

Aus dem Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fehlende Muskelatonie in der REM-Schlaf Verhaltensstörung:  
Anwendung und Bewertung einer vereinfachten Methode zur  
Muskeltonusauswertung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Jannis Klemming  
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) - ein Überblick . . . . .	2
1.1.1 Definition . . . . .	2
1.1.2 Erstbeschreibung . . . . .	2
1.1.3 Epidemiologie . . . . .	3
1.1.4 Ätiologie . . . . .	3
1.1.5 Symptome . . . . .	4
1.1.6 Therapie . . . . .	5
1.2 RBD im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen . . . . .	5
1.3 Stellenwert der Muskeltonusauswertung in der RBD Diagnostik . . . . .	7
1.4 Manuelle Methoden der Muskeltonusauswertung . . . . .	8
1.4.1 Montreal - Methode . . . . .	8
1.4.2 SINBAR - Methode . . . . .	9
1.4.3 Methode der Mayo Klinik . . . . .	10
1.5 Automatische Methoden der Muskeltonusauswertung . . . . .	10
1.5.1 Automatisierung der SINBAR Methode . . . . .	10
1.5.2 REM Atonia Index . . . . .	11
1.5.3 Einteilung in lange und kurze motorische Ereignisse . . . . .	12
1.5.4 STREAM . . . . .	12
<b>2 Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>3 Methoden</b>	<b>15</b>
3.1 Population . . . . .	15
3.1.1 RBD Patienten . . . . .	15
3.1.2 PLMS Patienten . . . . .	17
3.1.3 Kontrollprobanden . . . . .	17
3.2 Polysomnografie . . . . .	18
3.3 Manuelle Muskeltonusauswertung . . . . .	19
3.4 Algorithmus . . . . .	21
3.4.1 Vorbereitung der Daten . . . . .	21
3.4.2 Bestimmung des EMG Grundtonus . . . . .	22
3.4.3 RSWA Bestimmung . . . . .	22
3.5 Statistik . . . . .	23

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
4.1	Demografische und klinische Gruppenbeschreibung . . . . .	25
4.2	Inter-rater Reliabilität der manuellen RSWA Auswertung . . . . .	28
4.3	Validierung des Algorithmus . . . . .	29
4.4	RSWA Analyse innerhalb der Gruppen . . . . .	32
4.5	RSWA zur Diagnosefindung: Sensitivität und Spezifität der Methode . . . .	34
4.6	Regressionsanalyse der RSWA Werte in der RBD Gruppe . . . . .	37
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
5.1	Zusammenfassung . . . . .	39
5.2	Diskussion der Ikelos - Methodik . . . . .	40
5.2.1	Rationale der Ikelos Scoring Kriterien . . . . .	40
5.2.2	Der musculus mentalis als Ableitemuskel . . . . .	40
5.2.3	Diagnostische Güte . . . . .	41
5.3	Vergleich der automatischen und manuellen RSWA Bestimmung . . . . .	42
5.3.1	Korrelation aller Auswertungen . . . . .	42
5.3.2	Fehleranalyse in der RBD Gruppe . . . . .	44
5.3.3	Fehleranalyse in der PLMS Gruppe . . . . .	45
5.3.4	Fehleranalyse in der Kontrollgruppe . . . . .	45
5.3.5	Limitationen des Algorithmus . . . . .	46
5.4	Wesen des RSWA . . . . .	47
5.5	Limitationen der Arbeit . . . . .	49
5.6	Ausblick . . . . .	51
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>52</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>62</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>63</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>64</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>66</b>

# Abstrakt

**Einleitung** Die REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) ist der spezifischste Prodromalmarker für das spätere Auftreten von Morbus Parkinson oder der Lewy-Körper-Demenz. Eine präzise Diagnose ist daher von großer Bedeutung. Für die Diagnosestellung ist die Aufhebung der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf (REM sleep without atonia [RSWA]) ein notwendiges Kriterium. Derzeit verfügbare Methoden sind zeitaufwändig oder benötigen zusätzliche Ableitungskanäle. Ziel dieser Arbeit war es, eine objektive, reliable und zeitsparende Methode (Ikelos) der RSWA in der Polysomnografie zu evaluieren.

**Methoden** Die neue Methodik stellt eine Weiterentwicklung einer allgemein akzeptierten Methode von Lapierre & Montplaisir (1992) dar. Ikelos beinhaltet folgende Neuerungen: Ausschließliche Betrachtung des m. mentalis in 30-Sekunden REM-Epochen; RSWA Scoring ab einer Überschreitung des Vierfachen des EMG Grundtonus für mindestens eine Sekunde; variable Bestimmung des EMG Grundtonus für jede REM-Episode separat; Möglichkeit der automatischen Anwendung der Methode. Der prozentuale Anteil der RSWA Aktivierungen am gesamten REM-Schlaf dient als Grundlage für die statistische Auswertung. Die RSWA Werte von jeweils 20 RBD Patienten, gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit periodischen Beinbewegungen (PLMS), gematcht nach Alter und Geschlecht, wurden manuell und mit Hilfe eines Algorithmus ermittelt.

**Ergebnisse** Die Methode zeigte eine sehr gute Inter-rater Reliabilität ( $r = 0,999$ ,  $p < 0,05$ ). Die automatische Auswertung korrelierte in hohem Maße mit der manuellen Analyse ( $r_s = 0,949$ ,  $p < 0,05$ ). Mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven konnte die diagnostische Genauigkeit von Ikelos ermittelt werden. Mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 92,5 % (AUC = 0,96), war es mit der manuellen RSWA Bestimmung möglich, RBD Patienten von RBD Gesunden zu unterscheiden. Zwei RBD Patienten wurden aufgrund von niedrigen RSWA Werten als falsch-negativ klassifiziert, wohingegen zwei Kontrollprobanden und ein PLMS Patient auffällig hohe RSWA Werte zeigten (falsch-positiv). Eine Regressionsanalyse konnte keinen Einfluss von Alter, Geschlecht, Medikation, Begleiterkrankungen, Body-Mass-Index, RBD Schweregrad oder RBD Dauer auf den RSWA Wert zeigen.

