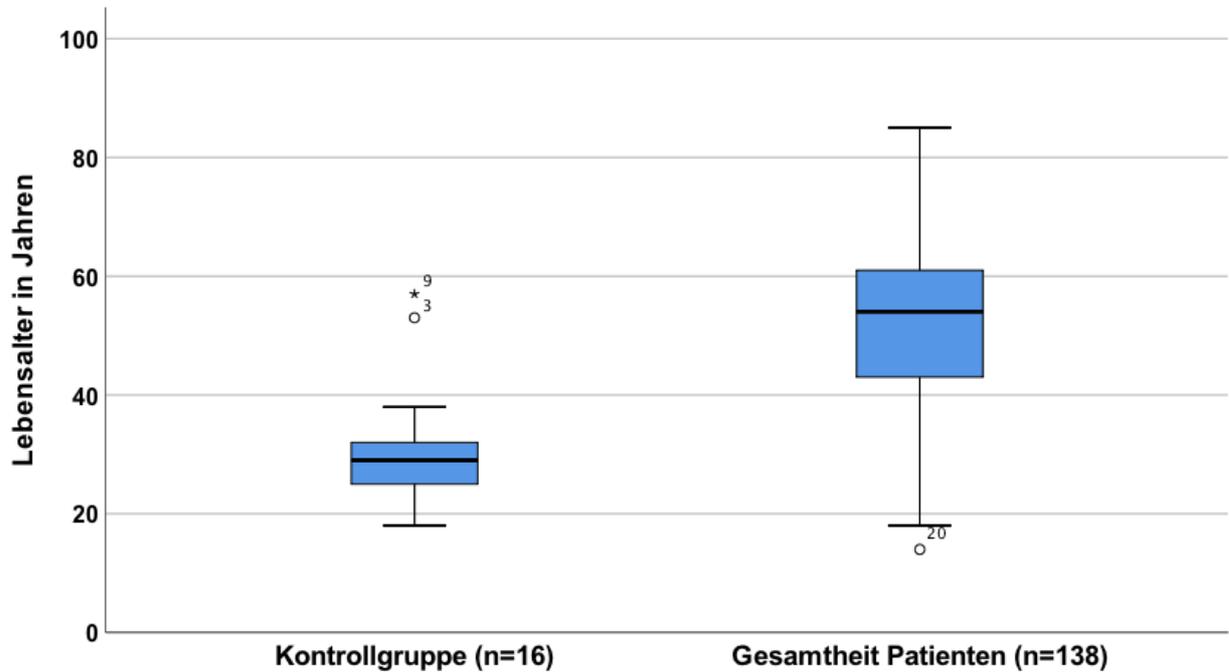


Abbildung 3.3: Vergleich der Altersverteilung der Kontrollgruppe mit der Gesamtheit der Patienten

Erläuterungen: Boxplots (° = milder Ausreißer, \* = extremer Ausreißer).

### 3.2 Einteilung der Patienten nach schlafmedizinischen Diagnosen

Die 138 Patienten wurden nach Einfach- und Mehrfachdiagnosen eingeteilt. So ergaben sich die in Tabelle 3.2 zusammengefassten Gruppen mit den dazugehörigen Patientenzahlen als absolute und relative Häufigkeiten.

Tabelle 3.2: Gruppeneinteilung der Patienten nach Diagnosen und die dazugehörigen absoluten und relativen Anzahlen der Patienten

<b>Diagnose</b>	<b>Gruppen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Einfach</b>	SBAS	59	42,8
	Insomnie	19	13,8
	Hypersomnie	4	2,9
	RLS	1	0,7
	PLMD	2	1,5
	Parasomnie im NREM-Schlaf	1	0,7
	Parasomnie im REM-Schlaf	2	1,5
<b>Mehrfach</b>	SBAS-Insomnie	10	7,3
	SBAS-RLS	9	6,5
	SBAS-PLMD	6	4,4
	Insomnie-Hypersomnie	3	2,2
	Insomnie-RLS	1	0,7
	Insomnie-PLMD	2	1,5
	Hypersomnie-Parasomnie im REM-Schlaf	1	0,7
	RLS-PLMD	1	0,7
	SBAS-RLS-PLMD	3	2,2
	SBAS-Insomnie-Hypersomnie	1	0,7
	<b>Keine Zuordnung</b>	Keine der vorgenannten Diagnosen <sup>1)</sup>	12
Fehlerhafter Eintrag <sup>2)</sup>		1	0,7
<b>Gesamtheit Patienten</b>		<b>138</b>	<b>100 <sup>3)</sup></b>

Erläuterungen: <sup>1)</sup>Diese Patienten haben keine von den sieben schlafmedizinischen Diagnosen SBAS, Insomnie, Hypersomnie, Parasomnie im REM-Schlaf, Parasomnie im NREM-Schlaf, RLS, PLMD oder ihren Kombination.<sup>2)</sup>Dieser Patient hat einen fehlerhaften Eintrag bei den Diagnosen in der Datenerfassung und ist keiner Diagnosegruppe zugeordnet. Er wird in der statistischen Analyse als „missing“ berücksichtigt. <sup>3)</sup>Gerundeter Wert. Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten.

Die SBAS stellt die häufigste Einzeldiagnose dar. SBAS ist auch bei den Patienten mit Mehrfachdiagnosen am häufigsten beteiligt.

Eine statistische Auswertung ist für weniger als fünf Patienten in einer Gruppe nicht sinnvoll. Diese Mindestanzahl erreichen 12 Gruppen in der Tabelle 3.2 nicht. Damit entfallen 12 Gruppen aus der Tabelle 3.2.

Die 12 Patienten der Gruppe „Keine der vorgenannten Diagnosen“ haben weder eine von den sieben schlafmedizinischen Diagnosen SBAS, Insomnie, Hypersomnie, Parasomnie im REM-Schlaf, Parasomnie im NREM-Schlaf, RLS, PLMD noch eine Kombination dieser Diagnosen erhalten. Sie stellen damit eine uneinheitliche Diagnosegruppe mit verschiedenen anderen schlafmedizinischen Diagnosen dar, für die im Weiteren auch keine Aussagen getroffen werden können.

Ein Patient hat einen fehlerhaften Eintrag in den Diagnosen bei der Datenerfassung und lässt sich somit keiner dieser Diagnosegruppen zuordnen.

Damit reduzierte sich die Anzahl der weiter zu betrachtenden Gruppen auf fünf Diagnosegruppen mit insgesamt 103 Patienten (75% der Gesamtheit der Patienten). In der Tabelle 3.3 sind die fünf Diagnosegruppen mit den dazugehörigen Patientenzahlen als absolute und relative Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtheit der Patienten zusammengefasst. Bei allen drei Mehrfachdiagnosegruppen stellt SBAS die Komorbidität dar.

Tabelle 3.3: Die fünf Diagnosegruppen und die dazugehörigen absoluten und relativen Anzahlen der Patienten, die für die weitere Analyse zur Verfügung standen

<b>Diagnose</b>	<b>Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>%<sup>1)</sup>,<sup>2)</sup></b>
<b>Einfach</b>	SBAS	59	42,8
	Insomnie	19	13,8
<b>Mehrfach</b>	SBAS und Insomnie	10	7,3
	SBAS und RLS	9	6,5
	SBAS und PLMD	6	4,4
	<b>Summe</b>	<b>103</b>	<b>74,8</b>

Erläuterungen:<sup>1)</sup>Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl von 138 Patienten (100%).  
<sup>2)</sup>Gerundete Werte. Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten.

Das Diagramm in Abbildung 3.4 verdeutlicht die jeweiligen Anteile der fünf Diagnosegruppen an der Gesamtheit der Patienten.

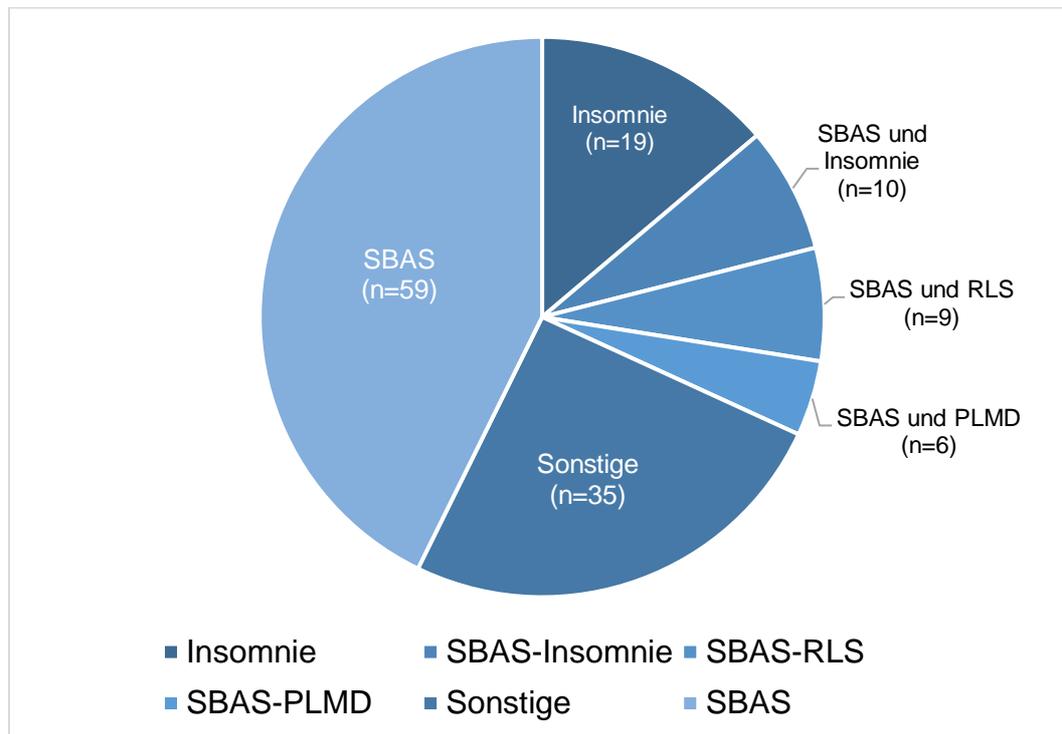


Abbildung 3.4: Anteile der fünf Diagnosegruppen an der Gesamtheit der Patienten

Erläuterungen: Sonstige, Patienten, die sich keiner der fünf Diagnosegruppen zuordnen ließen (siehe Abschnitt 3.2). Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten.

### 3.3 Demographische Daten der Diagnosegruppen

Die Altersverteilung der Patienten in den fünf Diagnosegruppen ist in Tabelle 3.4 und die Geschlechterverteilung in Tabelle 3.5 zusammengestellt.

#### 3.3.1 Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse

Zur Charakterisierung der Altersstruktur der einzelnen Gruppen wurden der Mittelwert mit Standardabweichung und der Median mit IQR, Range sowie Maximal- und Minimalwert angegeben. Die Spanne beim Durchschnittsalter für die fünf Diagnosegruppen erstreckt sich von 46 - 61 Jahren (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Altersverteilung für die Gesamtheit der Patienten und für die fünf Diagnosegruppen

		<b>Gesamtheit</b>	<b>SBAS</b>	<b>Insomnie</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>
		<b>Patienten</b>			<b>Insomnie</b>	<b>RLS</b>	<b>PLMD</b>
<b>Anzahl</b>	n	138	59	19	10	9	6
	%	100	42,8	13,8	7,3	6,5	4,4
<b>Alter in Jahren</b>	Mean	51,4	54,8	46,4	55,3	55,9	60,8
	SD	14,4	13,1	13,7	10,5	12	13,5
	Median	54	55	46	51	57	62
	IQR	18	17	25	19	19	25
	Range	71	59	41	31	37	36
	Min.	14	26	25	42	34	41
	Max.	85	85	66	73	71	77

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

Bei der Ermittlung der prozentualen Zusammensetzung der einzelnen Gruppen aus weiblichen und männlichen Patienten wurde die Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe als 100% angesetzt.

Die Verteilung der Geschlechter in den Diagnosegruppen ist nicht einheitlich. In der Diagnosegruppe SBAS-Insomnie sind Männer und Frauen gleich verteilt. In allen anderen Diagnosegruppen überwiegt der Anteil der Männer, wobei in den Diagnosegruppen SBAS-PLMD und SBAS-RLS nur Männer bzw. nur eine Frau vorkommen. Für Diagnosegruppen, die weniger als fünf Patienten eines Geschlechts umfassen, konnte keine weitere statistische Auswertung getrennt nach Geschlechtern durchgeführt werden.

Tabelle 3.5: Geschlechterverteilung für die Gesamtheit der Patienten und für die fünf Diagnosegruppen

<b>Geschlecht</b>		<b>Gesamtheit Patienten (n=138)</b>	<b>SBAS (n=59)</b>	<b>Insomnie (n=19)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=10)</b>	<b>SBAS- RLS (n=9)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=6)</b>
<b>weiblich</b>	n	36	13	8	5	1	0
	%	26,1	22	42,1	50	11,1	0
<b>männlich</b>	n	102	46	11	5	8	6
	%	73,9	78	57,9	50	88,9	100

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten.

### 3.3.2 Ergebnisse der explorativen statistischen Analyse

In der Abbildung 3.5 sind die quantitativen Daten der Altersstruktur der einzelnen Diagnosegruppen in Boxplots dargestellt. Da nicht für alle Diagnosegruppen eine Normalverteilung angenommen werden konnte und nur kleine Stichprobenumfänge vorlagen, wurde für den Vergleich der Gruppen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Tabelle 3.6 zeigt den statistischen Vergleich der Altersverteilung zwischen den Diagnosegruppen. Bis auf eine Ausnahme traten zwischen allen Diagnosegruppen mit  $p > 0,05$  keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung auf. Nur zwischen Insomnie und SBAS besteht ein Unterschied mit einem Wert von  $p = 0,041$ .

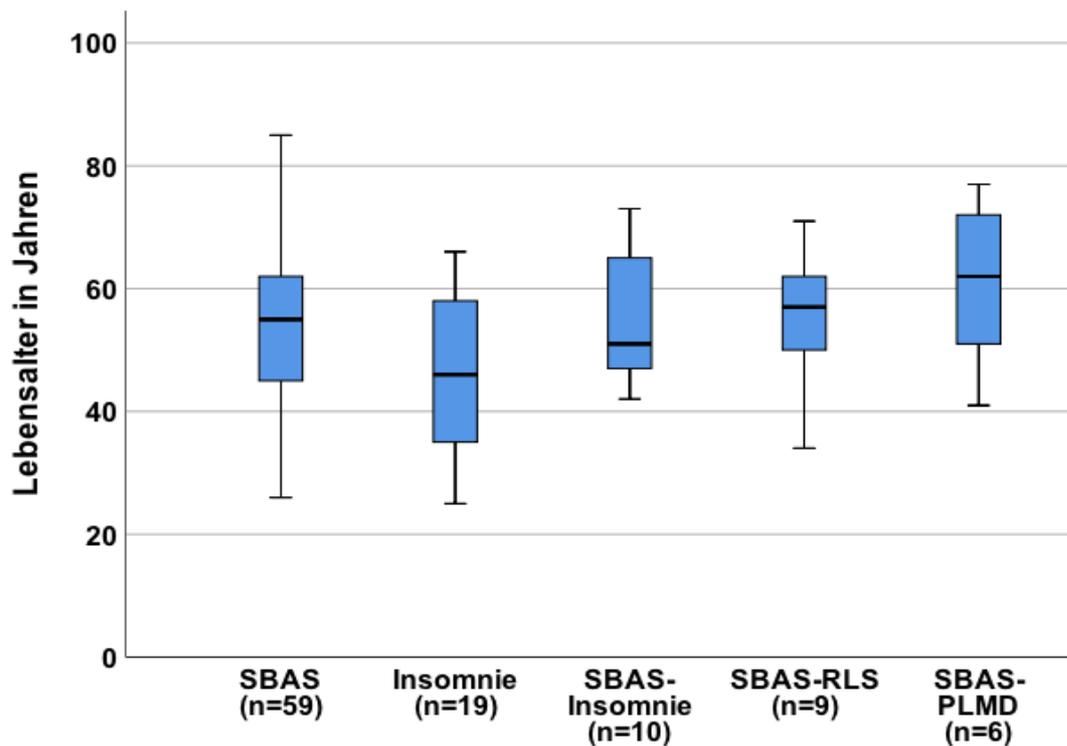


Abbildung 3.5: Altersverteilung der Diagnosegruppen als Boxplots

Abkürzung: n, Anzahl der Patienten.

Tabelle 3.6: p-Werte für die Unterschiede in der Altersverteilung der Diagnosegruppen untereinander

Signifikanz (p)	SBAS (n=59)	Insomnie (n=19)	SBAS-Insomnie (n=10)	SBAS-RLS (n=9)	SBAS-PLMD (n=6)
SBAS (n=59)	-	<b>0,041</b>	0,943	0,752	0,335
Insomnie (n=19)	<b>0,041</b>	-	0,147	0,087	0,052
SBAS-Insomnie (n=10)	0,943	0,147	-	0,795	0,381
SBAS-RLS (n=9)	0,752	0,087	0,795	-	0,438
SBAS-PLMD (n=6)	0,335	0,052	0,381	0,438	-

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig). Die grau hinterlegten p-Werte weisen auf einen signifikanten Unterschied hin. Abkürzungen: (p), p-Wert; n, Anzahl an Patienten.

### 3.4 Analyse der periodischen Beinbewegungen im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf von Patienten mit Schlafstörungen

#### 3.4.1 Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse der PLMSI

In der Tabelle 3.7 sind die PLMSI für die Gesamtheit der Patienten und die einzelnen Diagnosegruppen angegeben. Ausgedrückt als Mittelwert und Median ist der PLMSI bei der Diagnosegruppe Insomnie am geringsten und bei der Gruppe der SBAS-PLMD am höchsten. Die niedrigsten und höchsten Werte für Mittelwert bzw. Median unterscheiden sich um ein Mehrfaches. Der niedrigste Wert für den PLMSI beträgt im Mittelwert 8,08/h (im Median 0,50/h) und der höchste Wert ist im Mittelwert 57,50/h (im Median 67,90/h).

Tabelle 3.7: PLMSI im Gesamtschlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen

		<b>Gesamtheit</b>	<b>SBAS</b>	<b>Insomnie</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>
		<b>Patienten</b>			<b>Insomnie</b>	<b>RLS</b>	<b>PLMD</b>
<b>Anzahl</b>	n	138	59	19	10	9	6
	%	100	42,8	13,8	7,3	6,5	4,4
<b>PLMSI</b> <b>(N/h)</b>	Mean	12,18	8,18	8,08	9,10	33,38	57,50
	SD	23,86	12,20	29,81	20,80	36,05	29,74
	Median	2,10	2,30	0,50	2,30	23,60	67,90
	IQR	10,40	10,30	1,30	6,60	57,10	58,40
	Range	130,60	49,90	130,60	67,80	96,80	69,50
	Min.	0,00	0,00	0,00	0,00	2,70	19,70
	Max.	130,60	49,90	130,60	67,80	99,50	89,20

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

In der Tabelle 3.8 sind die PLMSI über die NREM-Schlafzeit (NREM PLMSI) für die Gesamtheit der Patienten und die einzelnen Diagnosegruppen angegeben. Im Mittel ist der NREM PLMSI in der Diagnosegruppe SBAS mit 8,71/h und im Median bei Insomnie mit 0,0/h am geringsten. Die höchsten Werte im Mittel mit 68,54/h bzw. im Median mit 81,18/h treten bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD auf. Die niedrigsten und höchsten Werte für Mean und Median unterscheiden sich, ähnlich wie der PLMSI im Gesamtschlaf, um ein Mehrfaches.

Tabelle 3.8: PLMSI im NREM-Schlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen

		<b>Gesamtheit</b>	<b>SBAS</b>	<b>Insomnie</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>
		<b>Patienten</b>			<b>Insomnie</b>	<b>RLS</b>	<b>PLMD</b>
<b>Anzahl</b>	n	138	59	19	10	9	6
	%	100	42,8	13,8	7,3	6,5	4,4
<b>NREM</b>	Mean	14,00	8,71	11,05	9,54	38,24	68,54
<b>PLMSI</b>	SD	28,93	13,40	42,08	22,68	41,55	36,91
<b>(N/h)</b>	Median	2,48	2,52	0,00	1,78	25,94	81,18
	IQR	11,19	11,04	1,14	6,37	69,65	72,43
	Range	184,17	56,63	184,17	73,49	103,75	86,89
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	3,41	20,00
	Max	184,17	56,63	184,17	73,49	107,16	106,89

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

Um den Einfluss des Geschlechts auf den PLMSI in den verschiedenen Schlafstadien statistisch prüfen zu können, war es notwendig, die PLMSI im NREM-Schlaf für die Diagnosegruppen getrennt nach dem Geschlecht anzuführen (siehe Tabelle 3.9). Die durchschnittlichen Werte für den PLMSI im NREM-Schlaf liegen in allen Diagnosegruppen bei den Männern höher als bei den Frauen. Auch die Maximalwerte der PLMSI im NREM-Schlaf sind bei den männlichen Patienten in den einzelnen Diagnosegruppen höher als bei den weiblichen.

Tabelle 3.9: PLMSI im NREM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen getrennt nach Geschlecht

Geschlecht		SBAS (n=59)		Insomnie (n=19)		SBAS-Insomnie (n=10)		SBAS-RLS (n=9)		SBAS-PLMD (n=6)	
		w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
Anzahl	n	13	46	8	11	5	5	1	8	0	6
	%	22	78	42,1	57,9	50	50	11,1	88,9	0	100
NREM PLMSI (N/h)	Mean	6,13	9,44	0,51	18,71	4,39	14,70	-	29,63	-	68,54
	SD	11,72	13,87	0,89	55,08	3,29	32,86	-	34,78	-	36,91
	Median	1,92	3,13	0,00	0,60	3,62	0,00	-	17,83	-	81,18
	IQR	4,15	13,02	0,96	2,79	5,61	36,74	-	36,52	-	72,43
	Range	43,23	56,63	2,47	184,17	8,80	73,48	-	103,50	-	86,89
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	-	3,41	-	20,00
	Max	43,23	56,63	2,47	184,17	9,43	73,48	-	106,91	-	106,89

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; w, weiblich; m, männlich; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

In der Tabelle 3.10 sind die PLMSI Werte über die REM-Schlafzeit (REM PLMSI) für die Gesamtheit der Patienten und die einzelnen Diagnosegruppen angegeben. Im Mittelwert ist der REM PLMSI in der Diagnosegruppe Insomnie mit 2,22/h am geringsten und im Mittelwert in der Gruppe SBAS-RLS mit 10,56/h am höchsten. Der Median ist mit 4,55/h bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD im Gegensatz zu den übrigen Gruppen mit 0,0/h am größten.

Tabelle 3.10 PLMSI im REM-Schlaf für die Gesamtheit der Patienten und die fünf Diagnosegruppen

		<b>Gesamtheit</b>	<b>SBAS</b>	<b>Insomnie</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>	<b>SBAS-</b>
		<b>Patienten</b>			<b>Insomnie</b>	<b>RLS</b>	<b>PLMD</b>
<b>Anzahl</b>	n	138	59	19	10	9	6
	%	100	42,8	13,8	7,3	6,5	4,4
<b>REM</b>	Mean	3,07	2,36	2,22	4,36	10,56	6,28
<b>PLMSI</b>	SD	8,47	7,89	5,37	8,02	20,52	6,56
<b>(N/h)</b>	Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,55
	IQR	0,00	0,00	1,30	8,80	14,60	14,30
	Range	61,70	38,10	21,20	23,60	61,70	14,40
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Max	61,70	38,10	21,20	23,60	61,70	14,40

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

Um den Einfluss des Geschlechts auf den PLMSI im REM-Schlaf statistisch prüfen zu können, war es notwendig die PLMSI Werte getrennt nach dem Geschlecht für die Diagnosegruppen anzuführen (siehe Tabelle 3.11). Die Mittelwerte und die Maximalwerte für den PLMSI im REM-Schlaf liegen im Gegensatz zu den PLMSI Werten im NREM-Schlaf bei den Männern nicht stets höher als bei den Frauen (siehe Tabelle 3.9 und 3.11).

Tabelle 3.11: PLMSI im REM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen getrennt nach Geschlecht

		<b>SBAS</b>		<b>Insomnie</b>		<b>SBAS-Insomnie</b>		<b>SBAS-RLS</b>		<b>SBAS-PLMD</b>	
		<b>(n=59)</b>		<b>(n=19)</b>		<b>(n=10)</b>		<b>(n=9)</b>		<b>(n=6)</b>	
<b>Geschlecht</b>		<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>
<b>Anzahl</b>	n	13	46	8	11	5	5	1	8	0	6
	%	22	78	42,1	57,9	50	50	11,1	88,9	0	100
<b>REM PLMSI (N/h)</b>	Mean	3,48	2,05	0,00	3,84	4,72	4,00	-	4,16	-	6,28
	SD	10,47	7,11	0,00	6,72	10,55	5,76	-	7,80	-	6,56
	Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	-	4,55
	IQR	1,70	0,00	0,00	5,90	11,80	10,00	-	6,10	-	14,30
	Range	38,10	37,10	0,00	21,20	23,60	12,50	-	22,40	-	14,40
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	-	0,00
	Max	38,10	37,10	0,00	21,20	23,60	12,50	-	22,40	-	14,40

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; w, weiblich; m, männlich; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

### 3.4.2 Ergebnisse der explorativen statistischen Analyse der PLMSI

Da die Normalverteilung der PLMSI Werte im Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf nicht bei allen Diagnosegruppen gegeben war, wurde mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen geprüft. In der Tabelle 3.12 werden die Ergebnisse der statistischen Analyse hinsichtlich der Unterschiede der PLMSI im Gesamtschlaf zwischen den fünf Diagnosegruppen dargestellt.

Signifikante Unterschiede im PLMSI im Gesamtschlaf finden sich zwischen den Diagnosegruppen SBAS und Insomnie. Diese beiden Diagnosegruppen unterscheiden sich jeweils von den Doppeldiagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD signifikant. Außerdem unterscheidet sich SBAS-Insomnie signifikant von SBAS-RLS und von SBAS-PLMD. Dagegen liegt kein signifikanter Unterschied zwischen SBAS-RLS und SBAS-PLMD vor.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Diagnosegruppen SBAS und Insomnie sich auch in der Altersverteilung signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 3.6)

Tabelle 3.12: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im Gesamtschlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen

Signifikanz (p)	SBAS (n=59)	Insomnie (n=19)	SBAS- Insomnie (n=10)	SBAS- RLS (n=9)	SBAS- PLMD (n=6)
SBAS (n=59)	-	<b>0,013</b>	0,712	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>
Insomnie (n=19)	<b>0,013</b>	-	0,087	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
SBAS-Insomnie (n=10)	0,712	0,087	-	<b>0,011</b>	<b>0,003</b>
SBAS-RLS (n=9)	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,011</b>	-	0,239
SBAS-PLMD (n=6)	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	0,239	-

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Asymptotische Signifikanz (2-seitig). Die grau hinterlegten p-Werte weisen auf einen signifikanten Unterschied hin. Abkürzungen: (p), p-Werte; n, Anzahl der Patienten.

In der Tabelle 3.13 sind die Ergebnisse der statistischen Analyse hinsichtlich der Unterschiede der PLMSI im NREM-Schlaf zwischen den fünf Diagnosegruppen zusammengestellt.

Die statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen im PLMSI im NREM-Schlaf sind dieselben wie im Gesamtschlaf (vergleiche Tabelle 3.12 und Tabelle 3.13).

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Diagnosegruppen SBAS und Insomnie sich in der Altersverteilung signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.13: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im NREM-Schlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen

Signifikanz (p)	SBAS (n=59)	Insomnie (n=19)	SBAS- Insomnie (n=10)	SBAS- RLS (n=9)	SBAS- PLMD (n=6)
SBAS (n=59)	-	<b>0,013</b>	0,500	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>
Insomnie (n=19)	<b>0,013</b>	-	0,263	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
SBAS-Insomnie (n=10)	0,500	0,263	-	<b>0,009</b>	<b>0,003</b>
SBAS-RLS (n=9)	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	-	0,239
SBAS-PLMD (n=6)	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	0,239	-

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Asymptotische Signifikanz (2-seitig). Die grau hinterlegten p-Werte weisen auf einen signifikanten Unterschied hin. Abkürzungen: (p), p-Werte; n, Anzahl der Patienten.

In der Tabelle 3.14 sind die Ergebnisse der statistischen Analyse hinsichtlich der Unterschiede der PLMSI im REM-Schlaf zwischen den fünf Diagnosegruppen zusammengefasst.

Signifikante Unterschiede finden sich zwischen der Diagnosegruppe SBAS und den beiden Doppeldiagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD.

Tabelle 3.14: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im REM-Schlaf zwischen allen fünf Diagnosegruppen

<b>Signifikanz (p)</b>	<b>SBAS (n=59)</b>	<b>Insomnie (n=19)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=10)</b>	<b>SBAS- RLS (n=9)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=6)</b>
<b>SBAS (n=59)</b>	-	0,402	0,288	<b>0,043</b>	<b>0,005</b>
<b>Insomnie (n=19)</b>	0,402	-	0,641	0,224	0,064
<b>SBAS-Insomnie (n=10)</b>	0,288	0,641	-	0,604	0,282
<b>SBAS-RLS (n=9)</b>	<b>0,043</b>	0,224	0,604	-	0,709
<b>SBAS-PLMD (n=6)</b>	<b>0,005</b>	0,064	0,282	0,709	-

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Asymptotische Signifikanz (2-seitig). Die grau hinterlegten p-Werte weisen auf einen signifikanten Unterschied hin. Abkürzungen: (p), p-Werte; n, Anzahl der Patienten.

Die nächsten Tabellen (siehe Tabelle 3.15 und Tabelle 3.16) enthalten die Ergebnisse der Prüfung auf Geschlechterunterschiede innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen für PLMSI im NREM- und REM-Schlaf.

Ein Vergleich der PLMSI für REM- und NREM-Schlaf zwischen den Geschlechtern war nicht bei allen Diagnosegruppen möglich, da sich unter den Patienten mit den Diagnosen SBAS-RLS und SBAS-PLMD nur eine bzw. keine Frau befand. In den anderen Diagnosegruppen treten keine signifikanten Geschlechterunterschiede im NREM PLMSI auf (siehe Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: p-Werte für die Prüfung auf Geschlechterunterschiede innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen im PLMSI im NREM-Schlaf

	<b>weiblich</b>	<b>SBAS (n=13)</b>	<b>Insomnie (n=8)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=5)</b>	<b>SBAS- RLS (n=1)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=0)</b>
<b>männlich</b>						
<b>SBAS (n=46)</b>	p=0,920					
<b>Insomnie (n=11)</b>	p=0,330					
<b>SBAS-Insomnie (n=5)</b>	p=0,111					
<b>SBAS-RLS (n=8)</b>	n.b.					
<b>SBAS-PLMD (n=6)</b>	n.b.					

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig). Aufgrund der zu geringen Anzahl bzw. des Fehlens an weiblichen Patienten in den Diagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD, konnten die Geschlechterunterschiede im NREM PLMSI nicht geprüft werden. Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; p, p-Wert; n.b., nicht bestimmbar.

Eine deutliche Tendenz für einen Unterschied in der Geschlechterverteilung mit  $p = 0,058$  ergab sich bei den Insomnie Patienten im REM-Schlaf (siehe Tabelle 3.16). Aus der Tabelle 3.11 ist ersichtlich, dass keine der Patientinnen mit Insomnie PLMS im REM-Schlaf gezeigt hat.

Tabelle 3.16: p-Werte für den Vergleich der PLMSI im REM-Schlaf innerhalb der Diagnosegruppen zwischen den Geschlechtern

	<b>weiblich</b>	<b>SBAS (n=13)</b>	<b>Insomnie (n=8)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=5)</b>	<b>SBAS- RLS (n=1)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=0)</b>
<b>männlich</b>						
<b>SBAS (n=46)</b>	p=0,186					
<b>Insomnie (n=11)</b>	p=0,058					
<b>SBAS-Insomnie (n=5)</b>	p=1,000					
<b>SBAS-RLS (n=8)</b>	n.b.					
<b>SBAS-PLMD (n=6)</b>	n.b.					

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig). Aufgrund der zu geringen Anzahl bzw. des Fehlens an weiblichen Patienten in den Diagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD, konnten die Geschlechterunterschiede im REM PLMSI nicht geprüft werden. Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; p, p-Wert; n.b., nicht bestimmbar.

### 3.4.3 Ergebnisse der logistischen Regression

Mit der univariaten Auswertung wurden zwischen den Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS sowie SBAS und SBAS-PLMD signifikante Unterschiede in den PLMSI-Werten für Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf nachgewiesen (siehe Tabelle 3.12, Tabelle 3.13 und Tabelle 3.14).

Mit Hilfe der binären logistischen Regression wurde anschließend getestet, ob mögliche Confounder dieses Ergebnis wesentlich mitbestimmt haben könnten. Darüber hinaus lässt sich auch das Risiko berechnen, unter dem ein Patient an SBAS oder SBAS-RLS bzw. SBAS-PLMD leiden könnte. Als Einflussgrößen kommen neben dem schlafmedizinisch relevanten Parameter PLMSI das Alter und das Geschlecht der Patienten als mögliche Confounder hinzu. Für die Rechnungen wurden die Kombinationen Alter und Geschlecht mit den PLMSI Werten für Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf untersucht. Die Tabelle 3.17 zeigt den Typ, die Bezeichnung und die Skalierung der abhängigen und unabhängigen Variablen, die bei der Regressionsrechnung verwendet wurden. Für SBAS versus SBAS-PLMD war eine logistische Regression auf Grund der zu kleinen Patientenzahl in dieser Weise nicht durchführbar.

Tabelle 3.17: Variablentyp, Bezeichnungen und Skalierung der in der multivariaten logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS berücksichtigten Variablen

Variablentyp	Bezeichnung	Skalierung
<b>abhängige Variable</b>	SBAS vs. SBAS-RLS <sup>1)</sup>	nominal, dichotom
<b>unabhängige Variable</b>	REM PLMSI <sup>2)</sup>	
	NREM PLMSI <sup>3)</sup>	metrisch
	PLMSI <sup>4)</sup>	
<b>möglicher Confounder</b>	Alter	metrisch
<b>möglicher Confounder</b>	Geschlecht	nominal, dichotom

Erläuterungen: Für <sup>1)-4)</sup> erfolgte jeweils eine separate logistische Regression.

Die Ergebnisse der binären logistischen Regressionsrechnungen für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit Alter und Geschlecht und REM PLMSI sind in Tabelle 3.18 zusammengestellt und dienen als Beispiel für die Interpretation der Regressionsrechnungen der anderen Kombinationen.

Tabelle 3.18: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen REM PLMSI, Geschlecht und Alter

<b>Unabhängige Variablen</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>REM PLMSI</b>	0,067	0,032	1,069
<b>Geschlecht (m vs. w)</b>	1,947	0,220	7,009
<b>Alter</b>	0,009	0,748	1,009

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Die p-Werte für die Variablen Geschlecht ( $p = 0,220$ ) und Alter ( $p = 0,748$ ) sind deutlich höher als  $\alpha = 0,05$ . Dies weist darauf hin, dass der Einfluss des Geschlechts und auch des Alters mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig ist, also im konkreten Fall keinen Einfluss auf das Eintreten der Diagnose SBAS-RLS hat. Für den REM PLMSI wurde dagegen mit  $p = 0,032$  ein kleinerer Wert als  $\alpha = 0,05$  bestimmt. Das bedeutet, dass der REM PLMSI einen wesentlichen Einfluss auf das Eintreten der Diagnosen SBAS versus SBAS-RLS ausübt, andererseits Alter und Geschlecht dieses Eintreten nicht beeinflusst haben.

Die Odds Ratio (oder das Risikoverhältnis) vergleicht allgemein die Risiken zweier Merkmale, hier die abhängige Variable (Diagnose SBAS oder SBAS-RLS) und die unabhängige Variable (z.B. Geschlecht männlich oder weiblich):

Tabelle 3.19: Variablen zur Berechnung der Odds Ratio

	<b>SBAS-RLS</b>	<b>SBAS</b>
<b>Männer (M)</b>	a: Häufigkeit des Auftretens	b: Häufigkeit des Auftretens
<b>Frauen (F)</b>	c: Häufigkeit des Auftretens	d: Häufigkeit des Auftretens

Zur Berechnung der Odds Ratio wird folgende Formel verwendet, die die definierten Größen aus Tabelle 3.19 berücksichtigt:

Odds (Risiko)(M)[SBAS-RLS] =  $a/b$ , Odds (Risiko)(F)[SBAS-RLS] =  $c/d$ . Odds Ratio =  $a/b:c/d$ .

Ist die Odds Ratio = 1, so gibt es keinen Unterschied in den Risiken. Werden beim Geschlecht die Männer auf die Frauen bezogen und liegt das Augenmerk bei der

Diagnose auf SBAS-RLS, so bedeutet eine Odds Ratio  $> 1$ , dass das Risiko für die Diagnose SBAS-RLS bei den Männern größer ist als bei den Frauen, d.h. bei Männern kommt SBAS-RLS im Verhältnis zu SBAS häufiger vor (für  $< 1$  entsprechend umgekehrt). Diese Beschreibung verdeutlicht, dass eine Risikointerpretation nur dann sinnvoll ist, wenn angegeben wird, auf welche Kategorien der Merkmale Bezug genommen wird. In SPSS erfolgt die Kodierung der abhängigen Variablen so, dass SBAS-RLS im Fokus steht; für das Geschlecht ist die Bezugnahme männlich versus weiblich. Die Interpretation der Odds Ratio für stetige Merkmale bezieht sich dagegen auf eine Änderung um eine Einheit des jeweiligen Merkmals, bezogen auf die entsprechende Kategorie der abhängigen Variablen.

Damit folgt gemäß Tabelle 3.18:

Bei einer Änderung vom REM PLMSI um eine Einheit steigt das Risiko des Eintretens der Diagnose „SBAS-RLS“ um 6,9%.

Für die folgenden beiden unabhängigen Variablen Geschlecht und Alter ist die Signifikanz nicht gegeben. Keine Signifikanz bedeutet, dass die Interpretation formal zulässig ist, es aber nicht erlaubt ist, diese auf die zugrundeliegende Population zu verallgemeinern, d.h. sie gilt nur für die vorliegende Stichprobe (mit wenigen Patienten). Unter Beachtung dieser Einschränkung ist das Risiko für das Eintreten der Diagnose „SBAS-RLS“ für Männer um das Siebenfache gegenüber den Frauen erhöht. Ebenso ergibt sich aus Tabelle 3.18, dass bei einer Alterszunahme um ein Jahr das Risiko für das Eintreten der Diagnose „SBAS-RLS“ um ca. 1% steigt.

Analoges gilt für den NREM PLMSI und den PLMSI im Gesamtschlaf, deren Ergebnisse in den Tabellen 3.20 und 3.21 zusammengefasst sind. Auch hier spielen Alter und Geschlecht keine dominierende Rolle.

Tabelle 3.20: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen PLMSI Gesamtschlaf, Geschlecht und Alter

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>PLMSI</b>	0,061	0,006	1,063
<b>Geschlecht (m vs. w)</b>	2,094	0,261	8,119
<b>Alter</b>	-0,016	0,627	0,984

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Tabelle 3.21: Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS mit den unabhängigen Variablen NREM PLMSI, Geschlecht und Alter

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>NREM PLMSI</b>	0,056	0,007	1,057
<b>Geschlecht (m vs. w)</b>	1,972	0,278	7,185
<b>Alter</b>	-0,018	0,596	0,982

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Eine logistische Regression für SBAS und SBAS-PLMD war aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten nicht mit beiden Confoundern durchführbar. Es werden deshalb nur die Ergebnisse der logistischen Regressionen mit dem Alter als möglichem Confounder in den Tabellen 3.22 bis 3.24 für den PLMSI im Gesamt-, im NREM- und REM- Schlaf angegeben.

Tabelle 3.22 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen PLMSI Gesamtschlaf und Alter

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>PLMSI</b>	0,104	0,004	1,110
<b>Alter</b>	-0,037	0,531	0,964

Abkürzungen: Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Tabelle 3.23 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen NREM PLMSI und Alter

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>NREM PLMSI</b>	0,096	0,006	1,100
<b>Alter</b>	-0,053	0,416	0,949

Abkürzungen: Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Tabelle 3.24 Ergebnisse der logistischen Regression für die Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD mit den unabhängigen Variablen REM PLMSI und Alter

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Regr. Koeff.</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>REM PLMSI</b>	0,049	0,226	1,050
<b>Alter</b>	0,041	0,244	1,042

Abkürzungen: Regr. Koeff., Regressionskoeffizient; Sig., Signifikanz; (p), p-Wert.

Mit der logistischen Regression konnte das Alter als möglicher Confounder für den PLMSI im Gesamt- und NREM-Schlaf ausgeschlossen werden. Für den REM-Schlaf konnte dieser Zusammenhang mit Hilfe der logistischen Regression nicht bestätigt werden.

### 3.5 Vergleich der demographischen Daten der Kontrollgruppe mit den Diagnosegruppen

Die Altersverteilung in der Kontrollgruppe wurde ebenfalls mit allen fünf Diagnosegruppen verglichen und auf Unterschiede geprüft, die in Tabelle 3.25 dargestellt sind. Die Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von allen Diagnosegruppen bezüglich der Altersverteilung. Die Unterschiede im Durchschnittsalter zwischen Kontrollgruppe und Diagnosegruppen variieren zwischen 15 und 29 Jahren (siehe Tabellen 3.1 und 3.4).

Tabelle 3.25: Vergleich der Altersverteilung der Kontrollgruppe und der fünf Diagnosegruppen

	<b>SBAS (n=59)</b>	<b>Insomnie (n=19)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=10)</b>	<b>SBAS- RLS (n=9)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=6)</b>
<b>Signifikanz (p)</b>					
<b>Kontrollgruppe (n=16)</b>	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig). Abkürzungen: n, Anzahl der Personen; (p), p-Wert.

### 3.6 Vergleich der periodischen Beinbewegungen im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf der Kontrollgruppe mit den Diagnosegruppen

In der Tabelle 3.26 sind die PLMSI für den Gesamt-, NREM-, und REM-Schlaf für die Kontrollgruppe dargestellt. Die Mittelwerte der PLMSI im REM-Schlaf liegen für die Kontrollgruppe unter 1/h und im NREM-Schlaf unter 3/h. Werden die Mediane

betrachtet, so fällt auf, dass in beiden Schlafstadien sich Werte von null ergeben haben. Das bedeutet, dass ein erheblicher Anteil der Kontrollpersonen weder im REM- noch im NREM-Schlaf periodische Beinbewegungen zeigte. Auch der erreichte Maximalwert im NREM- und Gesamtschlaf des PLMSI liegt jeweils unter einem Wert von 15/h.

Tabelle 3.26: PLMSI für den Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf in der Kontrollgruppe

<b>Kontrollgruppe (n=16)</b>	<b>PLMSI</b>	<b>NREM</b>	<b>REM</b>
	<b>(N/h)</b>	<b>PLMSI (N/h)</b>	<b>PLMSI (N/h)</b>
Mean	2,10	2,27	0,35
SD	4,23	4,57	0,97
Median	0,20	0,00	0,00
IQR	1,20	1,45	0,00
Range	13,20	14,03	3,20
Min.	0,00	0,00	0,00
Max.	13,20	14,03	3,20

Abkürzungen: n, Anzahl der Kontrollpersonen; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; Range, Spannweite; Min, Minimalwert; Max, Maximalwert.