**Schlussfolgerungen** An 60 polysomnografischen Aufzeichnungen konnte eine vereinfachte und standardisierte Methode zur RSWA Auswertung validiert werden. Die Daten zeigen, dass Ikelos trotz Simplifizierungen vergleichbar gute Ergebnisse liefert wie bereits etablierte, zeitaufwändigere Methoden. Insbesondere die Automatisierung der Methode konnte die diagnostische Genauigkeit von bisherigen Algorithmen noch übertreffen. Eine präzise Diagnose sowie Verlaufskontrolle von RBD ist vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Neurodegeneration von erheblicher Bedeutung.

# Abstract

**Objectives** REM sleep behavior disorder (RBD) is the most specific prodromal marker of synucleinopathies like M. Parkinson or Lewy-body dementia. A precise diagnosis is therefore of great importance. REM sleep without atonia (RSWA) is the polysomnographic feature of RBD and one of the required diagnostic criteria. Currently available methods are time-consuming or require the EMG montage of several muscles. Within this perspective we developed a method (Ikelos), validated here, to quantify RSWA repeatedly in a time-efficient way in order to provide a reliable estimate about the extent of muscle activation during REM sleep.

**Methods** Our definition of RSWA was adapted from the original and widely accepted method suggested by Lapierre and Montplaisir (1992). Within Ikelos, RSWA is defined as m. mentalis activity in a REM-episode lasting for more than 1 second, with an amplitude exceeding 4 times the lowest background EMG activity. The lowest background EMG activity is determined for each REM-episode separately. RSWA can be scored both automatically and manually on basis of standard 30-second REM-epochs. The percentage of RSWA activations of the total REM sleep is used for statistical analysis. Motor activity during REM sleep was quantified manually and automatically in 20 RBD subjects, 20 healthy controls and 20 patients with periodic limb movement disorder (PLMD) matched for age and gender.

**Results** The method showed a very good inter-rater reliability ( $r = 0.999$ ,  $p < 0.05$ ). Computerized RSWA scoring correlated highly with the manually-derived scoring (Spearman-rho = 0.949,  $p < 0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curves provided cut-off values for the diagnosis of RBD. The manual Ikelos method successfully distinguished RBD patients from non-RBD subjects with a sensitivity of 90 % and a specificity of 92.5 % (AUC = 0.96). Two RBD patients showed RSWA values within the healthy range (false-negative) whereas two controls and one PLMS patient presented remarkably high RSWA values (false-positive). Regression analysis did not show any influence of age, gender, medication, comorbidities, body-mass-index, RBD-severity and RBD-duration on the RSWA value.

**Conclusion** A simplified and standardized method for RSWA evaluation could be validated on 60 polysomnographic recordings. The results, which are in line with already established methods, indicate that our scoring method is a reliable and efficient tool for detecting RSWA in RBD patients. The automatic scoring even exceeded previous computerized approaches. Accurate diagnosis of RBD and evaluation of its progression is of the greatest importance given the progressive neurodegeneration of RBD patients.

# Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body-Mass-Index
Bps	Beats per second (Schläge pro Sekunde)
DaTSCAN	Dopamin Transporter Scan
D-MEQ	Deutscher Morningness-Eveningness-Questionnaire
EDF	European data format
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
et al.	Et alii (lat.: und andere)
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders - Third Edition
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
iRBD	idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung
LMI	Long muscle activity index (Index langer Muskelaktivitäten)
m	Musculus
MCTQ	Munich Chrono Type Questionnaire
MSA	Multisystematrophie
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	Probability (Signifikanz)
PLMS	Periodic limb movement syndrome (Syndrom periodischer Beinbewegungen)
PSG	Polysomnografie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
r	Korrelationskoeffizient
RAI	Rem Atonia Index
RBD	REM sleep behavior disorder (REM-Schlaf Verhaltensstörung)
REM	Rapid eye movement (schnelle Augenbewegungen)
ROC	Receiver Operating Characteristics
RSWA	REM sleep without atonia (REM-Schlaf ohne Muskelatonie)
SE	Schlafeffizienz
SINBAR	Sleep Innsbruck Barcelona Gruppe
SLD	Sublaterodorsaler Nukleus

---

SMI	Short muscle activity index (Index kurzer Muskelaktivitäten)
SPAQ	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (Bewertungsfragebogen für saisonale Muster)
SPT	Sleep period time (Zeit zwischen Beginn und Ende des Schlafs)
STD	Standardabweichung
STREAM	Supra-threshold REM EMG activity metric
TIB	Time in bed (Bettzeit)
TST	Total sleep time (Gesamtschlafzeit)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

„Somnus est imago mortis“ – Der Schlaf ist das Abbild des Todes (*Cicero, Tusculanae Disputationes I, 38*). Mit dieser Vorstellung unterscheidet sich Cicero kaum von dem allgemeinen und jahrhundertelangen Konsens, der den Schlaf als einen passiven, inaktiven, beinahe todesähnlichen Zustand ansah. Erst die Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) 1929 durch den deutschen Neurologen und Psychiater Prof. Hans Berger leitete in dieser Hinsicht einen Paradigmenwechsel ein [1]. Erstmals gelang es nichtinvasiv, mithilfe von Elektroden, Potentialunterschiede über dem Gehirn zu detektieren. Bis heute ist das EEG das zentrale Diagnostikum in der modernen Schlafforschung.

1953 beschreiben Aserinsky und Kleitman [2] außergewöhnliche, in zyklischen Abständen im Schlaf auftretende Phänomene. Alle 90 bis 120 Minuten kommt es zu einem Frequenzanstieg im EEG, welches dem eines Wach-EEGs ähnelt. Zu beobachten ist ein Abfall der Amplitude mit einem desynchronisierten Frequenzmuster. Begleitet werden diese EEG-Veränderungen von symmetrischen, schnellen Augenbewegungen. Zeitgleich kommt es in diesen Phasen zu verschiedenen vegetativen Veränderungen: Steigerung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz [3], penile Erektion [4] bzw. vermehrte vaginale Durchblutung [5] sowie eine Verschlechterung der Thermoregulation [6]. Aufgrund des vordergründig erkennbaren Merkmals der schnellen Augenbewegungen (engl. rapid eye movements) werden diese Abschnitte des Schlafs als Rapid Eye Movement (REM) Schlaf bezeichnet.