Der NREM PLMSI der acht weiblichen schlafgesunden Kontrollpersonen betrug im Mittel 1,85/h  $\pm$ 4,31/h und im Median 0,0/h (0,0/h - 0,95/h). Der Maximalwert des PLMSI im NREM-Schlaf lag bei Frauen bei 12,5/h. Bei den acht männlichen Schlafgesunden betrug der NREM PLMSI im Mittel 2,68/h  $\pm$ 5,06/h. Der Median lag bei 0,25/h (0,0/h - 2,03/h) und der Maximalwert bei 14/h. Es fällt auf, dass die NREM PLMSI Werte für Männer über denen für Frauen liegen.

Da sich die Kontrollgruppe in der Altersverteilung von den Diagnosegruppen stark unterscheidet und kein „Matching“ bezüglich des Alters sinnvoll war, führt ein Vergleich dieser Gruppen miteinander bezüglich der PLMSI zu Ergebnissen mit eingeschränkter Aussagekraft. Ein statistischer Vergleich der PLMSI zwischen der Kontrollgruppe und den Diagnosegruppen wurde unter diesem Vorbehalt durchgeführt und ist in Tabelle 3.27 dargestellt. Signifikante Unterschiede im PLMSI für den Gesamt- und NREM-Schlaf wurden zwischen der Kontrollgruppe und SBAS, SBAS-RLS und SBAS-PLMD beobachtet, während im REM-Schlaf der Unterschied nur zur Diagnosegruppe SBAS-PLMD auftrat.

Tabelle 3.27: Statistischer Vergleich der PLMSI im Gesamt-, NREM-, REM-Schlaf der Kontrollgruppe mit den fünf Diagnosegruppen

	Signifikanz (p)	SBAS (n=59)	Insomnie (n=19)	SBAS- Insomnie (n=10)	SBAS- RLS (n=9)	SBAS- PLMD (n=6)
PLMSI	Kontrollgruppe (n=16)	<b>0,009</b>	0,698	0,075	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
NREM PLMSI	Kontrollgruppe (n=16)	<b>0,013</b>	0,844	0,330	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
REM PLMSI	Kontrollgruppe (n=16)	0,508	0,267	0,143	0,063	<b>0,003</b>

Erläuterungen: Mann-Whitney-U-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig). Die grau hinterlegten p-Werte weisen auf signifikante Unterschiede hin. Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten; (p), p-Wert; n.b., nicht bestimmbar.

Die PLMSI im Mittel oder Median für die einzelnen Diagnosegruppen und Schlafstadien geben keine Auskunft darüber, bei wie vielen Personen keine Beinbewegungen und bei wie vielen eine sehr hohe Anzahl an Beinbewegungen registriert wurden. Um eine Übersicht zu ermöglichen, wurden die Patienten anhand ihrer PLMSI Werte getrennt nach REM- und NREM-Schlaf in drei Gruppen gegliedert. Die erste Gruppe beinhaltet alle Personen mit einem PLMSI von 0/h, die zweite Gruppe fasst alle Personen mit einem PLMSI im Bereich von über 0/h bis 10/h zusammen, und die dritte Gruppe versammelt alle Personen mit einem PLMSI über 10/h.

Aus Abbildung 3.6 ist ersichtlich, dass im REM-Schlaf in fast allen Diagnosegruppen und in der Kontrollgruppe die Mehrzahl der Patienten keine Beinbewegungen zeigten. Nur in der Diagnosegruppe SBAS-PLMD hatte ein Drittel der Patienten einen REM PLMSI Wert über 10/h erhalten, und ein Drittel der Patienten zeigte einen REM PLMSI von 0/h. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem PLMSI über 10/h ist in den anderen Diagnosegruppen geringer, und bei der Kontrollgruppe zeigte keine Person einen REM PLMSI über 10/h.

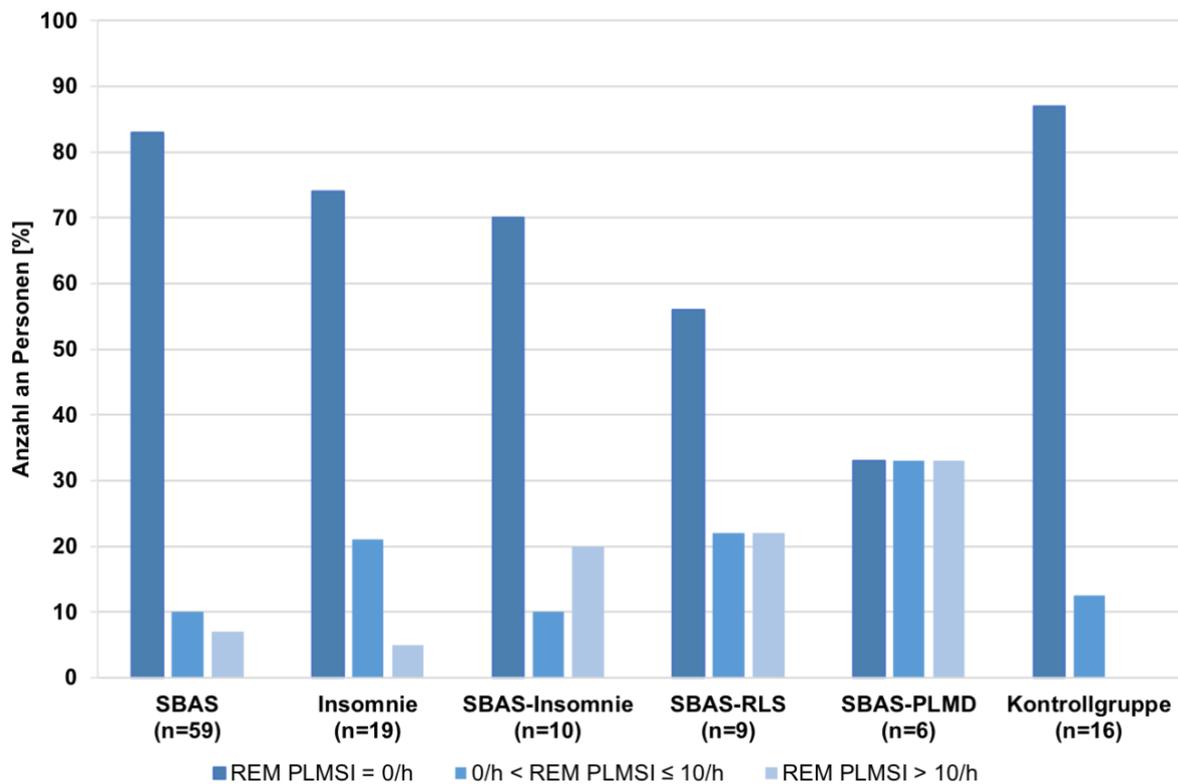


Abbildung 3.6: REM PLMSI in allen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe

Abkürzungen: n, Anzahl der Personen.

Im NREM-Schlaf zeigte die Mehrheit der Patienten aus den Diagnosegruppen SBAS-RLS PLMSI Werte größer 10/h. Alle PLMSI Werte in der Diagnosegruppe SBAS-PLMD waren größer als 10/h. In den beiden Diagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD kommt kein Patient ohne PLMS vor (siehe Abbildung 3.7).

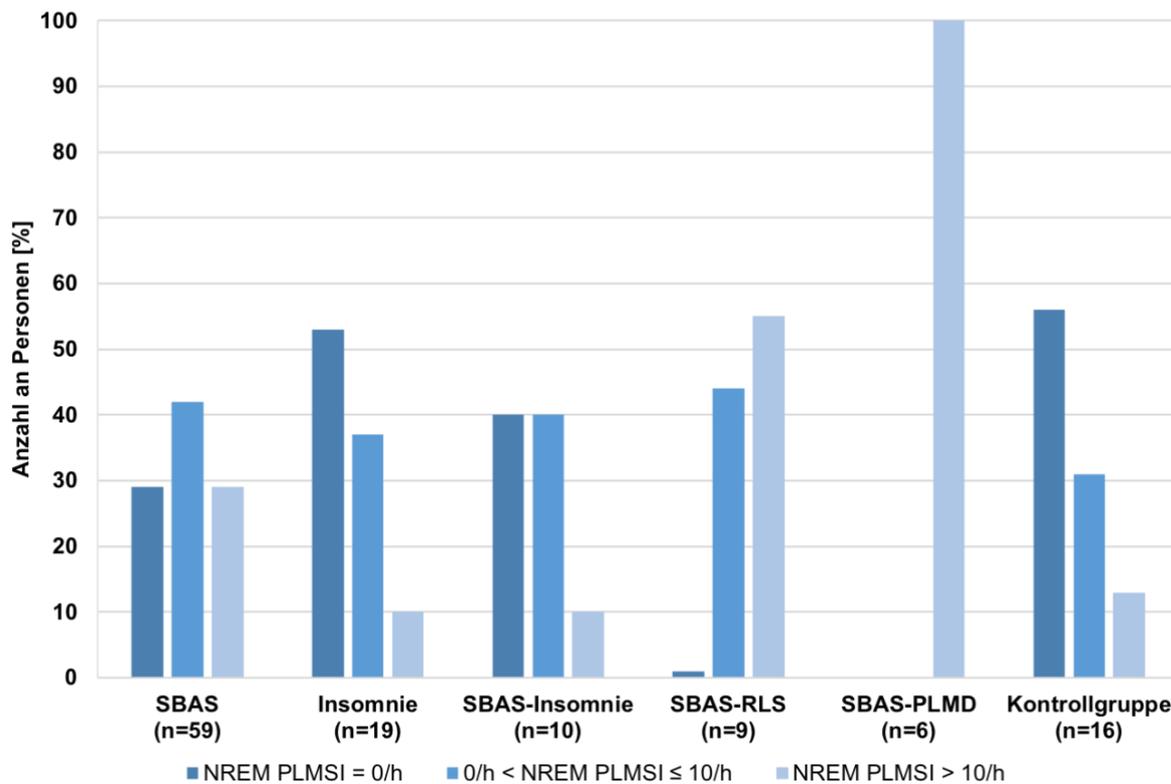


Abbildung 3.7: NREM PLMSI in allen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe

Abkürzungen: n, Anzahl der Personen.

### 3.7 Vergleich des Verhältnisses der PLMSI vom NREM- zum REM-Schlaf in den Diagnosegruppen und in der Kontrollgruppe

Die Mittelwerte der PLMSI von NREM- und REM-Schlaf werden für jede Diagnosegruppe in der Abbildung 3.8 gegenübergestellt. Bei allen Gruppen ist der NREM PLMSI im Mittel höher als der REM PLMSI. Der höchste NREM PLMSI bei SBAS-PLMD wird nicht vom höchsten REM PLMSI begleitet. Umgekehrt findet sich bei SBAS-RLS der höchste REM PLMSI, der aber nicht von dem höchsten NREM PLMSI begleitet wird ist.

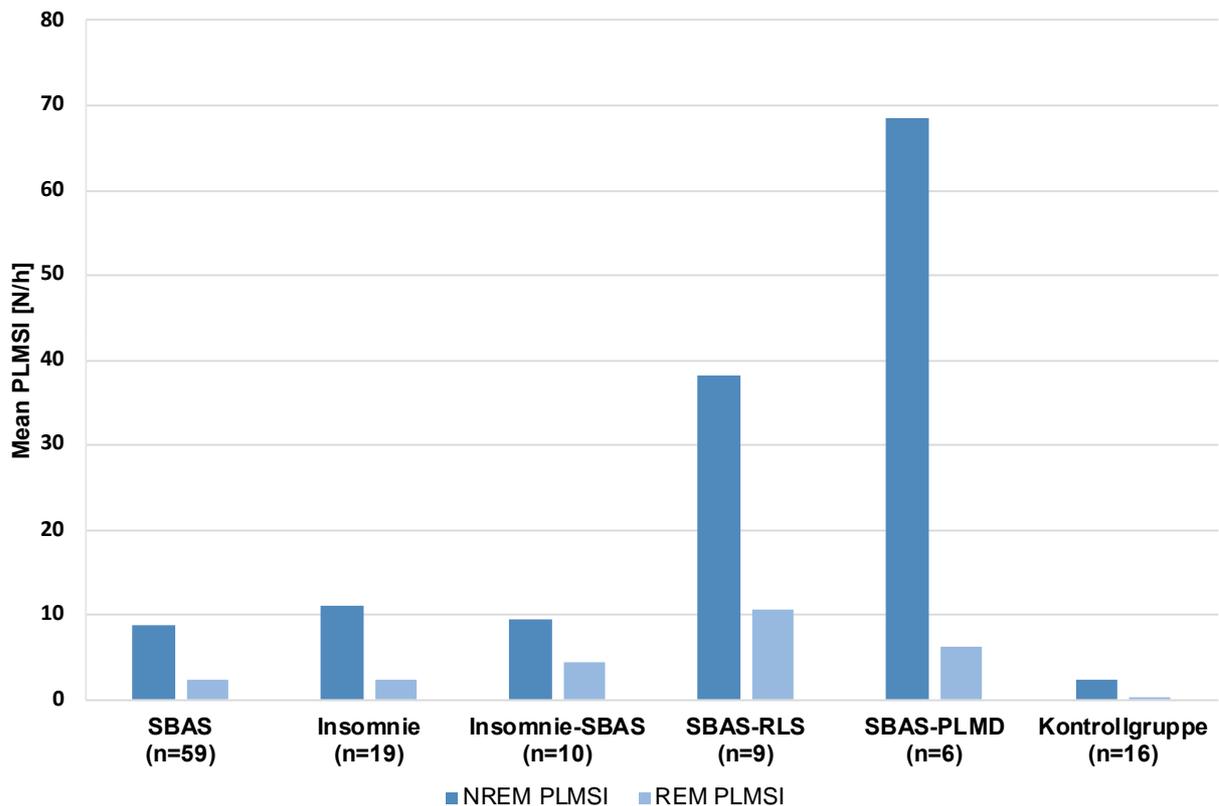


Abbildung 3.8: Gegenüberstellung der PLMSI in NREM- und REM-Schlaf für die fünf Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe

Abkürzungen: n, Anzahl der Personen; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert.

Das Verhältnis der PLMSI vom NREM- zum REM-Schlaf wird als Quotient in Tabelle 3.28 dargestellt. Dieser Quotient drückt die relative Verteilung der PLMS auf den NREM- und REM-Schlaf aus.

Die PLMSI der Patienten sind überwiegend nicht normalverteilt, so dass für die statistische Auswertung die Mediane verwendet werden sollten (siehe Abschnitt 2.5.3). Die Mediane können jedoch aufgrund von Nullwerten nicht zum Vergleich der Quotienten herangezogen werden. In der Literatur werden deshalb häufig statt der Mediane die Mittelwerte benutzt [166-169]. Auch in dieser Studie werden für die Darstellung der Quotienten der PLMSI von NREM- zu REM-Schlaf Mittelwerte verwendet.

Bei allen Diagnosegruppen lagen die PLMSI im NREM-Schlaf höher als im REM-Schlaf, so dass der Quotient aus NREM-PLMSI zu REM-PLMSI benutzt wurde, da Zahlen größer als 1 sich anschaulicher vergleichen lassen als Zahlen kleiner als 1.

Bei der Diagnosegruppe SBAS-Insomnie findet sich der kleinste Quotient mit 2,19 und bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD der höchste Quotient mit 10,91. Der

zweithöchste Quotient findet sich bei der Kontrollgruppe mit 6,49. Hier ist anzumerken, dass die Mittelwerte der PLMSI sowohl für den REM- als auch für den NREM-Schlaf in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Diagnosegruppen am geringsten sind.

Tabelle 3.28: Quotienten der Mittelwerte von NREM PLMSI und REM PLMSI

		<b>SBAS (n=59)</b>	<b>Insomnie (n=19)</b>	<b>SBAS- Insomnie (n=10)</b>	<b>SBAS- RLS (n=9)</b>	<b>SBAS- PLMD (n=6)</b>	<b>Kontroll- gruppe (n=16)</b>
<b>NREM</b>	Median	2,52	0	1,78	25,94	81,18	0
<b>PLMSI (N/h)</b>	Mean	8,71	11,05	9,54	38,24	68,54	2,27
<b>REM</b>	Median	0	0	0	0	4,55	0
<b>PLMSI (N/h)</b>	Mean	2,36	2,22	4,36	10,56	6,28	0,35
<b>Quotient der Mittelwerte NREM PLMSI und REM PLMSI</b>		<b>3,69</b>	<b>4,98</b>	<b>2,19</b>	<b>3,62</b>	<b>10,91</b>	<b>6,49</b>

Abkürzungen: n, Anzahl der Personen; N/h, Anzahl der Bewegungen pro Stunde; Mean, Mittelwert.

### 3.8 Medikamenteneinnahme der Patienten und Kontrollpersonen

Zu den Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Studie zählten bestimmte Arzneimittelklassen (siehe Abschnitt 2.2). Aufgrund dessen wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die diese Medikamente nicht einnahmen. In dieser Studie wurde darüber hinaus erfasst, ob Patienten und Kontrollpersonen weitere Medikamente während der Untersuchung im Schlaflabor einnahmen. In der Tabelle 3.28 sind für die fünf Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe die Personen erfasst, die andere als die ausgeschlossenen Medikamente einnahmen oder keine Arzneimittel erhielten.

Tabelle 3.29: Medikamenteneinnahme nach Arztbriefen und Selbstauskunft für die fünf Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe

		SBAS	Insomnie	SBAS- Insomnie	SBAS- RLS	SBAS- PLMD	Kontroll- gruppe
<b>Andere als Ausschluss- medikamente</b>	n	42	9	8	7	6	6
	%	72.4	47.4	80.0	77.8	100.0	37.5
<b>Keine Medikamente</b>	n	16	10	2	2	0	10
	%	27.6	52.6	20.0	22.2	0.0	62.5
<b>Gesamt</b>	n	58	19	10	9	6	16
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Erläuterungen: Die Prozentangaben beziehen sich auf die einzelnen Gruppen. Abkürzungen: n, Anzahl an Personen.

Für einen Patienten aus der Diagnosegruppe SBAS gab es keinen Eintrag in der EXCEL Tabelle zur Medikamenteneinnahme (Übertragungsfehler). Damit reduziert sich die Anzahl der Patienten in der SBAS Diagnosegruppe von 59 auf 58 bei der Betrachtung der Medikamenteneinnahme nach Arztbrief und Selbstauskunft.

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass in der Gruppe der Insomnie genauso wie in der Kontrollgruppe die Mehrheit der Personen keine Medikamente einnahmen, während in der Gruppe SBAS-PLMD alle Patienten Medikamente erhielten.

### 3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Antworten auf die Hypothesen

#### Hypothese 1a

Die Hypothese 1a besagt, dass sich der PLMSI im REM-Schlaf zwischen den untersuchten Diagnosegruppen unterscheidet.

Die Mittelwerte der PLMSI im REM-Schlaf der Diagnosegruppen SBAS, Insomnie, SBAS-Insomnie, SBAS-RLS und SBAS-PLMD unterscheiden sich, wobei die Unterschiede zwischen der Diagnosegruppe SBAS und den Diagnosegruppen SBAS-RLS bzw. SBAS-PLMD signifikant sind (siehe Abschnitt 3.4.1, Tabelle 3.10 und Abschnitt 3.4.2, Tabelle 3.14). Mit diesen Ergebnissen der Arbeit wird die Hypothese

1a (siehe Abschnitt 1.10) für die in die Auswertung eingegangenen Diagnosegruppen bestätigt. Für die anderen Diagnosegruppen Hypersomnie, RLS, PLMD, Parasomnie im NREM- und REM-Schlaf, Insomnie-Hypersomnie, Insomnie-RLS, Insomnie-PLMD, Hypersomnie-Parasomnie im REM-Schlaf, SBAS-RLS-PLMD, SBAS-Insomnie-Hypersomnie konnten keine statistischen Auswertungen aufgrund zu geringer Stichprobengröße durchgeführt werden.

#### Hypothese 1b

Mit der Hypothese 1b wurde angenommen, dass der PLMSI im REM-Schlaf bei Patienten mit RLS und PLMD signifikant höher ist als bei SBAS und Insomnie.

Diese Hypothese konnte mit Einschränkungen bestätigt werden, da RLS und PLMD nur in Komorbidität mit SBAS auftraten. Ein signifikant höherer PLMSI im REM-Schlaf konnte für Patienten mit den Diagnosen SBAS-RLS und SBAS-PLMD gegenüber SBAS, aber nicht gegenüber Insomnie, bestätigt werden (siehe Abschnitt 3.4.1, Tabelle 3.10 und Abschnitt 3.4.2, Tabelle 3.14).

#### Hypothese 2

Als Hypothese 2 wurde formuliert, dass sich der PLMSI im NREM-Schlaf zwischen den untersuchten Diagnosegruppen unterscheidet.

Auch die Hypothese 2 wird für die in die Auswertung eingegangenen Diagnosegruppen SBAS, Insomnie, SBAS-Insomnie, SBAS-RLS und SBAS-PLMD bestätigt. Dabei sind die Unterschiede im PLMSI im NREM-Schlaf nicht zwischen allen Diagnosegruppen signifikant. Zwischen den Diagnosegruppen SBAS-Insomnie und den Diagnosegruppen SBAS bzw. Insomnie sowie zwischen den Gruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die PLMSI im NREM-Schlaf der Patienten mit SBAS-RLS und der Patienten SBAS-PLMD sind im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen höher (siehe Abschnitt 3.4.1, Tabelle 3.8 und Abschnitt 3.4.2, Tabelle 3.13).

#### Hypothese 3a

Die Hypothese 3a besagt, dass sich das Verhältnis der PLMSI zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf von Diagnosegruppe zu Diagnosegruppe unterscheidet.

Die Hypothese 3a ließ sich ebenfalls für die in die Auswertung eingegangenen Diagnosegruppen SBAS, Insomnie, SBAS-Insomnie, SBAS-RLS und SBAS-PLMD bestätigen. Das Verhältnis der Mittelwerte von NREM PLMSI und REM PLMSI unterscheidet sich deutlich zwischen den untersuchten Diagnosegruppen (siehe Abschnitt 3.7, Tabelle 3.28).