Wurden Probanden während des REM-Schlafs geweckt, so berichten 80 % über ein Traumgeschehen [7]. Hingegen wurde in lediglich 6,9 % des Non-REM (NREM) Schlafs ein Traumgeschehen berichtet. Wie man bereits aus diesen Ergebnissen ableiten kann, ist das Träumen jedoch kein ausschließlich auf den REM-Schlaf begrenztes Phänomen [8]. Vielmehr unterscheidet sich die Qualität des Träumens im REM-Schlaf von der Qualität im NREM-Schlaf. Traumhalte im REM-Schlaf sind plastischer, lebendiger, bizarrer, emotionaler und zeigen häufiger eine persönliche Involvierung. Dahingegen werden Episoden des Träumens im NREM-Schlaf eher als kurze gedankenähnliche Abschnitte beschrieben [9–12].

Als Schutz vor einem möglichen Ausagieren der Träume scheint es bereits aus evolutionärer Perspektive sinnvoll, die übrige Muskulatur in diesen Phasen des intensiven Träumens in eine Paralyse zu versetzen. Jouvet et al. [13] konnten erstmals an Katzen zeigen, dass die quergestreifte Skelettmuskulatur (exklusive der äußeren Augenmuskulatur, der Atemmuskulatur und der Mittelohrmuskulatur) im REM-Schlaf einer aktiven Inhibition unterliegt. Außerdem kommt es im REM-Schlaf zu intermittierenden, kurzen Muskelzuckungen (twitchings), die



insbesondere die Extremitäten und orofaziale Muskulatur betreffen. Jouvét prägte in diesem Zusammenhang den Begriff des *paradoxen Schlafs*. Dieser nimmt Bezug auf das Nebeneinander von ausgeprägter kortikaler Aktivierung, beinahe vergleichbar mit der eines wachen Menschen auf der einen Seite und einer kompletten Atonie der Muskulatur auf der anderen Seite. Es wird schnell deutlich, dass die Vorstellung des passiven Schlafs nicht länger aufrecht erhalten werden konnte. Schlaf, insbesondere der REM-Schlaf, ist vielmehr ein komplexes Zusammenwirken zahlreicher physiologischer Prozesse, die ein Höchstmaß an aktiver Steuerung bedürfen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den klinischen Auswirkungen, wenn die aktive Steuerung der beschriebenen Atonie im REM-Schlaf versagt.

## 1.1 REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) - ein Überblick

### 1.1.1 Definition

Die REM-Schlaf Verhaltensstörung (REM sleep behavior disorder [RBD]) ist eine Parasomnie, welche durch ein abnormes Verhalten während des REM-Schlafs charakterisiert ist. Polysomnografisches Korrelat der Erkrankung ist eine Aufhebung der physiologischen REM Atonie im Elektromyogramm (EMG).

### 1.1.2 Erstbeschreibung

Der formalen Erstbeschreibung der Erkrankung am Menschen gingen verschiedene tierexperimentelle Studien voraus. Lediglich einige Jahre nach der Beschreibung des physiologischen Muskeltonus im REM-Schlaf war es wiederum Michel Jouvét, der an dieser Stelle Pionierarbeit leistete. Bilaterale Läsionen des dorsolateralen Tegmentum pontis, das insbesondere den Locus coeruleus enthält, führten in Katzen zu einem Atonieverlust im REM-Schlaf (engl. REM sleep without atonia [RSWA]) [14]. Außerdem beschreiben die Autoren das Verhalten der Katzen als traumähnlich und halluzinierend.

Eine pathologisch erhöhte Muskelaktivität im REM-Schlaf bei Menschen findet erstmals in einer Arbeit von Schott et al. [15] Erwähnung, welche in Patienten mit Hirnstammläsionen gezeigt wurde. Im Jahre 1975 beschreiben De Barros-Ferreira [16] und Kollegen detailliert elektrophysiologische und verhaltensbezogene Auffälligkeiten eines Patienten mit einem Hirnstammtumor. Beobachtet wurde eine anhaltende tonische EMG-Aktivitätserhöhung im REM-Schlaf sowie eine Desorganisation von tonischen und phasischen Muskeltonusergebnissen. Diese REM-Episoden waren begleitet von Vokalisierung, Lachen und motorischen Entäußerungen.

1986 war es Carlos H. Schenck, der diese Schlafstörung in eine neue Kategorie der Parasomnien einordnete. Schenck berichtet erstmalig über fünf Patienten, welche aus dem Schlaf heftige komplexe Bewegungen zeigen [17]. Im REM-Schlaf ließ sich ein erhöhter Tonus der Kinnmuskulatur messen. Vier der fünf Patienten waren männlich und hatten sich oder ihre Bettpartner durch aggressives und rabiates Verhalten im Schlaf verletzt. Ein Jahr später wird der initiale Bericht um fünf weitere Patienten ergänzt und die Erkrankung als *REM Sleep Behavior Disorder (RBD)* benannt [18].

### 1.1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von RBD in der Bevölkerung ist weitestgehend unbekannt. Die Prävalenz wird zwischen 0,38 % und 1,15 % bei Menschen über 60 bzw. 70 Jahren [19–22] geschätzt. Wie bereits in dem initialen Report von Carlos H. Schenck angedeutet, betrifft RBD größtenteils ältere Männer [23]. Die Erstmanifestation der Erkrankung tritt mit überwiegender Mehrheit innerhalb der fünften und sechsten Lebensdekade auf [24, 25]. Die Ursache für die männliche Prädominanz in klinischen Studien wird weiterhin kontrovers diskutiert. Eine mögliche Rolle veränderter Sexualhormone konnte bisher nicht bestätigt werden [26]. Vielmehr könnte die Ursache in einer nicht ausreichenden Erfassung des klinischen Spektrums des weiblichen Geschlechts liegen. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit RBD eine deutlich weniger aggressive Symptomatik zeigen und sich dementsprechend auch seltener im Schlaf verletzen [27]. Dies kann ein Grund für eine niedrigere medizinische Inanspruchnahme sein. Außerdem ist es möglich, dass Frauen durch die höhere Lebenserwartung häufiger ohne Bettpartner schlafen und dadurch die Erkrankung bei diesen Frauen gänzlich unerkannt bleibt.

### 1.1.4 Ätiologie

Zentral für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten ist die ätiologische Einteilung in idiopathische (iRBD) und sekundäre RBD Formen. Bei der sekundären bzw. symptomatischen Form kann eine klare Ursache als Auslöser der Erkrankung gefunden werden. Es liegt eine Primärerkrankung zugrunde, welche sekundär zu RBD führt. An dieser Stelle sind insbesondere neurodegenerative Erkrankungen [28–30], Autoimmunerkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom [31], Multiple Sklerose [32], Anti-IgLON5-Syndrom [33]), Narkolepsie [34] und verschiedene Hirnstammschädigungen [35] zu nennen. Außerdem können Antidepressiva [36],  $\beta$ 1-Adrenorezeptorblocker [37] und ein Alkoholzug [38] Grund für eine RBD-bezogene Symptomatik sein. Daneben ist die Gruppe der idiopathischen RBD Patienten zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung geraten. Grund hierfür ist die starke Assoziation mit  $\alpha$ -Synucleinopathien und insbesondere dem Morbus Parkinson als prominentesten Vertreter dieser Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen (siehe Kapitel 1.2). Aktuelle Forschungen sehen diese RBD Form vielmehr als Prodromalstadium eines neurodegenerativen Prozesses,

weshalb der Begriff *idiopathisch* veraltet erscheint und zunehmend durch (klinisch) *isoliert* ersetzt wird [39].

### 1.1.5 Symptome

Das klinische Spektrum von RBD ist weitreichend. Im Zentrum steht häufig die Traumauslebung der Patienten. Unter Traumauslebung versteht man ein Verhalten aus dem Schlaf, welches mutmaßlich den Inhalt eines Traumes widerspiegelt. Die RBD-bezogene Symptomatik beginnt meist unvermittelt und hält für einige Sekunden bis Minuten an. Die Augen sind dabei geschlossen. Kommt es im Rahmen des Ausagierens zu einer Weckreaktion, so sind die Patienten in der Regel voll orientiert. Die motorischen Bewegungen reichen von simplen Handlungen wie Zuckungen bis hin zu komplexem Verhalten mit Vokalisierungen, Fußtrittten, Faustschlägen, Aufsetzen im Bett, Verlassen des Bettes oder Beißen [40]. Ein Großteil der Handlungen bleibt jedoch auf das Bett begrenzt. Lediglich 24,1 % von 203 Patienten haben in einer großen Studie das Bett verlassen [40]. Gewalttätige motorische Entäußerungen führen regelmäßig zu Verletzungen der Patienten und der Bettpartner. Auch hier reicht die Spannbreite von einfachen kleinen Hämatomen oder herausgezogenen Haaren bis zu Dislokationen, Frakturen oder gar Subduralhämatomen [41]. Es sind bereits Verletzungen mit potentiell letalen Verläufen beschrieben worden [42]. Die Bewegungen müssen jedoch keineswegs ausschließlich gewalttätig oder aggressiv sein. Eine Vielzahl an unterschiedlichen weiteren Handlungen, etwa Tanzen, Pfeifen, Klatschen oder die Nachahmung von Essen, Trinken oder das Rauchen einer fiktiven Zigarette konnten bei RBD Patienten beobachtet werden [43]. Begleitet werden die Bewegungen regelmäßig von Lautäußerungen, wobei an dieser Stelle das Sprechen und Schreien am häufigsten ist [40]. Ein Großteil der RBD Patienten berichtet überwiegend Traum inhalte, welche einen unangenehmen, furchteinflößenden und intensiven Charakter haben. Typisch ist eine Kampfszene, bei der sich der Patient gegen den Angriff einer meist unbekannt Person verteidigt [24]. Nicht selten werden die Patienten im Traum auch von potentiell gefährlichen Tieren wie etwa Löwen, Schlangen oder Hunden attackiert. Interessanterweise scheint sich das Reaktionsmuster der RBD Patienten bedeutsam von anderen nicht REM assoziierten Parasomnien zu unterscheiden. Während beispielsweise Schlafwandler eher dazu neigen, in ihren Träumen der Bedrohung zu entfliehen, suchen RBD Patienten häufiger die Konfrontation mit dem Angreifer [44]. Neutrale oder freudige Traum inhalte werden ebenfalls berichtet, jedoch deutlich seltener.

### 1.1.6 Therapie

Es stehen verschiedene therapeutische Optionen im Management von RBD Patienten zur Verfügung. Grundstein der Behandlung sollte stets eine ausführliche ärztliche Aufklärung über die Erkrankung mit potentiellen Verletzungsfolgen und dem Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung sein. Um das Risiko von Verletzungen im Schlaf zu reduzieren, ist es sinnvoll, mögliche Gefahrenquellen weitestgehend aus dem Schlafzimmer zu entfernen. Eine sichere Schlafumgebung ist essentiell für RBD Patienten. Diese umfasst beispielsweise die Polsterung von scharfen Möbecken, die Platzierung der Matratze auf dem Fußboden, die Entfernung von losen Gegenständen aus dem Schlafzimmer oder die Sicherung der Fenster. Bevor eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird, sollte zunächst geprüft werden, ob es sich bei der RBD Symptomatik um eine sekundäre Form handelt. Insbesondere RBD-auslösende Medikamente (z.B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) sollten bei Möglichkeit umgestellt werden. Kann keine sekundäre Ursache gefunden werden, ist eine medikamentöse Dauertherapie einzuleiten. Bereits in der Erstbeschreibung der Erkrankung 1986 ist das Benzodiazepin Clonazepam als wirksam beschrieben worden [17]. Bis heute ist es das am häufigsten verschriebene Medikament der ersten Wahl. Die Erfolgsraten unter der Therapie liegen bei 90 % [23]. Die Therapierichtlinien der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Schlafmedizin [45] empfehlen alternativ das Hormon Melatonin als gleichwertige Erstlinientherapie (Evidenzgrad Level B) [46]. Der große therapeutische Vorteil von exogenem Melatonin im Gegensatz zu Clonazepam liegt in dem deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil. Außerdem bietet Melatonin ein breiteres Anwendungsspektrum bei Erkrankungen, bei denen Clonazepam kontraindiziert ist. Hierzu gehören beispielsweise Demenzerkrankungen, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom oder Sturzneigungen. Nach Absetzen von Melatonin kann häufig ein überdauernder Therapieeffekt beobachtet werden [47]. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Behandlung stellen engmaschige Verlaufsbeobachtungen mit dem Fokus auf eine beginnende Neurodegeneration dar.