### Hypothese 3b

Die Hypothese 3b sagt aus, dass das Verhältnis der PLMS zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf bei RLS bzw. PLMD höher ist als bei den anderen untersuchten Schlafstörungen.

Diese Hypothese konnte mit der Einschränkung geprüft werden, dass RLS und PLMD nur in Komorbidität mit SBAS auftraten.

Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden: Der größte Quotient der Mittelwerte der PLMSI von NREM-Schlaf zu REM-Schlaf fand sich zwar bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD, wurde aber gefolgt vom Quotienten für Insomnie. Die kleinsten Quotienten wurden für SBAS-RLS und SBAS-Insomnie ermittelt (siehe Abschnitt 3.7, Tabelle 3.28).

### Weitere Ergebnisse

Darüber hinaus konnte statistisch gesichert werden, dass sich der PLMSI im REM-Schlaf von SBAS-RLS und SBAS-PLMD von den PLMSI im REM-Schlaf von SBAS unterscheidet. Für die Gruppe SBAS-RLS wurde ein störender Einfluss von Alter und Geschlecht mit Hilfe der logistischen Regression ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.4.2, Tabelle 3.14 und Abschnitt 3.4.3, Tabelle 3.18 und Tabelle 3.24).

Der PLMSI im REM-Schlaf liegt bei den Schlafstörungen SBAS-RLS und SBAS-PLMD auch höher als bei den Schlafstörungen SBAS, Insomnie und SBAS-Insomnie und ist auch höher als bei der Gruppe der jüngeren Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 3.4.1, Tabelle 3.10 und Abschnitt 3.6.1, Tabelle 3.26).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Methodenkritik und methodische Limitationen**

#### **4.1.1 Besonderheiten retrospektiver Studien**

Die Untersuchung der periodischen Beinbewegungen und der davon abgeleiteten Indices im REM- und NREM-Schlaf von Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen erfolgte auf Grundlage einer retrospektiven Studie. Retrospektive Datenanalysen haben als nicht-interventionelle Studien bekannte Nachteile. Da keine Fallzahlplanung möglich ist, Daten verwendet werden müssen, die in der Vergangenheit mit anderer Zielsetzung erhoben wurden und weitere aus aktueller Sicht interessierende Parameter zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht einbezogen werden konnten, sind der Aussagekraft Grenzen gesetzt. Ebenso ist die statistische Bearbeitung der Daten beim Gruppenvergleich erschwert. Oft sind erwünschte Gruppenvergleiche nicht möglich, da zu große Unterschiede in bestimmten Variablen, z.B. Alters- und Geschlechterverteilung, dies nicht zulassen. Einigkeit besteht auch darin, dass mit retrospektiven Studien keine Kausalzusammenhänge aufgeklärt werden können. Die Qualität der in der Vergangenheit erhobenen Daten bestimmt maßgeblich die Aussagekraft der Studienergebnisse. Sie wird wesentlich durch Confounder, d.h. Störgrößen oder Drittvariablen, bestimmt, die es vor der Datenauswertung festzulegen und durch geeignete Ein- und Ausschlusskriterien zu berücksichtigen gilt.

Trotz dieser Schwierigkeiten und Nachteile sind retrospektive Studien von Wert, da sie es ermöglichen, mit bereits erhobenem Datenmaterial Hypothesen zu generieren, die in nachfolgenden prospektiven Studien überprüft werden können.

#### **4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie, Confounder**

Werden retrospektiv Daten aus PSG Berichten ausgewertet, so ist es notwendig, Ein- und Ausschlusskriterien festzulegen, um die Variabilität der Messdaten gering zu halten, falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen vorzubeugen und die zu betrachtenden Daten vergleichbar zu machen. In der Regel führt die Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien zu einer Verkleinerung des Umfangs der Datensätze. Das war auch der Fall in der vorliegenden Arbeit.

Bei retrospektiven Datenanalysen von PSG Befunden können die Ergebnisse beeinflusst werden durch:

- Messverfahren, Messbedingungen, Mess- und Aufzeichnungsgeräte, Untersuchungsabläufe,

- Interrater-Variabilität,
- Diagnosestellung für Vorerkrankungen und schlafmedizinische Erkrankungen,
- Vorerkrankungen des Patienten,
- Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel,
- Studienpopulation,
- Alter von Patienten und Kontrollpersonen,
- Geschlecht der Patienten und Kontrollpersonen,
- Erste Nacht Effekt und Nacht zu Nacht Variabilität,
- Selbstauskunft der Patienten.

#### **4.1.2.1 Messmethoden**

Im Folgenden wird dargestellt, wie die Confounder in dieser Studie Berücksichtigung fanden.

Das Messverfahren, die Messbedingungen, die verwendeten Geräte zur Messung und Aufzeichnung der Parameter und der Untersuchungsablauf sollten keine Unterschiede von Patient zu Patient aufweisen. Für die vorliegende Studie wurden deshalb nur PSG Daten verwendet, die aus ein und demselben Schlaflabor stammten, die mit denselben Geräten, unter denselben Bedingungen und nach demselben Ablauf generiert wurden. Das EMBLA® System wurde ausgewählt, da es als einziges so konfiguriert ist, dass es die Beinbewegungen in den einzelnen Schlafstadien aufzeichnen und durch die Software RemLogic™/Somnologica™ aufschlüsseln kann.

Die vorliegenden Daten wurden nach den damalig aktuellen Versionen 2.0 bis 2.4 des AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events ausgewertet. Nach den aktuellen und auch früheren Versionen der Kriterien der AASM sollen PLMS, die im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit einem respiratorischen Ereignis auftreten (0,5s vor bzw. 0,5s nach einem respiratorischen Ereignis), nicht gezählt werden [23, 24].

Neben den Kriterien der AASM stellen die Kriterien der World Association of Sleep Medicine (WASM) eine Alternative zur Auswertung dar. Es muss daraufhin gewiesen werden, dass sich die Kriterien der AASM zur Bewertung der PLMS von denen der WASM unterscheiden. Bei Anwendung der AASM Kriterien können höhere PLMSI Werte als nach den Kriterien der WASM auftreten, da die WASM aktuell strengere Kriterien für die Bewertung von PLMS anlegt [24, 170-172]. Diese Unterschiede in der Auswertung werden besonders deutlich bei der Bewertung von PLMS bei SBAS.

Die SBAS sind vor allem durch die respiratorischen Ereignisse der Apnoen und Hypopnoen charakterisiert. Der Apnoe Hypopnoe Index (AHI) gibt die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf an und wird zur Diagnosestellung und Einstufung der Schwere der Erkrankung herangezogen [60]. Respiratorische Ereignisse werden häufig von PLMS und Arousals begleitet. Die kausalen Zusammenhänge und komplexen Wechselwirkungen zwischen den respiratorischen Ereignissen und PLMS bzw. Arousals sind nach wie vor nicht vollständig aufgeklärt [173, 174].

Einerseits wurde in einer Fall-Kontroll-Studie mit älteren Männern berichtet, dass erhöhte Zahlen von Beinbewegungen, die mit respiratorischen Ereignissen zusammenhängen, mit einem höherem AHI assoziiert sind [175]. Andererseits kamen Fulda et al. in einer kürzlich erschienenen retrospektiven Untersuchung im Rahmen der Schweizer HypnoLaus Studie zu einem anderen Ergebnis. Hier wurden OSA Patienten nach ihrem AHI in drei Gruppen eingeteilt (AHI 10/h - 20/h; AHI 20/h - 30/h; AHI 30/h - 40/h). Im Ergebnis unterschieden sich die PLMSI Werte zwischen den Gruppen mit hohem AHI und mit niedrigem AHI nicht. Das würde darauf hinweisen, dass die Höhe des AHI keinen Einfluss auf den PLMSI hat. Mit den Ergebnissen der Untersuchung von Fulda et al. wird ein enger Zusammenhang zwischen PLMSI und AHI in Frage gestellt [176].

In unserer Studie wurde der AHI nicht in die Auswertung aufgenommen, jedoch zur Diagnosestellung verwendet. Nach den Kriterien des AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events werden Beinbewegungen nicht gezählt, wenn diese 0,5 s vor oder nach einer Apnoe oder Hypopnoe auftreten [23]. Da die eng mit einem respiratorischen Ereignis verbundenen Beinbewegungen in dieser Studie nicht mitgezählt wurden, kann der Einfluss der respiratorischen Ereignisse auf die Beinbewegungen ausgeschlossen werden.

Zwischen PLMS und Arousals bestehen ebenfalls Zusammenhänge sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens als auch in der Dauer beider Ereignisse, die wiederum einem komplexen Regulationsmechanismus unterliegen [177]. So können auch die mit Arousal assoziierten PLMS nach Kriterien der WASM oder der AASM erfasst und ein entsprechender Index bestimmt werden [174]. Der PLMS Arousal Index ist in die vorliegende Arbeit nicht einbezogen worden, da bei den ausgewerteten PSG häufig nur der durch die Software RemLogic™/Somnologica™ automatisiert erfasste PLMS Arousal Index vorlag. Zur validen Beurteilung des PLMS Arousal Index ist

jedoch eine visuelle Klassifikation der Arousals durch den Scorer vorgeschrieben. Da dies nicht bei allen Patienten erfolgte, verzichteten wir auf Grund der eingeschränkten Datenqualität auf die Analyse des PLMS Arousal Index. Für die Diagnosestellung einer PLMD ist jedoch im Schlaflabor der PLMS Arousal Index bestimmt worden. Ein PLMS Arousal Index über 15/h wurde als Kriterium für die Diagnosestellung einer PLMD angesehen.

#### **4.1.2.2 Interrater-Variabilität**

Schlafmedizinisch qualifizierte Auswerter können die Schlafstadien unterschiedlich scoren und klassifizieren. Wenn unterschiedliche Auswerter die Nächte scoren und die Schlafstadien bestimmen, stellt dies einen wichtigen Confounder dar, die sogenannte Interrater-Variabilität. Entsprechend wurden nur PSG Berichte, die von ein und derselben qualifizierten und erfahrenen Leitenden medizinisch-technischen Assistentin, Frau Diecker, ausgewertet wurden, in die Studie einbezogen. Damit wurde eine Interrater-Variabilität vermieden [18].

#### **4.1.2.3 Diagnosestellung für Vorerkrankungen und Schlafstörungen**

Die Angaben zu Diagnosen und zur Medikation wurden aus den Arztbriefen entnommen. Die schlafmedizinischen Diagnosen wurden nach den Kriterien der ICSD-2 bzw. ICSD-3 gestellt. Die nichtschlafmedizinischen Erkrankungen wurden nach der ICD-10 diagnostiziert. Nicht nachvollzogen werden kann die Art und Weise der Diagnosestellung der Vorerkrankungen durch die einweisenden Ärzte. Die Vorerkrankungen stellten wiederum die Entscheidungsgrundlage für den Ein- und Ausschluss der Patienten und der Kontrollpersonen dar.

#### **4.1.2.4 Vorerkrankungen und Medikamente**

Patienten und Personen der Kontrollgruppe wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn folgende Erkrankungen bei ihnen vorlagen: Multiple Sklerose, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Depression, Epilepsie und Erkrankungen des Myelons. Bei diesen Erkrankungen muss mit einem Einfluss auf die PLMS oder Schlafstruktur gerechnet werden (siehe Abschnitt 1.8). Alle weiteren Vorerkrankungen wurden nicht berücksichtigt. So können die Patienten an weiteren Vorerkrankungen leiden, bei denen eine Beeinflussung der PSG Ergebnisse auch möglich wäre.

Darüber hinaus ist bekannt, dass L-Dopa, Dopaminagonisten, Dopaminantagonisten, Sedativa, Hypnotika, Antikonvulsiva und Antidepressiva die PLMS Daten verfälschen können (siehe Abschnitt 1.7). Patienten und Kontrollpersonen, die mit diesen

Arzneimitteln vorbehandelt wurden, sind nicht in die Studie aufgenommen worden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere nicht berücksichtigte Medikamente ebenfalls einen Einfluss auf die Beinbewegungen oder Schlafarchitektur hatten. Vor allem muss in Erwägung gezogen werden, dass die Patienten auch freiverkäufliche Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, die von ihnen nicht als Medikamente oder als wirksame Substanzen eingeschätzt und deshalb bei der Selbstauskunft nicht angegeben wurden. Hier sind als Beispiele die freiverkäuflichen schlafinduzierenden Antihistaminika, Johanniskrautzubereitungen sowie Magnesiumpräparate zu nennen. So konnte gezeigt werden, dass eine Magnesiumbehandlung die Symptome eines milden oder moderaten RLS sowie einer PLMS induzierten Insomnie reduziert [178].

#### **4.1.2.5 Studienpopulation**

Ein weiterer Störfaktor sowohl für prospektive als auch retrospektive Studien ist der Bias der Patientenauswahl in der Klinik [179]. Die Schlaflabore an großen medizinischen Zentren haben schwerpunktmäßige Ausrichtungen, wodurch die Forschungsinhalte prospektiver und retrospektiver Studien bestimmt werden. Über die stationäre Aufnahme entscheiden aber auch Kostenfaktoren (zum Beispiel die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses „Methoden vertragsärztliche Versorgung (früher BUB-Richtlinien)“. Deswegen ist die Häufigkeit der einzelnen schlafmedizinischen Diagnosen im Schlaflabor nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung. Auch die relativ hohe Anzahl an Mehrfachdiagnosen kann auf eine bestimmte Selektion der Patienten hin zu schwerer erkrankten Patienten, bei denen eine stationäre Behandlung von den Kostenträgern genehmigt wurde, hinweisen. Da die retrospektive Studie auf PSG Daten basiert, muss auch in Betracht gezogen werden, dass routinemäßig eine PSG nicht bei allen Schlafstörungen durchgeführt wird. Bei bestimmten Schlafstörungen wie typischen unkomplizierten Parasomnien, RLS, zirkadianen Rhythmusstörungen und bei einer Insomnie bei Depression gehört die PSG nicht zu den primären diagnostischen Methoden [180]. Die PSG ist eine diagnostische Hilfe bei SBAS, anderen Atmungserkrankungen, Narkolepsie, Parasomnien, schlafgebundener Epilepsie, PLMD, Insomnie und zirkadianen Rhythmusstörungen [64, 180].

#### **4.1.2.6 Alter und Geschlecht der Patienten und der Kontrollpersonen**

Alter und Geschlecht sind bekannte Confounder, die für Veränderungen im Krankheitsverlauf und damit in den Schlafparametern verantwortlich sein können [179, 181, 182]. Deshalb sollten sich die zu vergleichenden Patientengruppen möglichst wenig in ihren demographischen Daten unterscheiden. Eine Vielzahl von Untersuchungen hatte Alters- und Geschlechterunterschiede als Fragestellung bei Gesunden, bei Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen und bei Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten im Fokus (siehe Abschnitt 1.3.1). Aus diesem Grunde ist der Einfluss von Alters- und Geschlechterunterschieden auf die Ergebnisse von PSG Studien relativ gut einschätzbar und in einigen Fällen sogar auszuschließen. In Abwägung mit anderen Confoundern, die PSG Ergebnisse verfälschen können, wurden in der vorliegenden Studie Patienten beider Geschlechter und ohne Alterseinschränkung eingeschlossen. Es zeigte sich bei der Auswertung, dass sich zwei der gebildeten Diagnosegruppen (SBAS und Insomnie) signifikant in ihrer Altersstruktur unterschieden. Wesentlich größer war jedoch der Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Diagnosegruppen. Der Unterschied im Durchschnittsalter zwischen der Gesamtheit der Patienten und der Kontrollgruppe betrug in unserer Studie etwa 20 Jahre. Deshalb wurde die Gruppe der Schlafgesunden in der statistischen Auswertung gesondert betrachtet.

Geschlechterunterschiede in der Prävalenz von Schlafstörungen manifestieren sich bereits vor einer Vorstellung im Schlaflabor. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass von 1000 Patienten, die einer PSG unterzogen wurden, nur etwa ein Drittel Frauen waren [183]. Diskutiert wird, dass Frauen ein geringeres Bewusstsein für den Krankheitswert einer Schlafstörung besitzen [183].

Eine retrospektive Studie mit mehr als 2000 Patienten mit verschiedenen nicht näher bezeichneten Schlafstörungen ergab, dass hinsichtlich der PLMS, der Schlafeffizienz und des Anteils vom REM-Schlaf am Gesamtschlaf keine Geschlechterunterschiede zu verzeichnen waren [184]. In einer vergleichbar umfangreichen Studie an gesunden Probanden konnten ebenfalls keine Geschlechterunterschiede im PLMSI nachgewiesen werden [33]. Geschlechterunterschiede in den klinischen Befunden und bestimmten Parametern, die die Schlafstruktur beschreiben, werden als moderat eingestuft, während die Altersunterschiede als gravierend eingeschätzt werden [181]. In zwei Übersichtsartikeln wurde herausgearbeitet, dass vom Erwachsenenalter ausgehend der Prozentsatz an leichtem Schlaf zunimmt und der REM-Anteil

prozentual bezogen auf die Gesamtschlafzeit abnimmt. Die Wachzeit nach Schlafbeginn während der Nacht nimmt zu [28]. Wie in Abschnitt 1.2.1 ausgeführt, haben Unterschiede im Alter nur einen relativ geringen Einfluss auf die REM-PLMSI. Mit einer modellierten Netzwerkanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten von EEG-, EMG-, EOG- und Atemsignalen, die aus PSG Untersuchungen an gesunden Probanden stammten, konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu den anderen Stadien der REM-Schlaf weniger durch Alter und Geschlecht beeinflusst wird [181]. Aus diesen Literaturbefunden geht hervor, dass Geschlechter- und Altersunterschiede im REM-Schlaf geringfügig bis moderat ausgeprägt sind und den REM-Schlaf weniger betreffen als den NREM-Schlaf. Somit erschien es für diese Studie gerechtfertigt, Ergebnisse von Untersuchungen an Patienten beiderlei Geschlechts und ohne Altersbeschränkung in die Analyse einzubeziehen (siehe Abschnitt 1.3.1).

#### **4.1.2.7 Erste Nacht Effekt und Nacht zu Nacht Variabilität**

Werden bei einer Person polysomnographische Untersuchungen an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt und die Daten der untersuchten Parameter von beiden Tagen miteinander verglichen, so können sich Unterschiede ergeben, die Auswirkungen auf Diagnose und Therapie haben. Die Unterschiede, können auf zwei verschiedene Phänomene zurückgeführt werden. Das sind der Erste Nacht Effekt (First Night Effect) und die Nacht zu Nacht Variabilität (Night to Night Variability).

Der Erste Nacht Effekt wird durch die ungewohnte Umgebung und Situation im Schlaflabor und die zahlreichen am Körper befestigten Messinstrumente verursacht. In der PSG lässt sich dieser Effekt an den Parametern einer verlängerten Einschlaf- und REM-Latenz, verringertem REM-Schlafanteil, verminderter Schlafeffizienz, verkürzter Schlafzeit und häufigem Schlafstadienwechsel demonstrieren [185-187]. Parallel wird eine kortikale Hyperaktivität verzeichnet [188].

Im Gegensatz dazu gaben andere Patienten nach eigener Einschätzung an, im Schlaflabor in der ersten Nacht besser geschlafen zu haben als zuhause. Das Phänomen wird als Umgekehrter Effekt der ersten Nacht (Reverse First Night Effect) bezeichnet [189]. Dieser tritt meist nur bei Insomnie Patienten auf und lässt sich auch durch PSG Parameter, z.B. weniger Wachphasen und längere Schlafzeit, objektivieren [190]. Aus einer entsprechenden Untersuchung ergab sich, dass bei Patienten mit Insomnie bei 57% der Untersuchten ein die Schlafqualität vermindender Effekt und bei 26% der Untersuchten der Umgekehrte Effekt der ersten Nacht auftrat [191].

Die Nacht zu Nacht Variabilität ist durch die individuellen Schwankungen der polysomnographischen Daten zwischen zwei Nächten verursacht. Der Erste Nacht Effekt und die Nacht zu Nacht Variabilität können sich überlagern. Objektiviert werden kann die Nacht zu Nacht Variabilität erst durch Untersuchung mehrerer Nächte beginnend mit der zweiten Nacht. Darüber hinaus sind interindividuelle Unterschiede zu beachten. Die Frage, ob die Unterschiede von Person zu Person in den zu messenden Schlafparametern über die Nacht zu Nacht Variabilität dominieren, wurde durch die Quantifizierung der Varianzen beantwortet [192]. Tucker et al. haben über acht Nächte polysomnographische Untersuchungen sowohl unter vergleichbaren Schlafbedingungen als auch nach Schlafentzug durchgeführt [192]. Es zeigte sich, dass die interindividuellen Unterschiede stabil (reproduzierbar) und robust (unter veränderten Bedingungen) waren. Das wiederum bedeutet, dass wahrscheinlich jedes Individuum einen eigenen Phänotyp („trait-like“) für den Schlaf zeigt. Die individuellen Schwankungen einer Person (intraindividuell) sind geringer als die zwischen den Personen (interindividuell) [192-194].

Auch ohne Erste Nacht Effekt kann es schwierig sein, Diagnosen von Schlafstörungen nach nur einer Nacht im Schlaflabor und anhand nur eines PSG Berichts zu stellen. Dies trifft insbesondere bei der Insomnie zu, weniger bei SBAS [191, 195]. Abgesehen von der Insomnie wird dennoch in Verbindung mit klinischen Befunden der PSG Bericht für eine Nacht als ausreichend für eine Diagnosestellung erachtet [187]. Der Atonie Index im EMG von gesunden jüngeren und älteren Kontrollpersonen wies nur geringe Nacht zu Nacht Unterschiede auf (1% bzw 3%) [196]. Auch Sforza und Haba-Rubio sahen keine Unterschiede im PLMSI und im Muster des Auftretens der PLMS und betrachten deshalb einen polysomnographischen Bericht als ausreichend für die Diagnosestellung [197]. In einer Pilotstudie zur Prävalenz von SBAS wurde über zwei Nächte geprüft, wie groß der Erste Nacht Effekt ist und festgestellt, dass in beiden Nächten die Ergebnisse ähnlich waren. Deshalb beschränkten sich die Autoren in den weiteren Untersuchungen auf die Auswertung einer Nacht [198]. Insgesamt sprechen die Literaturbefunde dafür, dass auch in einer Nacht für die vorliegende Fragestellung relevante PSG Daten erhoben werden können.

In der vorliegenden Untersuchung konnten nur die PSG Daten der ersten Nacht verwertet werden. Der Grund hierfür war, dass entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin bei SBAS Patienten in der zweiten Nacht eine CPAP-Titration erfolgte [60]. Die CPAP-Titration stellt eine

erhebliche Intervention dar, die den PLMSI beeinflussen kann. Deswegen wurde beschlossen, nur die erste Nacht zur Analyse heranzuziehen, da von allen Patienten die PSG Berichte der ersten Nacht ohne Intervention vorlagen. Damit konnte eine CPAP-Titration als Confounder ausgeschlossen werden. Unterstützt wird die Entscheidung, nur die erste Nacht auszuwerten dadurch, dass der REM-Schlaf nur einen geringen Erste Nacht Effekt aufweist [199]. Der Erste Nacht Effekt wirkt sich stärker auf den NREM-Schlaf und die Schlaflatenz aus [200]. Zudem interessierte in dieser Studie nicht das Hypnogramm an sich, sondern die Häufigkeit der PLMS im REM-Schlaf. Es gibt bislang keine Daten in der Literatur über einen möglichen Ersten Nacht Effekt hinsichtlich der PLMS im REM-Schlaf. Im Rahmen einer kritischen Diskussion der Methoden ist ein Erster Nacht Effekt auf PLMS im REM-Schlaf nicht vollständig auszuschließen.

Aufgrund dieser Literaturbefunde wurden die Daten aus der ersten Nacht als hinreichend für diese retrospektive Studie betrachtet. Die Diagnosestellung im Schlaflabor erfolgte jedoch anhand von PSG Berichten mehrerer Nächte. So wurde auch bei allen Insomnie Patienten dieser Studie eine zweite Diagnostiknacht durchgeführt und ausgewertet, auf der dann die Diagnose Insomnie beruhte.

#### **4.2 Diskussion der Ergebnisse der Diagnosegruppen**

Die Ergebnisse der Studie haben die Hypothese, dass auch bei Schlafstörungen, für die Bewegungsstörungen nicht charakteristisch sind, erhöhte REM-PLMSI zu finden sind, nicht bestätigt.

Bei Patienten mit Insomnie, SBAS oder der Kombination beider Schlafstörungen lag der REM-PLMSI im Bereich der in der Literatur berichteten Werte schlafgesunder Personen (siehe Abschnitt 1.3).

Die höheren PLMS im REM-Schlaf bei Patienten mit den Schlafstörungen SBAS-RLS und SBAS-PLMD entsprechen dem Wissensstand zu RLS und PLMD, obwohl die verfügbaren Literaturdaten bezüglich einer Differenzierung zwischen REM-PLMSI und NREM-PLMSI nur aus relativ wenigen Publikationen entnommen werden konnten (siehe Abschnitt 1.5). Auffällig war, dass das Verhältnis der PLMSI von NREM- zu REM-Schlaf bei diesen Schlafstörungen sich deutlich unterschied.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Schlafstörungen, die in dieser Studie untersucht wurden, im Kontext der Literatur besprochen und danach untereinander verglichen.

### **4.2.1 Diagnosen und Diagnosekombinationen von Schlafstörungen**

Neben Komorbiditäten von Schlafstörungen mit Erkrankungen aus den Bereichen der Inneren Medizin, Endokrinologie, Neurologie und Psychiatrie kommen aber auch Schlafstörungen als Komorbiditäten von anderen Schlafstörungen vor. Diese kombiniert auftretenden Schlafstörungen können sich zum Teil gegenseitig bedingen. Eine SBAS kann zum einen zur Insomnie führen, da der Nachtschlaf durch die Unterbrechungen gestört ist, zum anderen aber auch zur Hypersomnie, da der Schlaf nicht dem Bedarf entspricht und daraus Tagesschläfrigkeit resultiert [60].

Aus den vorliegenden Datensätzen der Patienten in dieser PSG Studie geht hervor, dass von den 138 an Schlafstörungen Erkrankten 35 Personen eine Doppeldiagnose und vier Patienten sogar drei schlafmedizinische Diagnosen erhalten hatten. Mehr als ein Viertel der Patienten, die in diese retrospektive Studie eingeschlossen wurden, wiesen somit eine Komorbidität von Schlafstörungen auf. Bei einer Bewertung dieser Daten ist zu beachten, dass die Durchführung von PSG Untersuchungen oft auf differentialdiagnostischen Fragestellungen basiert, die mit anderen diagnostischen Mitteln im Vorfeld nicht zu lösen waren. Aufgrund der so erfolgten Patientenauswahl für diese PSG Untersuchungen im Schlaflabor stellen die Patienten keine repräsentative Stichprobe für die Bevölkerung dar. Die Angaben zur Häufigkeit von schlafmedizinischen Mehrfachdiagnosen vermitteln einen Eindruck davon, dass in einem Zentrum Kombinationen von schlafmedizinischen Diagnosen häufig gestellt werden.

### **4.2.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen**

#### **4.2.2.1 Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten**

Die häufigste Diagnose, die sich in dieser Studie fand, ist die SBAS mit fast 43% der 138 Patienten. Der Anteil der Männer bei den SBAS Patienten beträgt circa 80%. Das Durchschnittsalter der SBAS Patienten ist mit annähernd 55 Jahren um mehr als drei Jahre höher als das Durchschnittsalter aller betrachteten Patienten.

Die SBAS tritt hauptsächlich in drei Formen, der OSA, der zentralen Schlafapnoe und der schlafbezogenen Hypoventilation / Hypoxämie auf [60]. Die überwiegende Mehrheit der SBAS Krankheitsfälle sind OSA Patienten. Deshalb wurden die in der Literatur berichteten Befunde zumeist an OSA Patienten erhoben. Bei der Diskussion

der Ergebnisse an SBAS Patienten wird auch aus diesem Grunde häufig Bezug auf Literaturbefunde zu OSA genommen.

Die Prävalenz der SBAS war Inhalt zahlreicher Untersuchungen in den vergangenen Jahren. In der Schweiz wurde eine Kohorte aus der Bevölkerung, im Alter von 40 - 85 Jahren, mit mehr als 3000 Teilnehmern untersucht, von denen über 2000 Personen eine PSG Untersuchung erhielten. Bei 9% der Teilnehmer wurde eine OSA, bei 4% eine zentrale Schlafapnoe und bei 2% eine gemischte Form der Schlafapnoe diagnostiziert [198]. Im Verlaufe von fast 20 Jahren (1982 - 2000) hat sich in den USA gezeigt, dass ein mehr als 20-facher Anstieg in der Diagnosezahl von OSA erfolgt ist. Dieser Anstieg ist nicht allein auf eine generelle Zunahme der Patientenzahlen an schlafmedizinischen Zentren zurückzuführen, da diese nur um das Zwei- bis Vierfache gestiegen war [201]. Eine aktuelle systematische Literaturübersicht nennt eine Prävalenz in der Spanne von 9% bis 38% an OSA in der Bevölkerung im Erwachsenenalter [202]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter deutlich an [202]. Mehrfach wird berichtet, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein etwa doppelt so hohes Risiko besitzen, an SBAS zu erkranken [86, 179, 182, 203]. Die Prävalenz einer moderaten bis schweren SBAS ( $\geq 15$  Aponoe/Hypopnoe Ereignisse pro Stunde) zeigte in der Schweizer bevölkerungsbasierten HypnoLaus Studie deutliche Geschlechterunterschiede und lag bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen [198]. Eine amerikanische bevölkerungsbasierte Studie mit ca. 1500 Teilnehmern im Alter von 30 - 70 Jahren ergab ebenfalls, dass die Prävalenz bei Männern höher als bei Frauen, bei älteren Personen höher als bei jüngeren und auch höher bei Personen mit hohem Bodymass Index war. Die höhere Prävalenz von Männern mit OSA im Vergleich zu Frauen existiert bis zum 55. Lebensjahr, danach werden die Geschlechterunterschiede geringer und verschwinden ganz [85]. Altersveränderungen im Hormonhaushalt der Frauen werden dafür verantwortlich gemacht [86].

In der vorliegenden Studie ist im Vergleich zur oben angeführten Literatur der Anteil von 43% SBAS Patienten an der Gesamtzahl von Patienten mit schlafmedizinischer Diagnose relativ hoch. Dieser Anteil ist der Art der Studie geschuldet, die eine retrospektive und nicht bevölkerungsbasierte Analyse ist. Die Patienten suchten die schlafmedizinische Einrichtung auf, um bereits bestehende Beschwerden oder Störungen abklären zu lassen. Vergleichbar in der Patientenrekrutierung ist eine prospektive Studie, die an 19 akkreditierten Schlafzentren in den USA durchgeführt

wurde und eine Prävalenz von 68% für OSA als primäre Diagnose in der Patientenkohorte ermittelte [201].

Die in der Literatur beschriebenen Geschlechterunterschiede finden sich in einem verstärkten Ausmaß auch in der vorliegenden Studie wieder. Allerdings muss bemerkt werden, dass von allen 138 Patienten, die in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, nur 26% Frauen waren. So ist es nicht verwunderlich, dass bei dem bekannten Geschlechterunterschied in der Prävalenz der SBAS in der vorliegenden Arbeit nur 22% der Patienten mit SBAS weiblich waren.

Die Altersverteilung der Patienten mit einer SBAS, die in diese Studie eingeschlossen wurden, ließ keine Bildung von Altersgruppen zu. Deshalb war keine Analyse eines Altersganges hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit möglich.

#### **4.2.2.2 PLMSI im Gesamt-, NREM- und REM-Schlaf**

Der PLMSI im REM-Schlaf liegt bei den 59 SBAS Patienten in dieser Studie im Durchschnitt bei 2,6/h, der NREM PLMSI bei 8,7/h. Der höchste PLMSI Wert in dieser Studie beträgt 38/h im REM-Schlaf und 56/h im NREM-Schlaf. Der mittlere PLMSI für den Gesamtschlaf zeigt einen Wert von 8,2/h.

In der Literatur werden am häufigsten die Mittelwerte für PLMSI verwendet. Um die Literaturdaten mit den eigenen Daten vergleichen zu können, werden Ergebnisse in der vorliegenden Studie auch als Mittelwerte angegeben [166-169].

Die Gruppe der 16 Schlafgesunden, die in dieser Arbeit betrachtet wurde, hat einen Altersdurchschnitt von 31 Jahren. Damit weicht diese Gruppe im Alter erheblich von der Gruppe der SBAS Patienten ab. Da aber der REM-Schlaf in seinen Charakteristika und in den Daten der PSG nur eine geringe bis moderate Abhängigkeit vom Alter zeigt, sollen hier unter Vorbehalt die PLMSI Werte von SBAS Patienten mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden (siehe Abschnitt 1.2.1). Die Durchschnittswerte der PLMSI bei den Gesunden betragen 0,4/h im REM-Schlaf und 2,3/h im NREM-Schlaf. Es zeigt sich, dass die PLMSI Werte der SBAS Patienten im NREM-Schlaf im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöht sind.

Zahlreiche Untersuchungen an OSA Patienten, bei denen die PLMS über den Gesamtschlaf erfasst wurden, haben ergeben, dass nicht alle OSA Patienten erhöhte Zahlen an PLMS im Schlaf zeigen. Von 182 männlichen und 182 weiblichen OSA Erkrankten über alle Altersgruppen hinweg wurde bei 16% der Männer und bei 24% der Frauen ein durchschnittlicher PLMSI Wert von 26/h bzw. 23/h beobachtet, während die übrigen 84% der männlichen und 76% der weiblichen Patienten mit PLMSI Werten

von 1,8/h bzw. 0,9/h deutlich darunter lagen [167]. In einer anderen Untersuchung an fast 1000 OSA Patienten zeigten 89% einen PLMSI unter 15/h [204]. In einer kleinen Studie wiesen von 26 OSA Patienten 10 Patienten einen PLMSI unter 5/h auf [166]. In weiteren Arbeiten zu OSA unterschieden sich die Mittelwerte der PLMSI mit 8/h [168], 11/h [169] und 26/h [166] deutlich. Für eine kleine Gruppe von schwer an OSA erkrankten Patienten (n = 14) wurde ein Median von fast 20/h (0,0/h - 218/h) für den PLMSI angegeben [205]. Die Befunde der vorliegenden Studie zum PLMSI bei OSA Patienten ähneln damit den aus der Literatur bekannten Angaben. Auch in unserer Diagnosegruppe von SBAS fanden sich Patienten, die keine oder nur sehr wenige PLMS zeigten.

In nur sehr wenigen Veröffentlichungen zur OSA wurden die Beinbewegungen getrennt für NREM- und REM-Schlaf aufgezeichnet. Seo et al. stellten fest, dass im REM-Schlaf keine PLMS bei 81 OSA Patienten mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren auftraten [206]. Warnes et al. haben bei 152 OSA Patienten PLMS nach heute nicht mehr gültigen Kriterien registriert. Sie teilten die Patienten in drei Gruppen hinsichtlich des Ausprägungsgrades von OSA ein und ermittelten im NREM-Schlaf für die milde Form einen durchschnittlichen PLMSI Wert von 8,6/h, für die moderate Form von 6,5/h und die schwere Form von 4,8/h. Im REM-Schlaf lagen die entsprechenden PLMSI Werte im Durchschnitt bei 2,3/h, 1,8/h und 0,7/h [45]. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den wenigen Literaturberichten haben die Patienten in der vorliegenden Studie nur sehr wenige PLMS im REM-Schlaf. Der mittlere PLMSI im NREM-Schlaf ist auch bei der vorliegenden Studie um ein Mehrfaches höher als im REM-Schlaf.

Bei SBAS sind im REM-Schlaf keine PLMS Werte registriert worden, die sich deutlich von Schlafgesunden in der eigenen Studie oder von Angaben zu Gesunden in der Literatur unterscheiden (siehe Abschnitt 1.2). Die in dieser Arbeit beobachteten PLMSI im Gesamtschlaf der SBAS Patienten stimmen gut mit den in der Literatur berichteten überein (siehe oben). Die Ergebnisse bestätigen die Hypothesen 1a, 1b und 2.

## **4.2.3 Insomnie**

### **4.2.3.1 Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten**

Die zweithäufigste Schlafstörung in dieser Studie ist die Insomnie mit 19 Patienten, d.h. 14% von 138 Patienten haben die Diagnose Insomnie erhalten. Davon sind acht Personen weiblich und 11 männlich. Die Patienten haben einen Altersdurchschnitt von 46 Jahren und stellen somit die jüngste Diagnosegruppe dar.

Bei primärer Insomnie werden nicht zwingend PSG Untersuchungen durchgeführt. Auch ohne PSG Untersuchungen wird oft in schlafmedizinischen Einrichtungen die Diagnose Insomnie gestellt. Deshalb ist der Anteil von Insomnie Patienten in dieser retrospektiven PSG Auswertung gering.

Eine prospektive PSG Untersuchung an Patienten mit der Diagnose Insomnie ergab, dass bei 34% der Patienten zugleich eine andere spezifische Schlafstörung (Schlaf Apnoe Syndrom, PLMD bzw. diese beiden Erkrankungen zusammen) vorlag, die die Beschwerden einer Insomnie verursachten [207]. Dieser Befund unterstützt die Annahme, dass die Diagnose einer nichtorganischen Insomnie zu häufig gestellt wird. Insomnie Symptome können auch durch andere Schlafstörungen hervorgerufen werden, die erst nach PSG Abklärung aufgedeckt werden.

Andererseits scheinen mehr Personen die Kriterien der Diagnose Insomnie zu erfüllen, als tatsächlich diagnostiziert wurden, da sie sich mit ihren Beschwerden nicht an einen Arzt wenden. In einer europaweiten Befragung von mehr als 25 000 Teilnehmern wurde deutlich, dass 8,8% der Befragten die Diagnosekriterien einer Insomnie nach ICSD-2 erfüllen, aber diese Diagnose bisher nicht gestellt bekommen haben, während nur 2,6% der Befragten bereits eine Insomnie Diagnose erhalten hatten [208]. Eine bevölkerungsbasierte Analyse von mehr als 7000 Teilnehmern im Alter von 18 - 79 Jahren in Form von Befragungen hat unter Beachtung der Diagnosekriterien nach DSM-IV und ICD-10 eine Prävalenz für ein Insomnie Syndrom von 5,7% ermittelt. Frauen waren fast doppelt so häufig betroffen wie Männer. Außerdem fand sich kein signifikanter Alterstrend [209]. Frauen haben gegenüber Männern ein um 40% erhöhtes Risiko an Insomnie zu erkranken [179, 182, 183].

Die Relation der Zahl der an Insomnie und an SBAS Erkrankten in dieser Studie spiegelt die Relation der Prävalenzen beider Erkrankungen in der Bevölkerung wider. Die in der Literatur beschriebene Geschlechterverteilung findet sich in dieser retrospektiven Studie nicht wieder.

#### **4.2.3.2 PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf**

Der PLMSI Wert der 19 Insomnie Patienten liegt in dieser Studie im Durchschnitt im REM-Schlaf bei 2,2/h, im NREM-Schlaf bei 11,9/h und im Gesamtschlaf bei 8,1/h. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass zwei Patienten mit extremen PLMSI Werten von 21,2/h im REM-Schlaf bzw. 184,2/h im NREM-Schlaf dieses Ergebnis maßgeblich beeinflusst haben.

In der Literatur wird nur wenig über PLMS bei Insomnie berichtet, da PLMS kein diagnostisches Kriterium bei dieser Erkrankung sind. In einer älteren Studie von 1979 zeigten von 130 Patienten mit einer Insomnie 18% periodische Beinbewegungen in der Nacht [210]. In einer Übersicht wird darauf hingewiesen, dass bei einzelnen Patienten mit nicht anders zu erklärender Insomnie oder Hypersomnie erhöhte PLMS zu beobachten sind, die wiederum die Diagnose einer PLMD rechtfertigen würden [5]. Dem entspricht auch der folgende Literaturbefund, dass bei einer Untersuchung von 20 Patienten mit Insomnie auffiel, dass 12 Patienten einen relativ hohen PLMSI im Gesamtschlaf hatten. Nach weiterführender Diagnostik könnte bei einigen von diesen Patienten die Diagnose PLMD in Frage kommen [211].

Ein Vergleich von Insomnie Patienten mit normalen nächtlichen Blutdrücken mit denen, die nachts einen Hypertonus aufwiesen, ergab Unterschiede im mittleren PLMSI im Gesamtschlaf. Die Insomnie Patienten mit normalen nächtlichen Blutdrücken wiesen einen PLMSI von 6,5/h auf, während die Insomnie Patienten mit nächtlichem Hypertonus einen PLMSI von 19/h erreichten [212]. Dieser Befund weist gleichzeitig auf weitere Erkrankungen hin, die den PLMSI beeinflussen. In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht ausgeschlossen, so dass diese Erkrankungen den PLMSI beeinflusst haben könnten. Nur Allena et al. untersuchten bei Insomnie Patienten im Alter von 50 - 60 Jahren die PLMSI getrennt in NREM- und REM-Schlaf und fanden sowohl im REM- als auch im NREM-Schlaf im Vergleich zu Kontrollen deutliche Erhöhungen der PLMSI Werte (NREM PLMSI: 12,3/h; REM PLMSI: 11/h) [53]. Diese Ergebnisse wurden kritisch von Manconi et al. kommentiert, da unter anderem nur Patienten mit PLMS sowohl im REM- als auch im NREM-Schlaf in die Studie von Allena et al. eingeschlossen worden waren [213].

Der Vergleich der Ergebnisse unserer Studie mit der Literatur ergibt, dass der PLMSI im Gesamtschlaf für die Diagnosegruppe der Insomnie den bisher bekannten Befunden aus der Literatur entspricht. Der PLMSI der Insomnie Patienten dieser

Studie im REM-Schlaf stimmt mit dem PLMSI, der für Gesunde bekannt ist, und auch in der eigenen Untersuchung bestätigt wurde, überein. In der vorliegenden Studie konnte somit im REM-Schlaf bei Insomnie Patienten kein erhöhter REM PLMSI festgestellt werden. Die einzelnen Patienten aus der vorliegenden Studie mit den extrem hohen PLMSI Werten sollten differentialdiagnostisch auf das Vorliegen einer PLMD untersucht werden. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse, die an Insomnie Patienten erhoben wurden, die Hypothesen 1a,1b und 2.

#### **4.2.4 Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Insomnie**

SBAS und Insomnie kommen als Komorbiditäten häufig vor. In einer retrospektiven Studie zeigten etwa 50% der SBAS Patienten deutliche Insomnie Symptome [214]. Das gemeinsame Auftreten einer SBAS mit einer Insomnie hat zur Idee eines eigenen klinischen Syndroms geführt [215-218]. Bei genauer Diagnostik konnte bei älteren Insomnie Patienten häufig eine SBAS („okkulte Schlaf Apnoe“) aufgedeckt werden [219, 220]. SBAS und Insomnie werden jeweils in verschiedene Formen dieser Erkrankungen unterteilt und klassifiziert, so dass zahlreiche Kombinationen als Komorbiditäten auftreten können [221, 222]. Von den SBAS Formen, die gemeinsam mit anderen Schlafstörungen auftreten, ist es die OSA, die oft zusammen mit der Insomnie vorkommt und von der noch häufiger als von SBAS in der Literatur berichtet wird [223-225].

##### **4.2.4.1 Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten**

In unserer Studie haben zehn Patienten von 138 die Doppeldiagnose SBAS und Insomnie erhalten. Das Durchschnittsalter beträgt 55 Jahre, und die Geschlechter sind gleich verteilt.