## 1.2 RBD im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen

RBD ist in hohem Maße assoziiert mit dem späteren Auftreten einer Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, den  $\alpha$ -Synucleinopathien. Zu dieser Gruppe gehört der Morbus Parkinson, die Lewy-Körper-Demenz und die Multisystematrophie (MSA). Gemeinsamkeit ist die pathologische intrazelluläre Ablagerung des Proteins  $\alpha$ -Synuclein in Nerven- und Gliazellen des zentralen Nervensystems (ZNS).

Erste Hinweise auf diese Assoziation kamen wiederum aus der von Carlos Schenck beschriebenen RBD Kohorte. In einem Follow-up Zeitraum von 5 Jahren entwickelten 38 % der idiopathischen RBD Patienten einen Morbus Parkinson [48]. Ein Update dieser Kohorte konnte letztlich eine Konversionsrate von 81 % bei einer durchschnittlichen Erkrankungs-

dauer von 14 Jahren zeigen [49]. Diese Ergebnisse konnten seither vielfach bestätigt werden. Aktuell reichen geschätzte Risiken der Konversion bis zu 76 % nach 10 Jahren bzw. 91 % nach 14 Jahren [50]. Innerhalb der Gruppe der  $\alpha$ -Synucleinopathien kommt es größtenteils zum Auftreten der Lewy-Körper-Demenz und des M. Parkinson, deutlich seltener zur Multisystematrophie. RBD gilt seither als spezifischster Prädiktor für das spätere Auftreten von  $\alpha$ -Synucleinopathien. Isolierte RBD Patienten haben dementsprechend eine herausragende Bedeutung für die klinische Forschung. Mit der jahrelangen Latenzphase eröffnet sich ein Zeitfenster für neuroprotektive Studien.

Werden vermeintlich klinisch isolierte RBD Patienten gezielt getestet, so findet man bereits Hinweise auf eine beginnende Neurodegeneration. RBD Patienten können beispielsweise frühe Parkinson Symptome wie Riechstörungen, Obstipationen und Gedächtnisstörungen zeigen [51]. Misst man die Dopamintransporterdichte (DaTSCAN) bei RBD Patienten, so kann bereits der beginnende Verlust von nigrostriatalen Neuronenendigungen im Striatum detektiert werden [52]. Es gibt also Grund zur Annahme, dass RBD als ein Prodromalstadium eines gemeinsamen neurodegenerativen Prozesses angesehen werden kann. Gestützt wird diese These durch die Braak-Stadieneinteilung des M. Parkinson [53]. Diese Einteilung nimmt eine neuroanatomische Klassifikation der verschiedenen phänotypischen Erscheinungen des M. Parkinson vor. Demnach beginnt die Neurodegeneration in der Medulla oblongata und dem Bulbus olfactorius, um dann weiter nach rostral aufzusteigen. Die Mitbeteiligung des sublaterodorsalen Nukleus (SLD) im Braak-Stadium 2 führt zu RSWA bzw. RBD. Die zeitliche Abfolge der verschiedenen Stadien könnte gut erklären, auf welchem Wege die RBD Symptomatik einem späteren M. Parkinson (Stadium 3,4) bzw. einer Lewy-Körper-Demenz (Stadium 5,6) vorausgeht.

Die Identifizierung von Prädiktoren, welche dabei helfen, diejenigen RBD Patienten auffindig zu machen, die ein besonders hohes Risiko der Konversion haben, stellt eine besondere Herausforderung dar. Die bereits erwähnte DaTSCAN Untersuchung [54], beginnende Riechstörungen, Farbsehstörungen [55], motorische Auffälligkeiten [56], EEG Verlangsamungen [57] und weitere bildgebende Verfahren (z.B. Ultraschall der Substantia nigra [54]) konnten als solche Biomarker identifiziert werden. Inwieweit der RSWA Wert, auf den sich diese Arbeit fokussiert, ebenfalls einen solchen Prädiktor darstellt, ist bisweilen noch ungeklärt.

## 1.3 Stellenwert der Muskeltonusauswertung in der RBD Diagnostik

Die bisherigen Ausführungen machen deutlich, wie wichtig eine schnelle und zuverlässige Diagnose von RBD ist. Die aktuelle *International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3)* [58] sieht folgende Kriterien zur Diagnosestellung vor:

- I. Wiederholte Episoden von schlafbezogenen Vokalisierungen und/oder komplexen motorischen Entäußerungen.
- II. Dieses Verhalten kann Polysomnografie (PSG) gestützt dem REM-Schlaf zugeordnet werden oder tritt durch Traumausbildung mutmaßlich im REM-Schlaf auf.
- III. Polysomnografisch ist eine Aufhebung der Muskelatonie im REM-Schlaf festzustellen.
- IV. Die Erkrankung kann nicht besser durch eine andere Schlafstörung, psychiatrische Erkrankung, Medikamenten- oder Substanzmissbrauch erklärt werden.

Damit ist die Muskeltonusauswertung im EMG zwingend für die Diagnosestellung von RBD erforderlich. Eine einheitliche Methode zur RSWA Auswertung konnte sich bisher jedoch nicht durchsetzen. Im ICSD-3 wird auf das aktuelle Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen der amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) verwiesen [59]. Hierbei wird zwischen langanhaltenden (*tonischen*) Muskelaktivierungen und vorübergehenden (*phasischen*) Episoden kurzer Muskelaktivität unterschieden. Demnach wird eine Epoche (Standardzeitabschnitt von 30 Sekunden) REM-Schlaf als tonisch gewertet, wenn die Amplitude des Kinn-EMGs in über 50 % der Zeit die kleinste Amplitude im NREM-Schlaf übersteigt. Für die Bewertung der phasischen Aktivität wird jede 30-Sekunden Epoche zunächst in 10 3-Sekunden Miniepochen eingeteilt. Jede Muskelaktivität, welche die EMG Hintergrundaktivität um das 4-fache übersteigt und zwischen 0,1 – 5 Sekunden andauert, wird als phasisch bezeichnet. Die gesamte Epoche wird nun als phasisch gewertet, wenn mindestens fünf Miniepochen eine phasische Aktivität aufweisen.