In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz, mit der sich die beiden Erkrankungen gemeinsam manifestieren. Mehrfach wird berichtet, dass mehr als die Hälfte der OSA Patienten eine Insomnie haben [63, 221, 226]. Eine vergleichbare Prävalenz wird von Insomnie Patienten für OSA angegeben [221]. Allerdings finden sich auch Angaben zu Prävalenzen, die weitaus geringer sind. Die Literaturangaben zur Prävalenz der Komorbidität von SBAS und Insomnie schwanken auch deshalb sehr, weil sich die Kriterien für eine Insomnie Diagnose mit der Zeit verändert haben [221]. SBAS wird als eine der häufigsten Ursachen für eine sekundäre Insomnie angesehen [227]. Die Interviewergebnisse einer älteren bevölkerungsbasierten Studie

in den USA von 1991 ließen die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten im Alter von 65 - 99 Jahren die häufig vorkommende SBAS Ursache für die Tageschläfrigkeit und den gestörten Nachtschlaf seien [228].

Die in unserer Studie festgestellte Häufigkeit der Diagnosekombination SBAS-Insomnie im Vergleich zur Zahl der Patienten mit SBAS bzw. Insomnie steht im Einklang mit der Diagnosehäufigkeit in der Literatur. Da in der vorliegenden Untersuchung sowohl von SBAS als auch von Insomnie mehr Männer als Frauen betroffen waren, hätten auch in der Gruppe der Doppeldiagnose SBAS und Insomnie mehr Männer erwartet werden können, dies wurde aber nicht festgestellt.

#### **4.2.4.2 PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf**

Die Mittelwerte des PLMSI für SBAS-Insomnie lagen im REM-Schlaf bei 4,4/h, im NREM-Schlaf bei 9,5/h und im Gesamtschlaf bei 9,5/h.

Bei dieser Erkrankung lag der PLMSI nicht im Fokus der Betrachtung anderer Arbeitsgruppen. Als Zielparameter diente ihnen der AHI [229]. Auch zu PLMSI getrennt nach REM- und NREM-Schlaf wurden in der Literatur zu dieser Diagnosekombination nach unserem Erkenntnisstand bislang keine Untersuchungen publiziert. Hier besteht Forschungsbedarf.

Zu den oben angegebenen Werten der PLMSI im REM- und NREM-Schlaf aus der vorliegenden Studie muss bemerkt werden, dass wiederum jeweils ein Patient von 10 Patienten einen extrem hohen PLMSI mit 23,6/h im REM- und 73,4/h im NREM-Schlaf zeigte. Bei den restlichen Patienten waren keine erhöhten PLMSI im REM-Schlaf bei der Doppeldiagnose SBAS und Insomnie zu verzeichnen. Auch die Ergebnisse, die an den Patienten mit der Komorbidität SBAS und Insomnie erhoben wurden, bestätigen die Hypothesen 1a, 1b und 2.

#### **4.2.5 Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Restless Legs Syndrom**

##### **4.2.5.1 Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten**

Neun von 138 Patienten haben die Doppeldiagnose SBAS und RLS erhalten, wobei acht der Patienten männlich sind. Das Durchschnittsalter in dieser Diagnosegruppe liegt bei 56 Jahren.

Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz der RLS hängen sehr von den jeweilig angewandten diagnostischen Kriterien ab. Im Laufe der Jahre wurden sowohl die

Schwellenwerte für die PLMSI verändert als auch die weiteren zu berücksichtigenden diagnostischen Kriterien angepasst [230].

Immer wieder wird die REST Studie angeführt, die allerdings aus dem Jahr 2005 stammt und eine Prävalenz für RLS von 5% in der erwachsenen Bevölkerung Europas und den USA angibt [231]. Eine Übersicht aus dem Jahre 2007 gibt Prävalenzen zwischen 6% und 12% an [232]. Eine weitere Übersichtsarbeit zur Prävalenz des RLS von 2012 hat die verschiedenen Kriterien berücksichtigt, nach denen die RLS Häufigkeit in den Veröffentlichungen der Vergangenheit beurteilt wurde und zeigte Prävalenzen in der Spanne zwischen 1,9% und 15% auf [233].

Übereinstimmend wurde in allen Untersuchungen und Übersichtsarbeiten eine höhere Prävalenz von RLS bei Frauen als bei Männern und im höheren Alter (außer in Asien) festgestellt [232-234]. Der PLMSI bei RLS Patienten erreicht mit zunehmendem Alter ein Plateau bei einem Alter von etwa 25 Jahren und bleibt bis etwa zum 65. Lebensjahr stabil, erst danach steigt er weiter an [235].

In einer Übersicht zu RLS / PLMS und OSA wird darauf hingewiesen, dass es kaum verlässliche Daten zur Prävalenz dieser Krankheitskombination gibt, obwohl das gemeinsame Auftreten von OSA und RLS schon lange bekannt ist. In einer Studie an einem amerikanischen schlafmedizinischen Zentrum wurden 1900 Patienten nach RLS Symptomen befragt und im Schlaflabor auf OSA Symptome untersucht. Das Vorhandensein von RLS Symptomen war nicht mit einer Erhöhung des Risikos für OSA verbunden [236]. Von 121 RLS Patienten, die auf Taiwan untersucht wurden, hatten 55% gleichzeitig OSA [237].

Die geringe Häufigkeit der Doppeldiagnose SBAS-RLS in der vorliegenden Studie spricht dafür, dass diese Komorbidität vergleichsweise selten bei Patienten mit Schlafstörungen diagnostiziert wird. Die Geschlechterverteilung weicht von den Literaturangaben zu RLS deutlich ab, entspricht aber der Geschlechterverteilung von OSA.

#### **4.2.5.2 PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf**

Die mittleren PLMSI Werte betragen für den Gesamtschlaf 33/h, für den NREM-Schlaf 38/h und für den REM-Schlaf 11/h.

Obwohl sehr viele Untersuchungen zu den pathophysiologischen Grundlagen der RLS und den Prävalenzen veröffentlicht worden sind, finden sich in der Literatur wenige konkrete Angaben zum PLMSI im Gesamtschlaf bzw. getrennt nach NREM- und REM-Schlaf.

An 45 RLS Patienten wurde ein mittlerer PLMSI im Gesamtschlaf von 22,9/h erhoben, während die gleich große Kontrollgruppe nur einen mittleren PLMSI von 0,6/h aufwies [238]. Bei 12 RLS Patienten lag der durchschnittliche PLMSI bei 39,7/h im Vergleich zu Kontrollen mit einem durchschnittlichen PLMSI von 5,9/h [49]. Als Nebenbefund einer Studie zu PLMS in der Bevölkerung wird erwähnt, dass bei Patienten mit einem PLMSI größer 15/h die PLMS in allen Stadien des NREM-Schlafes auftraten, während sie nur selten im REM-Schlaf beobachtet wurden [43]. Eine Einteilung der Diagnosen von RLS Patienten in die Formen einer familiären, sporadischen, idiopathischen und sekundären RLS lieferte durchschnittliche PLMSI im Gesamtschlaf von 45/h, 41/h, 50/h und 32/h. Hierbei befanden sich unter den Untersuchten auch behandelte Patienten [239].

Eine Aufschlüsselung der PLMSI in NREM-Schlaf und REM-Schlaf wurde lediglich in vier Arbeiten gefunden. In einer Untersuchung an 13 RLS Patienten wurde ein gemittelter PLMSI im NREM-Schlaf von 40,4/h und im REM-Schlaf von 10,1/h bei einem PLMSI im Gesamtschlaf von 34,6/h registriert [174]. In einer zweiten Untersuchung an 12 Patienten wurde ein mittlerer PLMSI im REM-Schlaf von 11,3/h und im NREM-Schlaf von 45,6/h ermittelt [49]. Zwei Studien von Ferri et al. an 22 bzw. 15 RLS Patienten berichten von PLMSI Mittelwerten im NREM-Schlaf von 32,5/h  $\pm$ 18,5/h bzw. 34,6/h  $\pm$ 20,2/h und im REM-Schlaf von 27,6/h  $\pm$ 35,3/h bzw. 14,2/h  $\pm$ 12,1/h [10, 51]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Patienten mit RLS der PLMSI im NREM-Schlaf deutlich größer als im REM-Schlaf ist.

Sehr wenige Untersuchungen haben sich mit der Krankheitskombination SBAS-RLS beschäftigt. In einer neueren retrospektiven Untersuchung an 26 Patienten wurde ein PLMSI im Gesamtschlaf von 14,4/h im Median angegeben [240]. Auch hier besteht Forschungsbedarf.

Die PLMSI im Gesamtschlaf der Patienten mit SBAS-RLS lag in dieser Studie um ein Vierfaches höher als der PLMSI in der Diagnosegruppe der SBAS. Es ist zu vermuten, dass der hohe PLMSI bei der Doppeldiagnosegruppe SBAS-RLS somit von der Komorbidität RLS verursacht wurde. Auffällig ist, dass beim relativ hohen PLMSI im NREM-Schlaf bei Patienten mit dieser Doppeldiagnose auch deutlich mehr PLMS im REM-Schlaf als bei SBAS registriert wurden. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothesen 1a, 1b und 2 dieser Arbeit, dass bei Patienten mit RLS in Kombination mit SBAS erhöhte REM PLMSI und NREM PLMSI auftreten.

#### **4.2.6 Komorbidität von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Periodic Limb Movement Disorder**

PLMD ist eine Schlafstörung, deren Hauptmerkmal eine erhöhte Zahl an PLMS ist, die von einer nicht anders zu erklärenden Insomnie oder Hypersomnie begleitet wird [5]. Die Diagnose einer PLMD kann erst gestellt werden, wenn ausgeschlossen wurde, dass die PLMS nicht durch andere Schlafstörungen, internistische oder neurologische Erkrankungen erklärt werden. PLMD ist als Komorbidität von OSA als Hauptvertreter der SBAS bekannt [5, 222]. PLMS können auch vermehrt bei OSA beobachtet werden. Ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen OSA und PLMD besteht ist unklar [241].

Die CPAP Therapie kann dazu führen, dass bei moderater bis schwerer OSA die PLMS zunehmen und zwar als Folge einer „Demaskierung“ einer gleichzeitigen PLMD [169]. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, da die PSG Daten nur von der ersten Nacht ohne CPAP Therapie ausgewertet wurden.

##### **4.2.6.1 Häufigkeit der Erkrankung in der Patientenpopulation sowie Alter und Geschlecht der Patienten**

In dieser Untersuchung finden sich sechs männliche Patienten mit der Doppeldiagnose SBAS-PLMD mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren. Die Gruppe der Patienten mit SBAS-PLMD ist relativ klein, doch auffällig ist, dass nur Männer betroffen sind. Eine Ursache dafür kann sein, dass von den 138 Patienten in dieser Studie 102 Männer sind. Nach den heutigen Diagnosekriterien des Klassifikationssystems ICSD-3 werden für eine PLMD ein PLMSI bei Erwachsenen größer als 15/h und Klagen der Betroffenen über Tagesschläfrigkeit oder Schlafstörungen gefordert [6]. In der älteren Literatur sind diese Diagnosekriterien nicht immer zum Ansatz gekommen. In früheren Studien wurde bereits ein PLMSI über 5/h als pathologisch betrachtet [12]. Aus diesem Grund fehlen verlässliche Angaben zur Prävalenz der PLMD als Krankheit und zu ihrer Alters- und Geschlechterverteilung [6]. In der vorliegenden Studie wurde bei sechs Patienten eine SBAS-PLMD diagnostiziert. Bei insgesamt 86 Patienten wurde eine SBAS allein oder zusammen mit einer anderen Schlafstörung gefunden. Das bedeutet, dass in dieser Studie die Häufigkeit einer PLMD unter SBAS Patienten bei 7% liegt. Die PLMD allein (1,4% der Gesamtheit der Patienten mit 138 Patienten) und in Kombination mit SBAS (4% der Gesamtheit der Patienten mit 138 Patienten) erscheinen in der vorliegenden Arbeit als selten vorkommende Erkrankungen.

#### **4.2.6.2 PLMSI im Gesamt-, REM- und NREM-Schlaf**

Der durchschnittliche PLMSI in der Diagnosegruppe SBAS-PLMD im NREM-Schlaf beträgt 68/h und im REM-Schlaf 6/h. Mit einem PLMSI im Gesamtschlaf von 58/h haben die Patienten das Diagnosekriterium für PLMD mit einem PLMSI größer als 15/h erfüllt. Der Minimalwert für die Diagnosegruppe SBAS-PLMD für den PLMSI im Gesamtschlaf liegt bei 20/h.

In einer Untersuchung von 1993 wurden periodische Beinbewegungen nach anderen als den heute gültigen Kriterien erfasst und bei 38 PLMD Patienten PLMSI Mittelwerte von 18/h im NREM-Schlaf und 5/h im REM-Schlaf registriert [45]. Im Rahmen einer Arzneimittelstudie wurden PSG Untersuchungen an 12 Patienten mit PLMD durchgeführt. In der ersten Diagnostiknacht wurden als mittlere PLMSI Werte über den Gesamtschlaf 32/h, im NREM-Schlaf 35/h und im REM-Schlaf 19/h ermittelt [12]. Dieser Studie ist zu entnehmen, dass nicht nur im NREM-Schlaf ein erhöhter PLMSI auftritt, sondern auch im REM-Schlaf eine Zunahme zu verzeichnen ist.

Der in der vorliegenden Studie ermittelte PLMSI im Gesamtschlaf bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD entspricht mit einem Mittelwert von 58/h den Erwartungen, die an die Diagnose einer PLMD gestellt werden. Der REM PLMSI der Diagnosegruppe von SBAS-PLMD ist im Vergleich mit dem REM PLMSI der Diagnosegruppe von SBAS signifikant höher. Es ist anzunehmen, dass der hohe PLMSI bei der Doppeldiagnosegruppe SBAS-PLMD von der Komorbidität PLMD verursacht wurde. Mit dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass nicht nur im Gesamtschlaf und im NREM-Schlaf, sondern auch im REM-Schlaf bei den Patienten der Diagnosegruppe von SBAS-PLMD erhöhte PLMSI auftreten. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothesen 1a, 1b und 2 dieser Arbeit, dass bei Patienten mit PLMD in Kombination mit SBAS erhöhte REM PLMSI und NREM PLMSI auftreten.

In der Literatur wird berichtet, dass der PLMSI bei Patienten mit der Einzeldiagnose PLMD signifikant höher ist als bei Patienten mit RLS als Einzeldiagnose [114]. Das konnte im Vergleich unserer Doppeldiagnosegruppen von SBAS-PLMD und SBAS-RLS nicht statistisch bestätigt werden. Es ist hierbei zu beachten, dass die Daten zu den Einfachdiagnosen RLS und PLMD in der Literatur mit den Daten der Doppeldiagnosen bestehend aus SBAS-RLS und SBAS-PLMD der vorliegenden Studie nur mit Vorsicht verglichen werden können.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse der Kontrollgruppe**

Die Gruppe der Schlafgesunden, die in diese Studie als Kontrollgruppe eingeschlossen wurde, hat einen von allen Diagnosegruppen abweichenden Altersdurchschnitt. Statistische Vergleiche der Daten der Kontrollgruppe mit denen der Diagnosegruppen haben deshalb eine eingeschränkte Aussagekraft (siehe Abschnitt 3.6). Die für die Kontrollgruppe ermittelten Indices für die PLMS sind sehr gering und stimmen mit denen in der Literatur für Gesunde bzw. Kontrollgruppen beschriebenen gut überein (siehe Abschnitt 1.2) [16, 43, 47]. So hatten auch in der großen bevölkerungsbasierten HypnoLaus Studie die Teilnehmer mit ähnlichem Altersdurchschnitt einen PLMSI, der vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe in dieser Arbeit war. In zwei bevölkerungsbasierten Studien aus Deutschland lagen übereinstimmend mit unseren Ergebnissen die PLMSI (Mediane) im REM-Schlaf bei 0/h bzw. 1/h und im NREM-Schlaf bei 4,8/h bzw. 5,7/h [242].

### **4.4 Vergleich der Ergebnisse der Diagnosegruppen**

Im Vergleich aller Diagnosegruppen untereinander fällt auf, dass die statistisch gesicherten Unterschiede in den PLMSI Werten für den Gesamtschlaf generell auch für den NREM-Schlaf gelten. Das entspricht den schon bekannten Erkenntnissen, dass im NREM-Schlaf die weitaus überwiegende Anzahl an Beinbewegungen ausgeführt wird und damit diese die PLMSI Werte für den Gesamtschlaf bestimmen. Der Anteil der PLMS im REM-Schlaf an den PLMS vom Gesamtschlaf ist auch in dieser Studie vergleichsweise gering.

Insomnie Patienten zeigten geringe PLMS Zahlen im NREM- und Gesamtschlaf und unterscheiden sich signifikant von den SBAS Patienten mit leicht höheren PLMSI Werten für NREM- und Gesamtschlaf. Im REM-Schlaf wurden für beide Erkrankungen nur geringe PLMSI Werte beobachtet, die sich statistisch nicht voneinander unterscheiden. Aufgrund der Literaturbefunde wäre für SBAS Patienten ein höherer PLMSI Wert im Gesamt- und NREM-Schlaf und damit ein größerer Unterschied zu den Insomnie Patienten zu erwarten gewesen (siehe Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3). Ein Grund für die Erwartung, dass der Unterschied der PLMSI Werte zwischen den beiden Krankheiten größer sein müsste, wird darüber hinaus im unterschiedlichen Durchschnittsalter beider Gruppen gesehen. Das Durchschnittsalter der Diagnosegruppe von SBAS lag um acht Jahre höher als das der Diagnosegruppe der Insomnie. Die Schwere der Erkrankung OSA und der damit verbundene Anstieg des PLMSI nehmen mit dem Alter zu [184, 243, 244]. Deshalb wäre altersbedingt ein

höherer PLMSI im Gesamt- und NREM-Schlaf bei den SBAS Patienten in unserer Studie zu erwarten gewesen.

Ein Vergleich der beiden Diagnosegruppen von SBAS und Insomnie mit der Doppeldiagnosegruppe von SBAS-Insomnie zeigt, dass sich die beiden Einzeldiagnosegruppen von der Doppeldiagnosegruppe in allen drei PLMSI Werten nicht unterscheiden. Das kann als Hinweis gedeutet werden, dass die Komorbidität der beiden Erkrankungen nicht als neue Krankheitsentität mit speziellen Charakteristika hinsichtlich der PLMS angesehen wird. Glidewell hatte vorgeschlagen, dass die Doppelerkrankung als ein klar abgrenzbares klinisches Syndrom betrachtet werden kann [218]. Im Gegensatz zu Wickwire, der die gegenseitige Verstärkung der Symptome bei der Doppelerkrankung betonte, ergab sich in der vorliegenden Studie kein Hinweis für einen Einfluss auf die PLMSI [215].

RLS und PLMD sind zwei neurologische Erkrankungen mit Bewegungsstörungen und zugleich Schlafstörungen, für die häufige Bewegungen der Extremitäten im Schlaf charakteristisch sind. Der Grund dafür liegt in der Störung der Funktion der motorischen Bahnen. Diese beiden Erkrankungen waren in den Diagnosegruppen dieser Studie mit so wenigen Patienten vertreten, dass die Daten nicht zum Vergleich herangezogen werden konnten. Bei zwei Diagnosegruppen traten RLS oder PLMD vergesellschaftet mit SBAS auf. Deutlich ist zu erkennen, dass sich signifikante Unterschiede nicht nur im NREM- und Gesamtschlaf, sondern auch im REM-Schlaf zwischen den Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS bzw. SBAS-PLMD ergeben. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten von Beinbewegungen bei beiden Erkrankungen auch bei einem gemeinsamen Vorkommen mit SBAS in Form einer erhöhten Anzahl an PLMS bestehen bleibt. Die PLMSI Werte für Gesamtschlaf stimmen für die beiden Doppelerkrankungen mit den Literaturangaben zu RLS bzw. PLMD überein (siehe Abschnitt 4.2.5, 4.2.6).

Besonders hervorzuheben ist, dass die signifikanten Unterschiede in den PLMS sich auch auf den REM-Schlaf erstrecken. Bisher konnte keine Studie gefunden werden, die die PLMSI getrennt für beide Schlafstadien bei diesen beiden SBAS Komorbiditäten nach heutigen Diagnosekriterien erfasst hat. Darüber hinaus konnte in der statistischen Auswertung mittels logistischer Regression gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen SBAS und SBAS-RLS nicht vom Alter und nicht vom Geschlecht der Patienten beeinflusst worden sind. Somit werden die Aussagen zu den Unterschieden der PLMSI Werte im Gesamt-, NREM- und REM-

Schlaf zwischen diesen beiden Diagnosegruppen ohne Einfluss der Confounder Alter und Geschlecht getroffen und besitzen damit ein größeres Gewicht im Hinblick auf ihre Allgemeingültigkeit. Hinsichtlich des Vergleichs der Diagnosegruppen SBAS und SBAS-PLMD konnte ebenfalls mit der logistischen Regression zumindest das Alter als möglicher Confounder im Gesamt- und NREM-Schlaf ausgeschlossen werden. Für den REM-Schlaf konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden (siehe Abschnitt 3.4.3). Die logistische Regression mit dem Geschlecht als möglichem Confounder konnte in diesem Diagnosegruppenvergleich nicht durchgeführt werden, da die Diagnosegruppe SBAS-PLMD nur aus männlichen Patienten bestand.

Um einen Vergleich der PLMSI Werte im REM- und NREM-Schlaf zwischen den Diagnosegruppen besser zu veranschaulichen, wurden die Patienten in drei Subgruppen hinsichtlich ihrer PLMSI Werte für NREM- und REM-Schlaf aufgeteilt (siehe Abbildung 3.6 und 3.7). Die beiden Diagnosegruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD unterscheiden sich deutlich von den anderen Diagnosegruppen in der Verteilung der Patienten in den Subgruppen. Im NREM-Schlaf zeigen alle Patienten dieser beiden Gruppen PLMS. Der Anteil der Patienten mit einem PLMSI  $> 10/h$  ist im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen am höchsten. Auch im REM-Schlaf ist bei diesen beiden Gruppen der Anteil der Patienten mit einem PLMSI  $> 10/h$  am größten und der Anteil der Patienten ohne PLMS am geringsten. Mit dieser Auswertung nach Einteilung in Subgruppen wird in Übereinstimmung mit der Auswertung mit den Methoden der explorativen Statistik bestätigt, dass sich in diesen Diagnosegruppen die meisten Patienten befinden, die periodische Beinbewegungen sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf zeigen. Das weist wiederum darauf hin, dass bei diesen Patienten die PLMS von den neurologischen Erkrankungen bestimmt werden.