Diese Kriterien ermöglichen eine qualitative Bewertung des Muskeltonus im REM-Schlaf. Die quantitative Bewertung bleibt weiterhin der subjektiven Einschätzung des Untersuchers vorbehalten. Es existieren keine eindeutigen, klaren Cut-off Werte, nach denen entschieden wird, ab welcher Anzahl von Epochen mit tonischer oder phasischer Aktivierung RBD diagnostiziert werden kann. Im ICSD-3 wurden nun erstmalig Cut-off Werte der Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) Gruppe aufgelistet, welche jedoch keine Verbindlichkeit haben.

Der bisherige Goldstandard in der Bewertung des Muskeltonus ist die manuelle Auswertung des EMG Signals durch einen erfahrenen Untersucher. Die visuelle Betrachtung jeder einzelnen Epoche erfordert jedoch einen enormen Zeitaufwand und unterliegt zumindest teilweise einer gewissen Subjektivität. Zudem ist für viele der vorgeschlagenen Methoden eine große Expertise des Auswerters notwendig. Aus diesen Gründen sind von unterschiedlichen Forschungsgruppen Algorithmen entwickelt worden, welche eine automatische Auswertung des Muskeltonus vornehmen. Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden zur manuellen und automatischen Auswertung vorgestellt.

## 1.4 Manuelle Methoden der Muskeltonusauswertung

Zahlreiche Methoden der manuellen Muskeltonusbestimmung mit ebenso vielen Modifikationen sind in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt worden. Dieses Kapitel konzentriert sich auf drei zentrale Methoden mit der aktuell höchsten Relevanz. Der Vorschlag der Amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM - Methode) ist bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben worden.

### 1.4.1 Montreal - Methode

Die erste systematische Quantifizierung des Muskeltonus im REM-Schlaf wurde 1992 von Lapierre und Montplaisir [60] vorgenommen. Die sogenannte *Montreal-Methode* konnte fünf RBD Patienten eindeutig anhand des Muskeltonus von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Die Autoren schlugen eine Betrachtung der phasischen und tonischen Aktivierung in 20-Sekunden REM-Epochen vor. Der zugrundeliegende Muskel ist der m. mentalis. Eine REM-Epoche wird als tonisch gewertet, wenn in mindestens 50 % der Epoche eine tonische Aktivität vorliegt. Ab welcher Amplitude es sich um eine tonische Aktivität handelt, wird jedoch nicht definiert. Im Rahmen von Modifizierungen dieser Methode wurde beispielweise eine Amplitude von größer  $2 \mu V$  der Hintergrundaktivität [61] oder mehr als das Zweifache der Amplitude im Schlafstadium N3 [62] vorgeschlagen. Zur Bestimmung der phasischen Aktivität wird eine Einteilung in 2-Sekunden Miniepochen vorgenommen. Ermittelt wird anschließend der Prozentsatz der Miniepochen, welche eine phasische Aktivierung zeigen. Eine Aktivierung ist ab einer Amplitude des 4-fachen der Hintergrundaktivität gegeben und darf zwischen 0,1 – 5 Sekunden andauern. Consens et al. [63] passten die Montreal-Methode an aktualisierte Scoring Richtlinien an. Dementsprechend erfolgt die Betrachtung seither in 30-Sekunden Epochen bzw. 3-Sekunden Miniepochen. Es erfolgte eine Validierung in einer größeren RBD Kohorte. Patienten konnten mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 57 % von Gesunden unterschieden werden.

### 1.4.2 SINBAR - Methode

Die aktuell am besten validierte manuelle Methode stammt von einer Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen aus Innsbruck und Barcelona, welche unter dem Akronym SINBAR zusammengefasst sind. Methodisch wurde zunächst die alleinige Ableitung des m. mentalis hinterfragt. Anhand von 13 Muskeln wurde systematisch untersucht, welche Muskelkombination die höchste phasische EMG Aktivität bei RBD Patienten zeigt [64]. Schlussendlich konnte die simultane Ableitung des m. mentalis, des m. flexor digitorum superficialis für die obere Extremität und des m. extensor digitorum brevis für die untere Extremität identifiziert werden. Diese sogenannte SINBAR-Ableitung war in der Lage, 94,4 % der Miniepochen mit phasischer Aktivität zu detektieren [65]. Demgegenüber blieben zwei Drittel der Aktivierungen unerkannt, wenn eine alleinige Ableitung des m. mentalis vorgenommen wurde. Die Hinzunahme des m. tibialis anterior, welcher durch seine Notwendigkeit für die Detektion von periodischen Beinbewegungen zu den Standardableitungen zählt, zeigte keinen weiteren Nutzen in Hinblick auf die Spezifität der Ableitung.

An den Kriterien für die Muskeltonusauswertung wurden ebenfalls einige Veränderungen vorgenommen. Für die Bestimmung der phasischen Aktivität erfolgt weiterhin eine Betrachtung in 3-Sekunden Miniepochen, wobei eine Dauer von 0,1-5 Sekunden zulässig sind. Im Gegensatz zur Montreal-Methode wird nun schon eine Amplitude, welche das Zweifache der Hintergrundaktivität übersteigt, als phasisch gewertet. Außerdem kann innerhalb einer tonischen Aktivität zusätzlich ein phasischer Abschnitt liegen, sofern die Amplitude das Zweifache der tonischen Aktivität übersteigt. Anschließend ergibt sich ein Prozentsatz aus allen REM-Miniepochen und denjenigen Miniepochen, welche eine phasische Aktivität zeigen. An den Kriterien für die tonische Aktivität ändert sich ebenso die Amplitude, welche in der SINBAR-Methode als das Zweifache der Hintergrundaktivität oder  $> 10 \mu\text{V}$  definiert ist. Die wohl größte Neuerung liegt in der zusätzlichen Einführung des Merkmals „any“. „Any“ Aktivität umfasst phasische oder tonische Aktivierungen, sowie Aktivierungen mit einer Dauer von 5 – 15 Sekunden, welche bisher nicht abgebildet waren.

Mithilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven konnten diejenigen Kombinationen ermittelt werden, welche die höchste Sensitivität und Spezifität für die Diagnose RBD besitzen. Die Kombination von „any“ Aktivität des m. mentalis mit der phasischen Aktivität des m. flexor digitorum superficialis zeigte bei einem Cut-off Wert von 32 % die höchste diagnostische Genauigkeit (area under the curve [AUC] = 0,998) [66]. Für die Beurteilung der phasischen und „any“ Aktivität in der gesamten 30-Sekunden Epoche (und nicht für jede Miniepoche separat, wie es von der AASM vorgeschlagen wurde), ergibt sich bei dieser Kombination ein Cut-off Wert von 27 % (AUC = 0,999). Dieser Cut-off Wert ist erstmals als Empfehlung in der aktuellen Version des ICSD berücksichtigt.



### 1.4.3 Methode der Mayo Klinik

Die Methode der Mayo Clinic, vorgeschlagen von McCarter et al. [67], stellt gewissermaßen eine Kombination der beiden bereits ausführlich beschriebenen Methoden mit einigen Modifizierungen dar. Bezüglich der tonischen Aktivität gibt es keine Änderungen zu der SINBAR Definition. Für die Bewertung der phasischen Aktivität wird als Schwellenwert für die Amplitude die 4-fache Überschreitung der Hintergrundaktivität aus der Montreal-Methode wieder aufgegriffen. Erstmals ist jedoch eine Dauer von 0,1 – 14,9 Sekunden zulässig. Damit gibt es an dieser Stelle gewisse Überschneidungen zur „any“ Definition von SINBAR. McCarter definiert „any“ hingegen als jegliche Aktivität, die entweder phasisch oder tonisch gewertet wurde.

Die entscheidende Besonderheit dieser Methode liegt in der Hinzunahme der durchschnittlichen Dauer der phasischen Aktivität. Bisher wurde lediglich ein Prozentsatz der tonischen/-phasischen REM-(Mini)Epochen an allen REM-(Mini)Epochen angegeben. McCarter et al. konnten zeigen, dass sich durch die direkte Bestimmung der Dauer der phasischen Aktivität die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik noch steigern lassen. Bei einem Cut-off von 0,66 Sekunden der durchschnittlichen phasischen Aktivität des m. mentalis konnte eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 83 % erreicht werden ( $AUC = 0,942$ ). Weiterhin bestätigte sich erneut, dass die Hinzunahme des m. tibialis anterior keinen entscheidenden Vorteil bringt [68].

## 1.5 Automatische Methoden der Muskeltonusauswertung

### 1.5.1 Automatisierung der SINBAR Methode

Im Jahr 2014 präsentiert die SINBAR Gruppe eine Software, welche eine automatische RSWA Bestimmung ihrer Methode vornimmt [69]. Erstmals ist diese Software integraler Bestandteil eines kommerziell erhältlichen PSG - Systems. Methodisch bleibt die Software sehr dicht an der ursprünglich vorgeschlagenen manuellen Methode. Lediglich in der Schwellenwertdefinition für die phasische und tonische Aktivität werden einige Zusätze gemacht.

Der Vergleich der Software mit der visuellen Auswertung ergibt hohe Korrelationen (Korrelationskoeffizienten zwischen  $r = 0,66$  und  $r = 0,98$ ). Die automatisierte Analyse erlaubt neben der Tonusbestimmung der Kinnmuskulatur auch die Auswertung der Muskulatur der Extremitäten. Dadurch kann die vollständige SINBAR Montage realisiert werden (Kombination aus der „any“ Aktivität des m. mentalis und der phasischen Aktivität des m. flexor digitorum superficialis). Mit dieser Ableitungskombination kann die Software mit einer Spezifität von 72 % und einer Sensitivität von 94 % eine Unterscheidung von RBD Patienten

und Gesunden vornehmen.

### 1.5.2 REM Atonia Index

Die aktuell am besten validierte automatische Muskeltonusauswertung wurde von einer multizentrisch-organisierten italienischen Arbeitsgruppe vorgeschlagen [70]. Im Gegensatz zu bisherigen Herangehensweisen, verfolgt diese Gruppe einen grundsätzlich neuen Ansatz. Zunächst erfolgte eine quantitative statistische Analyse der EMG Amplitude des *m. mentalis*.

Hierzu wurde jede Epoche in 30 1-Sekunden Miniepochen eingeteilt und jeweils die durchschnittliche Amplitude des EMG Signals in jeder dieser Miniepochen bestimmt. Die Autoren stellten fest, dass in Perioden von klarer Muskelatonie des *m. mentalis* die durchschnittliche Amplitude der Miniepochen unter  $1 \mu\text{V}$  lag. Dahingegen konnte in Bereichen von phasischer oder tonischer Aktivität eine durchschnittliche Amplitude von  $> 2 \mu\text{V}$  beobachtet werden. Der Bereich von  $1 - 2 \mu\text{V}$  konnte nicht klar zugeordnet werden. Die Miniepochen wurden nun, entsprechend ihrer Amplituden, in 20 Klassen eingeteilt und im Sinne einer Normalverteilung mit Histogrammen visualisiert. Folgende Amplituden (amp) -Klassen wurden definiert (angegeben in  $\mu\text{V}$ ):  $\text{amp} \leq 1$ ;  $1 < \text{amp} \leq 2$ ; ...;  $18 < \text{amp} \leq 19$ ;  $\text{amp} > 19$ . Dementsprechend zeichnet sich eine Atonie in der grafischen Darstellung durch einen großen Anteil der linken ( $\text{amp} \leq 1$ ) Klasse aus. Ein hoher Anteil der übrigen Klassen muss dagegen als erhöhte Muskelaktivität gewertet werden. Um die Mehrheitsverhältnisse der jeweiligen Klassen in einem einzigen Wert auszudrücken, wurde der REM Atonia Index (RAI) entwickelt. Dieser spiegelt den prozentualen Anteil der „ $\text{amp} \leq 1$ “-Klasse im REM-Schlaf gegenüber allen Klassen (ausgenommen  $1 < \text{amp} \leq 2$ ) im REM-Schlaf wider.

$$\text{REM Atonia Index} = \frac{\text{amp} \leq 1}{100 - 1 < \text{amp} \leq 2}$$

Aus mathematischer Sicht kann dieser Index einen Wert zwischen 0 (keine Miniepochen mit einer Amplitude  $\leq 1 \mu\text{V}$ ; dementsprechend komplettes Fehlen der Muskelatonie) und 1 (alle Miniepochen mit einer Amplitude  $\leq 1 \mu\text{V}$ ; dementsprechend eine komplette Muskelatonie) annehmen.