Die Geschlechterverteilung in einzelnen Diagnosegruppen ist nicht ausgewogen, so dass kein Vergleich von weiblichen und männlichen Patienten in den Gruppen SBAS-RLS und SBAS-PLMD möglich war. Hervorzuheben ist, dass in der Insomnie Gruppe eine deutliche Tendenz bezüglich eines Geschlechterunterschieds beobachtet wurde. Auffällig ist, dass keine Insomnie Patientin im REM-Schlaf PLMS zeigt, während die männlichen Patienten einen mittleren PLMSI von circa  $4/h$  aufwiesen. Aufgrund dieses Befundes kann vermutet werden, dass die Ausprägung der Krankheit bei Frauen anders als bei Männern erfolgt und dass die Insomnie Patientinnen einen eher ungestörten REM-Schlaf haben. Dieser Vermutung sollte in prospektiven Studien nachgegangen werden.

Zu beachten ist auch das Ergebnis der eigenen Studie, dass der NREM PLMSI in allen Diagnosegruppen und bei der Kontrollgruppe bei den männlichen Studienteilnehmern höher als bei den weiblichen ist. In der Literatur fanden sich keine Studien, bei denen die PLMS getrennt für Männer und Frauen und getrennt nach NREM- und REM-Schlaf aufgeführt wurden. Bei weiteren Studien sollte in der Planung berücksichtigt werden, dass PLMS Daten getrennt nach Geschlecht und Schlafstadium gesammelt werden. Auch diese Auffälligkeit sollte in weiteren Untersuchungen bereits bei der Planung berücksichtigt werden.

#### **4.5 Vergleich des Verhältnisses der PLMSI von NREM- zu REM-Schlaf**

RLS und PLMD sind neurologische Erkrankungen mit Bewegungsstörungen, die zugleich als Schlafstörungen klassifiziert werden. Es wurden sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf hohe Werte für den PLMSI erwartet. In der Studienpopulation traten RLS bzw. PLMD nur als Komorbidität mit SBAS auf und wurden deshalb direkt mit der Diagnosegruppe SBAS verglichen.

Bezogen auf SBAS allein wurden bei SBAS-RLS und bei SBAS-PLMD sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf erhöhte PLMSI Werte registriert. Jedoch betrifft bei SBAS-PLMD die PLMSI Erhöhung den NREM-Schlaf stärker als den REM-Schlaf, und es resultiert ein Quotient von 11. Im Vergleich zu SBAS war der PLMSI im NREM-Schlaf um mehr das Achtfache erhöht und der PLMSI im REM-Schlaf etwas weniger als das Dreifache. Das bedeutet, dass bei SBAS-PLMD die Bewegungsstörung stärker im NREM-Schlaf als im REM-Schlaf ausgeprägt ist.

Die vier Literaturbefunde zu den PLMSI im NREM- und im REM-Schlaf bei RLS Patienten ergeben im Mittel und damit mit unseren Daten übereinstimmend einen relativ geringen Wert für den Quotienten von etwa 3 (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [10, 49, 51, 174].

Bei SBAS-RLS im Vergleich zu SBAS waren die beiden PLMSI im NREM- und REM-Schlaf gleichermaßen etwa um das Viereinhalbfache erhöht, d.h. die Bewegungsstörung war im NREM- und REM-Schlaf ähnlich ausgeprägt (siehe Abschnitt 3.7, Tabelle 3.28). Dadurch sind die Quotienten von SBAS und SBAS-RLS fast gleich.

Aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten Erhöhungen der PLMSI im NREM- und REM-Schlaf bei den Diagnosegruppen SBAS-RLS im Vergleich zu SBAS-PLMD erscheint eine klinische Differenzierung dieser mit neurologischen Erkrankungen

assoziierten Schlafstörungen möglich. Allerdings ist der Quotient der Mittelwerte NREM PLMSI / REM PLMSI nicht als diagnostisches Kriterium für Schlafstörungen im Allgemeinen geeignet.

Die Kontrollpersonen in unserer Studie waren im Vergleich zu den Patienten sehr jung und zeigten entsprechend im REM-Schlaf kaum Beinbewegungen und im NREM-Schlaf auch nur wenige, so dass rechnerisch ein relativ hoher Quotient der Mittelwerte NREM PLMSI / REM PLMSI von 6,5 resultiert. Die Auswertung der deutschen bevölkerungsbasierten SHIP-TREND Studie ergibt ebenfalls einen Quotienten der Mediane NREM PLMSI / REM PLMSI von 5,7 [242].

In der vorliegenden Arbeit wurde mehrfach darauf hingewiesen, dass aufgrund des Altersunterschiedes der Kontrollpersonen zu den Patienten die Daten der Kontrollpersonen nur unter Vorbehalt mitbetrachtet werden dürfen.

Insgesamt zeigt der Vergleich der Verhältnisse der PLMSI vom NREM- zum REM-Schlaf bei den verschiedenen Erkrankungen, dass die Hypothese 3a angenommen werden kann und dagegen die Hypothese 3b abgelehnt wird.

#### **4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie ergaben keinen Hinweis darauf, dass die Schlafstörungen Insomnie, SBAS oder die Kombination von beiden mit einer erhöhten Zahl an PLMS im REM-Schlaf assoziiert sind.

Die erhöhten Werte der PLMSI im REM-Schlaf bei den mit Bewegungsstörungen verbundenen Schlafstörungen RLS und PLMD stellen ein Charakteristikum für diese neurologischen Erkrankungen dar. Obwohl in dieser Untersuchung PLMD und RLS nur als Doppelerkrankungen mit SBAS in die Auswertung aufgenommen werden konnten, kann im Vergleich zu SBAS angenommen werden, dass die PLMS der Doppelerkrankungen durch RLS oder PLMD bestimmt wurden. Es ist auffällig, dass sich das Verhältnis von PLMSI im NREM-Schlaf zu PLMSI im REM-Schlaf zwischen beiden Doppelerkrankungen deutlich unterscheidet. Hier können prospektive Studien zu RLS und PLMD einen Beitrag zur Klärung der Frage liefern, ob das Verhältnis der PLMSI in NREM- zu REM-Schlaf als zusätzliches diagnostisches Kriterium geeignet sein könnte.

Ein weiteres auffälliges Ergebnis ist, dass alle weiblichen Insomnie Patienten keine REM PLMS zeigen. Dieser Befund erscheint umso beachtlicher, da die Gruppe der Insomnie Patienten in dieser Studie eine relativ ausgewogene Geschlechterverteilung hatte. Das ist ein Hinweis auf einen möglichen Geschlechterunterschied in PSG

Parametern bei Insomnie und spricht dafür, dass bei Frauen, die an Insomnie erkrankt sind, der REM-Schlaf ungestört von Beinbewegungen abläuft.

Für eine prospektive Studie zu diesen Fragestellungen sollten zumindest dieselben Ausschlusskriterien wie in dieser retrospektiven Studie beachtet werden. In der vorliegenden Studie fiel auf, dass in allen Diagnosegruppen und auch in der Kontrollgruppe ein erheblicher Anteil der Studienteilnehmer Medikamente einnahmen (andere als die zum Ausschluss führenden Medikamente, z.B. Antihypertensiva). So nahmen bei der Diagnosegruppe SBAS-PLMD alle Patienten Medikamente ein. Für zukünftige größere prospektive Studien wird daher empfohlen, alle Medikamente, die die Patienten einnehmen, darauf zu prüfen, ob sie Einfluss auf Schlafstadien oder Beinbewegungen im Schlaf haben können.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven PSG Analyse, dass bei den untersuchten Schlafstörungen SBAS und Insomnie, die nicht mit neurologischen Erkrankungen mit Bewegungsstörungen assoziiert sind, im REM-Schlaf keine erhöhten PLMS auftreten.

## 5 Literaturverzeichnis

- 1 Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 1953; 118(3062): 273-274.
- 2 Arrigoni E, Chen MC, Fuller PM. The anatomical, cellular and synaptic basis of motor atonia during rapid eye movement sleep. *J Physiol*, 2016; 594(19): 5391-5414.
- 3 Kohyama J. REM sleep atonia: responsible brain regions, quantification, and clinical implication. *Brain and Development*, 2000; 22: 136-142.
- 4 Natarajan R. Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2010; 56(2): 100-105.
- 5 Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*, 2006; 10(3): 169-177.
- 6 American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 7 Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Sieb J-P, Wernecke K-D, Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015; 11: 2323-2329.
- 8 Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med*, 2014; 15(1): 5-14.
- 9 Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015; 15(5): 21.
- 10 Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*, 2006; 29(12): 1587-1594.
- 11 Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 2007; 30(12): 1779-1785.
- 12 Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandl M, Semler B, Saletu-Zyhlarz G. Sleep laboratory studies in periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. *Hum Psychopharmacol*, 2001; 16(2): 177-187.
- 13 Levy J, Hartley S, Mauruc-Soubirac E, Leotard A, Lofaso F, Quera-Salva MA, Bensmail D. Spasticity or periodic limb movements? *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018; 54(5): 698-704.
- 14 Carley DW, Farabi SS. *Physiology of Sleep*. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, 2016; 29(1): 5-9.
- 15 Sieminski M, Pyrzowski J, Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. *Sleep Breath*, 2017; 21(2): 497-503.
- 16 Frauscher B, Gabelia D, Mitterling T, Biermayr M, Bregler D, Ehrmann L, Ulmer H, Högl B. Motor Events during Healthy Sleep: A Quantitative Polysomnographic Study. *Sleep*, 2014; 37(4): 763-773.
- 17 Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. *Frontiers in Physiology*, 2016; 7: 460-460.

- 18 Penzel T, Fietze I, Veauthier C. Möglichkeiten der automatischen Schlafstadienklassifikation und ihre Grenzen. *Klin Neurophysiol*, 2015; 46(03): 128-135.
- 19 Roebuck A, Monasterio V, Geder E, Osipov M, Behar J, Malhotra A, Penzel T, Clifford GD. A review of signals used in sleep analysis. *Physiol Meas*, 2014; 35(1): R1-57.
- 20 Peter H. Enzyklopädie der Schlafmedizin. Peter H, Penzel T, Peter JH, eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- 21 Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol*, 2001; 85(5): 1969-1985.
- 22 Kales A, Rechtschaffen A, University of California LA, Brain Information S, National Institute of Neurological Diseases and Blindness. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: United States Government Printing Office, 1968.
- 23 Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 2013; 17(2): 122-130.
- 24 Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2018.
- 25 Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 1993; 262(5134): 679-685.
- 26 Dijk D-J. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*, 2009; 5(2 Suppl): S6-S15.
- 27 Ehlers CL, Kupfer DJ. Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989; 72(2): 118-125.
- 28 Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res*, 2010; 131: 302-310.
- 29 Kahn E, Fisher C. The sleep characteristics of the normal aged male. *J Nerv Ment Dis*, 1969; 148(5): 477-494.
- 30 Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep*, 2007; 30(7): 829-836.
- 31 Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety*, 2003; 17(3): 162-172.
- 32 Kobayashi R, Kohsaka M, Fukuda N, Honma H, Sakakibara S, Koyama T. Gender differences in the sleep of middle-aged individuals. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1998; 52(2): 186-187.
- 33 Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, Marques Vidal P, Preisig M, Heinzer R, Tafti M. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med*, 2015; 47(6): 482-491.
- 34 Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1953; 16(3): 166-171.
- 35 Weeß H-G. Update Schlafmedizin. 3. Auflage. Bremen ; London ; Boston: UNI-MED Verlag AG, 2015.
- 36 Lugaresi E, Coccagna G, Gambi D, Ceroni GB, Poppi M. Apropos of some nocturnal myoclonic manifestations (Symonds' nocturnal myoclonus). *Rev Neurol (Paris)*, 1966; 115(3): 547-555.

- 37 Berry RB, Wagner MH. Fundamentals 16 - Monitoring Limb and Other Movements During Sleep. In: Berry RB, Wagner MH, eds. *Sleep Medicine Pearls (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2015: 166-173.
- 38 Stuck BA. *Praxis der Schlafmedizin Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern*. 3. vollst. überarb. u. ak. Aufl. 2018. Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß H-G, eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- 39 Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Movement Disorders*, 2005; 20(9): 1127-1132.
- 40 Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic Limb Movements During Sleep: Population Prevalence, Clinical Correlates, and Racial Differences. *Sleep*, 2008; 31(9): 1221-1227.
- 41 Leary EB, Moore HE, Schneider LD, Finn LA, Peppard PE, Mignot E. Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort. *Clin Neurophysiol*, 2018; 129(11): 2306-2314.
- 42 Habá-Rubio J, Martí-Soler H, Tobback N, Andries D, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Preisig M, Heinzer R. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study. *Sleep Med*, 2018; 41: 45-50.
- 43 Habá-Rubio J, Martí-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P, Kutalik Z, Tafti M, Heinzer R. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Annals of Neurology*, 2015; 79(3): 464-474.
- 44 Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep*, 1993; 16(6): 572-577.
- 45 Warnes H, Dinner DS, Kotagal P, Burgess RC. Periodic limb movements and sleep apnoea. *J Sleep Res*, 1993; 2(1): 38-44.
- 46 Boehm G, Wetter TC, Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Medicine*, 2009; 10(5): 566-571.
- 47 Garbazza C, Sauter C, Paul J, Kollek J, Dujardin C, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen ML, Manconi M, Ferri R, Danker-Hopfe H. Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*, 2018; 9: 179.
- 48 Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*, 2007; 16(3): 333-339.
- 49 Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Medicine*, 2002; 3: S35-S42.
- 50 Ferri R, Manconi M, Aricò D, Punjabi NM, Zucconi M. Experimentally Induced Arousals Do Not Elicit Periodic Leg Motor Activity during Sleep in Normal Subjects. *Sleep Medicine*, 2013; 14(1): 85-90.
- 51 Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Miano S, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Computer-assisted detection of nocturnal leg motor activity in patients with restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep. *Sleep*, 2005; 28(8): 998-1004.
- 52 Claman DM, Ewing SK, Redline S, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Stone KL. Periodic leg movements are associated with reduced sleep quality in older men: the MrOS Sleep Study. *J Clin Sleep Med*, 2013; 9(11): 1109-1117.

- 53 Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, Sebastiano DR, Ferrillo F. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol*, 2009; 120(7): 1282-1290.
- 54 Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep*, 2006; 29(9): 1183-1187.
- 55 Penzel T, Peter JH, Peter H, Becker HF, Fietze I, Fischer J, Mayer G, Podszus T, Raschke F, Riemann D, Schäfer T, Sitter H. Themenheft 27 "Schlafstörungen". Robert Koch-Institut; 2005.
- 56 Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 2015; 19(2): 116-125.
- 57 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014; 146(5): 1387-1394.
- 58 Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Landsberg: ecomed-Storck, 2019: Losebl.-Ausg.
- 59 Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M, Hertenstein E, Jansson-Frojmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weess HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017; 26(6): 675-700.
- 60 Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Pistner H, Randerath W, Rosslein M, Sitter H, Stuck BA. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie*, 2017; 21(4): 290-301.
- 61 Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, eds. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European sleep research society (ESRS), 2014.
- 62 Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*, 2011; 21(1): 41-53.
- 63 Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep*, 2018; 20(9): 69.
- 64 Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med*, 2018; 132(3): 292-299.
- 65 Chokroverty S, Ferini-Strambi L. *Oxford textbook of sleep disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2017.
- 66 Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 2017; 21(1): 2-44.
- 67 Wong SH, Ng BY. Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit. *Singapore Med J*, 2015; 56(6): 317-323.
- 68 Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep*, 2018; 10: 193-201.
- 69 Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*, 2015; 147(4): 1179-1192.

- 70 Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. Non-Rapid Eye Movement Sleep and Overlap Parasomnias. *Sleep Neurology*, 2017; 23(4): 1035-1050.
- 71 Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol*, 2018; 14(8): 470-481.
- 72 Kazaglis L, Bornemann MAC. Classification of Parasomnias. *Current Sleep Medicine Reports*, 2016; 2(2): 45-52.
- 73 Gaig C, Iranzo A, Pujol M, Perez H, Santamaria J. Periodic Limb Movements During Sleep Mimicking REM Sleep Behavior Disorder: A New Form of Periodic Limb Movement Disorder. *Sleep*, 2017; 40(3): 1-6.
- 74 Fleetham JA, Fleming JAE. Parasomnias. *Canadian Medical Association journal*, 2014; 186(8): E273-E280.
- 75 Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 2015; 11(10): 1199-1236.
- 76 Khan Z, Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia. *Chest*, 2015; 148(1): 262-273.
- 77 Torterolo P, Chase MH. The hypocretins (orexins) mediate the "phasic" components of REM sleep: A new hypothesis. *Sleep Sci*, 2014; 7(1): 19-29.
- 78 Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, Jovic S, Jarrossay D, Mathis J, Zellini F, Becher B, Lanzavecchia A, Khatami R, Manconi M, Tafti M, Bassetti CL, Sallusto F. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature*, 2018; 562(7725): 63-68.
- 79 Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Overeem S, Mayer G, Nowak J, Pfister C, Dubois V, Eliaou JF, Eberhard HP, Liblau R, Wierzbicka A, Geisler P, Bassetti CL, Mathis J, Lecendreux M, Khatami R, Heinzer R, Haba-Rubio J, Feketeova E, Baumann CR, Kutalik Z, Tiercy JM. Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity. *Sleep*, 2016; 39(3): 581-587.
- 80 Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 2017; 31(10): 821-834.
- 81 Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Neurology*, 2017; 23(4): 1093-1116.
- 82 Stuck BA, Weeß HG. Die neue „International Classification of Sleep Disorders“. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 2015; 19(2): 126-132.
- 83 Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, Chervin RD. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*, 2015; 11(7): 773-827.
- 84 Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017; 13(3): 479-504.
- 85 Li Z, Li Y, Yang L, Li T, Lei F, Vgontzas AN, Tang X. Characterization of obstructive sleep apnea in patients with insomnia across gender and age. *Sleep Breath*, 2015; 19(2): 723-727.

- 86 Won C, Guilleminault C. Gender differences in sleep disordered breathing: implications for therapy. *Expert Rev Respir Med*, 2015; 9(2): 221-231.
- 87 Farrell PC, Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med*, 2017; 15(1): 114.
- 88 Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 1995; 8(9): 1572-1583.
- 89 Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018; 197(5): 653-660.
- 90 Mohammadi A, Sutherland K, Cistulli PA. Sleep disordered breathing: management update. *Intern Med J*, 2017; 47(11): 1241-1247.
- 91 Budhiraja R, Thomas R, Kim M, Redline S. The Role of Big Data in the Management of Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Med Clin*, 2016; 11(2): 241-255.
- 92 Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg*, 2015; 120(6): 1273-1285.
- 93 Malhotra A, Patil S, Sands S, Ayas N. Central sleep apnoea in congestive heart failure. *Lancet Respir Med*, 2015; 3(7): 507-508.
- 94 Boing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis*, 2015; 7(8): 1273-1285.
- 95 Herkenrath S-D, Randerath WJ. Erweiterte Schweregradeinteilung beim Pickwick-Syndrom hat Potenzial. *Pneumo News*, 2017; 9(6): 28-29.
- 96 Bargiotas P, Bassetti CL. Sleep-related movement disorders and disturbances of motor control. *Curr Opin Neurol*, 2017; 30(4): 405-415.
- 97 Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clin Neurophysiol*, 1999; 110(7): 1168-1174.
- 98 Hornyak M, Hundemer HP, Quail D, Riemann D, Voderholzer U, Trenkwalder C. Relationship of periodic leg movements and severity of restless legs syndrome: a study in unmedicated and medicated patients. *Clin Neurophysiol*, 2007; 118(7): 1532-1537.
- 99 Zucconi M, Galbiati A, Rinaldi F, Casoni F, Ferini-Strambi L. An update on the treatment of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: prospects and challenges. *Expert Rev Neurother*, 2018; 18(9): 705-713.
- 100 Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med*, 2015; 16(6): 678-690.
- 101 Cha K, Park J, Koo S, Kim T, Jun J, Byun J, Sunwoo J-S, Jung K. Thalamocortical Dysfunction In Patients With Idiopathic Restless Legs Syndrome (RLS) Suggested By Reduced Sleep Spindle Activity. *Sleep*, 2018; 41: A248-A248.
- 102 Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, Whelan PJ. Dopamine: a parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Frontiers in Neural Circuits*, 2014; 8: 55.
- 103 Ferre S, Garcia-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. *Neuroscientist*, 2018; 1: 1-13.
- 104 El Gewely M, Welman M, Xiong L, Yin S, Catoire H, Rouleau G, Montplaisir JY, Desautels A, Warby SC. Reassessing GWAS findings for the shared genetic basis of insomnia and restless legs syndrome. *Sleep*, 2018; 1:1-6.

- 105 Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *The Lancet Neurology*, 2018; 17(11): 994-1005.
- 106 Avidan AY. Parasomnias and movement disorders of sleep. *Semin Neurol*, 2009; 29(4): 372-392.
- 107 Wetter TC. Periodic limb movement disorder. *PHARMAKON*, 2018; 6(1): 59-65.
- 108 Wetter TC, Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *Journal of Neurology*, 1997; 244(1): S37-S45.
- 109 Figorilli M, Puligheddu M, Congiu P, Ferri R. The Clinical Importance of Periodic Leg Movements in Sleep. *Current Treatment Options in Neurology*, 2017; 19(3): 10.
- 110 Lee HB, Song ML, Koo BB, Cho YW. Mood Symptoms and Restless Legs Syndrome Without Periodic Limb Movements During Sleep: Is it a Clinical Subtype? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2017; 29(1): 52-59.
- 111 Jennum P, Frandsen R, Knudsen S. Characteristics of rapid eye movement sleep behavior disorder in narcolepsy. *Sleep and Biological Rhythms*, 2013; 11(S1): 65-74.
- 112 Pizza F, Tartarotti S, Poryazova R, Baumann CR, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients. *Eur Neurol*, 2013; 70(1-2): 22-26.
- 113 Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon J-F, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 2007; 30(7): 844-849.
- 114 Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S. Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med*, 2003; 4(2): 147-152.
- 115 Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*, 2011; 258(11): 1971-1978.
- 116 Brooks PL, Peever JH. Unraveling the mechanisms of REM sleep atonia. *Sleep*, 2008; 31(11): 1492-1497.
- 117 Weber F, Hoang Do JP, Chung S, Beier KT, Bikov M, Saffari Doost M, Dan Y. Regulation of REM and Non-REM Sleep by Periaqueductal GABAergic Neurons. *Nat Commun*, 2018; 9(1): 354.
- 118 Iranzo A. The REM sleep circuit and how its impairment leads to REM sleep behavior disorder. *Cell Tissue Res*, 2018; 373(1): 245-266.
- 119 Krenzer M, Anacleit C, Vetrivelan R, Wang N, Vong L, Lowell BB, Fuller PM, Lu J. Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. *PLoS One*, 2011; 6(10): e24998.
- 120 Lai YY, Cheng YH, Hsieh KC, Nguyen D, Chew KT, Ramanathan L, Siegel JM. Motor hyperactivity of the iron-deficient rat - an animal model of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2017; 32(12): 1687-1693.
- 121 Hoque R, Chesson AL, Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*, 2010; 6(1): 79-83.
- 122 Siepmann T, Kirch W, Kullak-Ublick GA, Aykaç V. *Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - praktische Anwendung*. 2. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2016.

- 123 Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W, Ondo W, Winkelmann J, Allen RP. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*, 2016; 21: 1-11.
- 124 Laux G, Dietmaier O. *Praktische Psychopharmakotherapie*. 6. neu bearb. u. erg. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012.
- 125 Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol*, 2015; 172(1): 1-23.
- 126 Gimenez S, Clos S, Romero S, Grasa E, Morte A, Barbanoj MJ. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007; 190(4): 507-516.
- 127 Franca AS, Lobao-Soares B, Muratori L, Nascimento G, Winne J, Pereira CM, Jeronimo SM, Ribeiro S. D2 dopamine receptor regulation of learning, sleep and plasticity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015; 25(4): 493-504.
- 128 Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 2011; 34(7): 845-858.
- 129 Guilleminault C, Crowe C, Quera-Salva MA, Miles L, Partinen M. Periodic leg movement, sleep fragmentation and central sleep apnoea in two cases: reduction with Clonazepam. *Eur Respir J*, 1988; 1(8): 762-765.
- 130 Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghalmi A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001; 11(2): 153-161.
- 131 Nosedá A, Nouvelle M, Lanquart JR, Kempnaers C, De Maertelaer V, Linkowski R, Kerkhofs M. High leg motor activity in sleep apnea hypopnea patients: efficacy of clonazepam combined with nasal CPAP on polysomnographic variables. *Respir Med*, 2002; 96(9): 693-699.
- 132 Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther*, 2007; 113(1): 165-183.
- 133 Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*, 2017; 19(9): 63.
- 134 Hornyak M, Benes H, Eisensehr I, Haan J, Kassubek J, Peglau I, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Depressive Erkrankungen beim Restless-legs-Syndrom. *Der Nervenarzt*, 2009; 80(10): 1160-1168.
- 135 Telles SC, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci*, 2011; 303(1-2): 119-123.
- 136 Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci*, 1991; 104(1): 13-18.
- 137 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000; 343(13): 938-952.
- 138 Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*, 2013; 15(3): 146-158.
- 139 Schurks M, Bussfeld P. Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2013; 20(4): 605-615.

- 140 Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, Filippi M. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*, 2008; 14(1): 86-93.
- 141 Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, Gigli GL, Fratticci L, Merlini G, Terzano G, Granella F, Parrino L, Silvestri R, Arico I, Dattola V, Russo G, Luongo C, Cicolin A, Tribolo A, Cavalla P, Savarese M, Trojano M, Ottaviano S, Cirignotta F, Simioni V, Salvi F, Mondino F, Perla F, Chinaglia G, Zuliani C, Cesnik E, Granieri E, Placidi F, Palmieri MG, Manni R, Terzaghi M, Bergamaschi R, Rocchi R, Ulivelli M, Bartalini S, Ferri R, Lo Fermo S, Ubiali E, Viscardi M, Rottoli M, Nobili L, Protti A, Ferrillo F, Allena M, Mancardi G, Guarnieri B, Londrillo F. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*, 2008; 31(7): 944-952.
- 142 Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, Ferini-Strambi L. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2007; 14(5): 534-539.
- 143 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983; 33(11): 1444-1452.
- 144 Zobeiri M, Shokoohi A. Restless leg syndrome in diabetics compared with normal controls. *Sleep Disord*, 2014; 2014: 871751.
- 145 Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. Sleep Disorders in Type 2 Diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017; 21(5): 758-761.
- 146 Kalra S, Gupta A. Diabetic Painful Neuropathy and Restless Legs Syndrome in Diabetes. *Diabetes Ther*, 2018; 9(2): 441-447.
- 147 Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression. *International Review of Psychiatry*, 2013; 25(5): 632-645.
- 148 Medina AB, Lechuga DA, Escandon OS, Moctezuma JV. Update of sleep alterations in depression. *Sleep Sci*, 2014; 7(3): 165-169.
- 149 Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, Saletu B. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002; 26(2): 249-260.
- 150 Ikeda H, Kayashima K, Sasaki T, Kashima S, Koyama F. The relationship between sleep disturbances and depression in daytime workers: a cross-sectional structured interview survey. *Ind Health*, 2017; 55(5): 455-459.
- 151 Hanly P. Sleep disorders and end-stage renal disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2008; 14(6): 543-550.
- 152 Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, Budai R. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med*, 2004; 5(3): 309-315.
- 153 Kosmadakis GC, Medcalf JF. Sleep disorders in dialysis patients. *Int J Artif Organs*, 2008; 31(11): 919-927.
- 154 De Santo RM, Perna A, Di Iorio BR, Cirillo M. Sleep disorders in kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*, 2010; 62(1): 111-128.
- 155 Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord*, 2008; 23(6): 811-816.
- 156 Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Med*, 2010; 11(7): 674-685.
- 157 Bazil CW. Sleep and epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2000; 13(2): 171-175.

- 158 Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The Mutual Interaction Between Sleep and Epilepsy on the Neurobiological Basis and Therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2018; 16(1): 5-16.
- 159 Montagna P, Lugaresi E, Plazzi G. Motor disorders in sleep. *Eur Neurol*, 1997; 38(3): 190-197.
- 160 Nguyen-Michel VH, Solano O, Leu-Semenescu S, Pierre-Justin A, Gales A, Navarro V, Baulac M, Adam C, Dupont S, Arnulf I. Rapid eye movement sleep behavior disorder or epileptic seizure during sleep? A video analysis of motor events. *Seizure*, 2018; 58: 1-5.
- 161 Ng MC. Orexin and Epilepsy: Potential Role of REM Sleep. *Sleep*, 2017; 40(3).
- 162 Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 2.0. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- 163 Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*, 2017; 13(5): 665-666.
- 164 Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke K-D. *Medizinische Statistik*. Berlin: Blackwell Wiss.-Verlag, 1996.
- 165 Wernecke K-D. *Angewandte Statistik für die Praxis*. Bonn, Paris u.a.: Addison-Wesley, 1995.
- 166 Carelli G, Krieger J, Calvi-Gries F, Macher JP. Periodic limb movements and obstructive sleep apneas before and after continuous positive airway pressure treatment. *J Sleep Res*, 1999; 8(3): 211-216.
- 167 Ren R, Huang G, Zhang J, Zhou J, Li Y, Sun Y, Zhou G, Li S, Lu L, Wing YK, Tang X. Age and severity matched comparison of gender differences in the prevalence of periodic limb movements during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2016; 20(2): 821-827.
- 168 O'Brien LM, Koo J, Fan L, Owusu JT, Chotinaiwattarakul W, Felt BT, Chervin RD. Iron stores, periodic leg movements, and sleepiness in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2009; 5(6): 525-531.
- 169 Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 2003; 26(6): 717-720.
- 170 M. Gall HG, B. Kohn, C. Wiesmeyr, G. Klösch, A. Stefanic, M. Böck, M. Wimmer, M. Mandl, S. Seidel. Abstracts der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. *Somnologie*, 2018; 22(1): 1-46.
- 171 Ferri R, Fulda S, Allen RP, Zucconi M, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Frauscher B, Garcia-Borreguero D, Hirshkowitz M, Högl B, Inoue Y, Jahangir A, Manconi M, Marcus CL, Picchiatti DL, Plazzi G, Winkelmann JW, Zak RS. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Medicine*, 2016; 26: 86-95.
- 172 Ferri R, Fulda S. Quantifying Leg Movement Activity During Sleep. *Sleep Med Clin*, 2016; 11(4): 413-420.
- 173 Ferri R. Leg movements during sleep and respiratory events are not causally linked. *Sleep Medicine*, 2017; 34: 254-255.
- 174 Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Fulda S. An Evidence-based Analysis of the Association between Periodic Leg

- Movements during Sleep and Arousals in Restless Legs Syndrome. *Sleep*, 2015; 38(6): 919-924.
- 175 Aritake S, Blackwell T, Peters KW, Rueschman M, Mobley D, Morrical MG, Platt SF, Dam TT, Redline S, Winkelman JW. Prevalence and associations of respiratory-related leg movements: the MrOS sleep study. *Sleep Med*, 2015; 16(10): 1236-1244.
- 176 Fulda S, Heinzer R, Haba-Rubio J. Characteristics and determinants of respiratory event associated leg movements. *Sleep*, 2018; 41(2): 1-11.
- 177 Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res*, 2000; 9(3): 273-277.
- 178 Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*, 1998; 21(5): 501-505.
- 179 Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric*, 2015; 18(5): 715-721.
- 180 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 2005; 28(4): 499-521.
- 181 Krefting D, Jansen C, Penzel T, Han F, Kantelhardt JW. Age and gender dependency of physiological networks in sleep. *Physiol Meas*, 2017; 38(5): 959-975.
- 182 Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: a Society for Women's Health Research Report. *J Womens Health (Larchmt)*, 2014; 23(7): 553-562.
- 183 Auer M, Frauscher B, Hochleitner M, Hogl B. Gender-Specific Differences in Access to Polysomnography and Prevalence of Sleep Disorders. *J Womens Health (Larchmt)*, 2018; 27(4): 525-530.
- 184 Silva A, Andersen ML, De Mello MT, Bittencourt LR, Peruzzo D, Tufik S. Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory. *Braz J Med Biol Res*, 2008; 41(12): 1067-1075.
- 185 Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 1966; 2(3): 263-266.
- 186 Scholle S, Scholle HC, Kemper A, Glaser S, Rieger B, Kemper G, Zwacka G. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol*, 2003; 114(11): 2138-2145.
- 187 Edinger JD, Marsh GR, McCall WV, Erwin CW, Lininger AW. Sleep variability across consecutive nights of home monitoring in older mixed DIMS patients. *Sleep*, 1991; 14(1): 13-17.
- 188 Curcio G, Ferrara M, Piergianni A, Fratello F, De Gennaro L. Paradoxes of the first-night effect: a quantitative analysis of antero-posterior EEG topography. *Clin Neurophysiol*, 2004; 115(5): 1178-1188.
- 189 Hauri PJ, Olmstead EM. Reverse first night effect in insomnia. *Sleep*, 1989; 12(2): 97-105.
- 190 McCall C, McCall WV. Objective vs. subjective measurements of sleep in depressed insomniacs: first night effect or reverse first night effect? *J Clin Sleep Med*, 2012; 8(1): 59-65.

- 191 Riedel BW, Winfield CF, Lichstein KL. First night effect and reverse first night effect in older adults with primary insomnia: does anxiety play a role? *Sleep Med*, 2001; 2(2): 125-133.
- 192 Tucker AM, Dinges DF, Van Dongen HP. Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *J Sleep Res*, 2007; 16(2): 170-180.
- 193 Ferri R, Marelli S, Cosentino FI, Rundo F, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Night-to-night variability of automatic quantitative parameters of the chin EMG amplitude (Atonia Index) in REM sleep behavior disorder. *J Clin Sleep Med*, 2013; 9(3): 253-258.
- 194 Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr*, 1988; 7(4): 273-279.
- 195 Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry Res*, 2012; 200(2-3): 795-801.
- 196 Ferri R, Fulda S, Manconi M, Hogl B, Ehrmann L, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: comparison between the periodicity index and the PLMS index. *Sleep Med*, 2013; 14(3): 293-296.
- 197 Sforza E, Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 2005; 6(3): 259-267.
- 198 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, 2015; 3(4): 310-318.
- 199 Herbst E, Metzler TJ, Lenoci M, McCaslin SE, Inslicht S, Marmar CR, Neylan TC. Adaptation effects to sleep studies in participants with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Psychophysiology*, 2010; 47(6): 1127-1133.
- 200 Tamaki M, Bang JW, Watanabe T, Sasaki Y. The first-night effect suppresses the strength of slow-wave activity originating in the visual areas during sleep. *Vision research*, 2014; 99: 154-161.
- 201 Punjabi NM, Welch D, Strohl K. Sleep disorders in regional sleep centers: a national cooperative study. *Coleman II Study Investigators. Sleep*, 2000; 23(4): 471-480.
- 202 Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 2017; 34: 70-81.
- 203 Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 2013; 177(9): 1006-1014.
- 204 Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*, 2012; 317(1-2): 13-16.
- 205 Charokopos N, Leotsinidis M, Pouli A, Tsiamita M, Karkoulas K, Spiropoulos K. Periodic limb movement during sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath*, 2008; 12(2): 155-159.
- 206 Seo WH, Guilleminault C. Periodic leg movement, nasal CPAP, and expiratory muscles. *Chest*, 2012; 142(1): 111-118.

- 207 Cronlein T, Geisler P, Langguth B, Eichhammer P, Jara C, Pieh C, Zulle J, Hajak G. Polysomnography reveals unexpectedly high rates of organic sleep disorders in patients with prediagnosed primary insomnia. *Sleep Breath*, 2012; 16(4): 1097-1103.
- 208 Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med*, 2009; 10(9): 952-960.
- 209 Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsbl*, 2013; 56: 740–748.
- 210 Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol*, 1980; 8(4): 416-421.
- 211 Ferri R, Gschliesser V, Frauscher B, Poewe W, Hogl B. Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol*, 2009; 120(2): 257-263.
- 212 Sieminski M, Partinen M. A Relationship between Periodic Limb Movements in Sleep and High Nocturnal Blood Pressure Values in Patients with Insomnia. *J Clin Sleep Med*, 2016; 12(6): 865-869.
- 213 Manconi M, Ferri R, Ferini-Strambi L. A commentary on "Periodic limb movements both in non-REM and in REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities" by Allena et al. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1282-90. *Clin Neurophysiol*, 2009; 120(11): 1994-1995.
- 214 Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, Sklar D. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest*, 2001; 120(6): 1923-1929.
- 215 Wickwire EM, Collop NA. Insomnia and sleep-related breathing disorders. *Chest*, 2010; 137(6): 1449-1463.
- 216 Krakow B, Ulibarri VA, Romero EA, McIver ND. A two-year prospective study on the frequency and co-occurrence of insomnia and sleep-disordered breathing symptoms in a primary care population. *Sleep Med*, 2013; 14(9): 814-823.
- 217 Amdo T, Hasaneen N, Gold MS, Gold AR. Somatic syndromes, insomnia, anxiety, and stress among sleep disordered breathing patients. *Sleep Breath*, 2016; 20(2): 759-768.
- 218 Glidewell RN. Comorbid insomnia and sleep disordered breathing. *Curr Treat Options Neurol*, 2013; 15(6): 692-703.
- 219 Fung CH, Martin JL, Dzierzewski JM, Jouldjian S, Josephson K, Park M, Alessi C. Prevalence and symptoms of occult sleep disordered breathing among older veterans with insomnia. *J Clin Sleep Med*, 2013; 9(11): 1173-1178.
- 220 Lichstein KL, Riedel BW, Lester KW, Aguillard RN. Occult sleep apnea in a recruited sample of older adults with insomnia. *J Consult Clin Psychol*, 1999; 67(3): 405-410.
- 221 Al-Jawder SE, Bahammam AS. Comorbid insomnia in sleep-related breathing disorders: an under-recognized association. *Sleep Breath*, 2012; 16(2): 295-304.
- 222 Scharf SM, Tubman A, Smale P. Prevalence of concomitant sleep disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2005; 9(2): 50-56.
- 223 Beneto A, Gomez-Siurana E, Rubio-Sanchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev*, 2009; 13(4): 287-293.

- 224 Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Insomnia and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: only different clinical phenotypes? *Sleep Breath*, 2015; 19(4): 1395-1397.
- 225 Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ, Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med*, 2010; 6(2): 196-204.
- 226 Subramanian S, Guntupalli B, Murugan T, Bopparaju S, Chanamolu S, Casturi L, Surani S. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2011; 15(4): 711-715.
- 227 Frohnhofen H, Schlitzer J. Sleep and sleep disorders in the elderly: Part 1: epidemiology and diagnostics. *Z Gerontol Geriatr*, 2014; 47(6): 527-537.
- 228 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep*, 1991; 14(6): 496-500.
- 229 White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea severity: relationship to overnight rostral fluid shift. *J Clin Sleep Med*, 2015; 11(2): 149-156.
- 230 Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath*, 2012; 16(4): 987-1007.
- 231 Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 2005; 165(11): 1286-1292.
- 232 Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord*, 2007; 22 Suppl 18: S420-423.
- 233 Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*, 2012; 16(4): 283-295.
- 234 Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Westrom J, Fulda S, Allen RP, Pollmacher T. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev*, 2012; 16(4): 297-307.
- 235 Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, Cosentino FI, Bruni O, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2008; 9(7): 790-798.
- 236 Bianchi MT, Goparaju B, Moro M. Sleep apnea in patients reporting insomnia or restless legs symptoms. *Acta Neurol Scand*, 2016; 133(1): 61-67.
- 237 Lin SW, Chen YL, Kao KC, Yang CT, Chuang LP, Chou YT, Lai SC, Chen RS, Chen NH. Diseases in patients coming to a sleep center with symptoms related to restless legs syndrome. *PLoS One*, 2013; 8(8): e71499.
- 238 Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep*, 2007; 30(7): 861-865.
- 239 Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, Cusmai M, Gasperi A, Oldani A, Zucconi M, Padovani A, Ferini Strambi L. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study. *J Neurol*, 2016; 263(2): 396-402.
- 240 Silva C, Peralta AR, Bentes C. The urge to move and breathe - the impact of obstructive sleep apnea syndrome treatment in patients with previously diagnosed, clinically significant restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2017; 38: 17-20.

- 241 Roux FJ. Restless legs syndrome: impact on sleep-related breathing disorders. *Respirology*, 2013; 18(2): 238-245.
- 242 Szentkiralyi A, Stefani A, Hackner H, Czira M, Teismann IK, Volzke H, Stubbe B, Glaser S, Ewert R, Penzel T, Fietze I, Young P, Hogl B, Berger K. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies. *Sleep*, 2019; 42(3): zsy237.
- 243 Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2012; 16(2): 453-460.
- 244 Deng X, Gu W, Li Y, Liu M, Li Y, Gao X. Age-group-specific associations between the severity of obstructive sleep apnea and relevant risk factors in male and female patients. *PLoS One*, 2014; 9(9): e107380.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Conrad Fink, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Periodische Beinbewegungen im REM-Schlaf bei Schlafstörungen-eine retrospektive Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 08.01.2020

Unterschrift:

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. T. Penzel danke ich sehr für die Überlassung eines Themas aus der schlafmedizinischen Grundlagenforschung. Die unerwarteten Ergebnisse zu interpretieren hat ein tiefergehendes Literaturstudium erfordert, das ich mit zunehmender Freude an der Lösung der wissenschaftlichen Fragestellung durchgeführt habe. Für die sehr gute Betreuung und die Durchsicht der Endfassung der Dissertation bin ich dankbar.

Herr Dr. C. Veauthier hat mich in allen Phasen der Anfertigung der Dissertation sehr unterstützt. Er hat mich in die Auswertung der Patientenunterlagen und Polysomnographie Protokolle eingewiesen, die Ergebnisse mit mir gesichtet und neue Aspekte für die Bewertung der Ergebnisse vorgeschlagen. Dafür und für viele lehrreiche Diskussionen möchte ich mich bei ihm herzlich bedanken.

Herr Prof. Dr. K. Wernecke hat die statistische Auswertung meiner Ergebnisse mit vielen Ratschlägen begleitet und in dankenswerter Weise die Anwendung der verschiedenen Auswerteverfahren kontrolliert. Ich habe viel gelernt - danke.

Frau B. Diecker aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum hat mir jederzeit meine Fragen zu technischen Aspekten und zur Auswertung der Polysomnographien beantwortet. Frau G. Buch half mir, die Organisationsstrukturen des Zentrums zu verstehen. Frau M. Höls aus dem Zentralarchiv CVK und Herr M. Krenzke aus dem Medizinischen Zentralarchiv unterstützten mich bei der Archivarbeit. Für ihre stetige Hilfsbereitschaft danke ich allen sehr.

Die Polysomnographie Berichte und Unterlagen der Patienten der Kontrollgruppe stellte mir Frau Dr. J. Ryczewski zur Verfügung und war mir behilflich, die Einwilligung der Kontrollpersonen einzuholen. Dafür bedanke ich mich.

Meiner Familie und Frau Dr. S. Hadzibegovic danke ich für viel Geduld und Unterstützung.