Eine Rauschreduktion des Kinn-EMG Signals vor Berechnung des RAI konnte zu einer weiteren Verbesserung des Algorithmus beitragen [71]. Auf Basis dieser Weiterentwicklung konnten zwei Schwellenwerte ( $\text{RAI} = 0,8$ ;  $0,9$ ) etabliert werden. Alle jungen Kontrollprobanden zeigten einen RAI von  $> 0,9$ . Bei 74,4 % der iRBD Patienten konnte ein RAI von  $< 0,9$  ermittelt werden bzw. bei 38,5 % ein RAI von  $< 0,8$ . Zu beachten sei jedoch, dass ein Viertel der iRBD Patienten einen unauffälligen RAI von  $> 0,9$  aufweist.

Im Vergleich zu der manuellen Montreal-Methode lässt sich eine hohe Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,886$  (RAI und tonische Kinn Aktivität) feststellen [72]. In der zitierten Studie wurde auch die diagnostische Genauigkeit des RAI beurteilt. Ein Schwellenwert von 0,8 ergab mit einer Sensitivität von 84 % und Spezifität von 81 % das beste Ergebnis (AUC = 0,83).

### 1.5.3 Einteilung in lange und kurze motorische Ereignisse

Insbesondere die anfängliche Uneinigkeit, nach welchen Kriterien phasische und tonische Ereignisse zu bewerten seien, führte dazu, dass einige Arbeitsgruppen gänzlich von dieser Terminologie abließen. Erstmals schlugen Eisensehr et al. [73] eine Einteilung in kurze (< 0,5 Sekunden) und lange (> 0,5 Sekunden) motorische Ereignisse vor. Dies wurde im Jahr 2008 von Prof. Geert Mayer [74] im Rahmen einer automatischen Auswertung wieder aufgegriffen. Bestimmt wurde jeweils der Index für kurze und lange Muskelaktivitäten (engl. short/long muscle activity index [SMI/LMI]). Hierzu wurde eine dynamische Schwellenwertbestimmung vorgenommen. Die Schwelle ergibt sich aus der geglätteten Amplitude von 200 Sekunden multipliziert mit dem Faktor zwei. Jeder EMG Signalanstieg oberhalb der Schwelle wird anschließend als Aktivität gewertet und je nach Dauer in SMI und LMI klassifiziert. Dies kann für alle Schlafstadien geschehen.

RBD Patienten zeigten im REM-Schlaf signifikant höhere SMI und LMI als gesunde Kontrollprobanden. Im Rahmen einer weiteren Validierung des Algorithmus wurden die Werte von RBD Patienten mit Patienten mit relevanten Differenzialdiagnosen (Schlafwandeln, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom) verglichen [75]. Beste Ergebnisse ergab die Kombination aus dem SMI und dem LMI des m. mentalis mit einer Sensitivität von 72,5 % und einer Spezifität von 86,7 % (AUC = 0,819).

### 1.5.4 STREAM

Die folgende Methode bedient sich zur Grundtonusbestimmung der Varianz des EMG Signals [76]. Diese wird in jeder 3-Sekunden Miniepoche der gesamten polysomnografischen Aufzeichnung automatisiert bestimmt. Der obere Schwellenwert für einen normalen Grundtonus ist definiert als das Vierfache der 5. Perzentile der Varianz aller NREM-Miniepochen. Der Anteil der REM-Miniepochen, welche diesen Schwellenwert überschreiten, wird als STREAM (engl. supra-threshold REM EMG activity metric) bezeichnet.

STREAM zeigt eine gute Korrelation zur Montreal-Methode (Spearman Korrelationskoeffizient  $r_s = 0,87$ ). Die Autoren stellen außerdem Cut-off Werte für STREAM zur Verfügung, um RBD Patienten von Gesunden zu unterscheiden. Der optimale Cut-off Wert konnte eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 71 % (AUC = 0,84) liefern.

## 2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, verschiedene Fragestellungen auf unterschiedlichen Ebenen zu beantworten. Im Zentrum steht eine neue Methode der Muskeltonusauswertung (Ikelos) im REM-Schlaf, welche im ersten Teil der Arbeit validiert wird und in dem zweiten Teil genutzt wird, um klinische Aussagen über den Muskeltonus von RBD Patienten abzuleiten.

In den Forschungsbestrebungen auf diesem Gebiet lässt sich aktuell ein Trend zu immer komplexeren Auswertungsmethoden beobachten. Die parallele Ableitung von mehreren Muskeln, die zusätzliche Einteilung des REM-Schlafs in Miniepochen, sowie die Einteilung in phasische, tonische und „any“ Aktivierungen, sollen zwar die diagnostische Verlässlichkeit erhöhen, jedoch bleiben diese Methoden zunehmend auf spezialisierte Zentren begrenzt. In dieser Arbeit soll nun eine Methode vorgestellt werden, welche durch Simplifizierung Einzug in die klinische Praxis finden kann. Vereinfachungen sollen auf folgenden Ebenen zu positiven Effekten führen: Keine Notwendigkeit von zusätzlichen Ableitungskanälen, Zeitersparnis durch schnellere Muskeltonusauswertung, Durchführung der Muskeltonusauswertung auch durch unerfahrene Untersucher, sofern die Schlafstadien verlässlich ausgewertet sind. Zudem wird die Trennung in phasische, tonische und „any“ Aktivierungen aufgehoben, wodurch die Interpretation der Ergebnisse vereinfacht wird. Hauptziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob die Vereinfachungen zu einer Verminderung von Spezifität und Sensitivität der Methode führen. Daraus leitet sich folgende zentrale Fragestellung ab:

*Mit welcher diagnostischen Genauigkeit können RBD Patienten von Gesunden mithilfe einer vereinfachten Methode der Muskeltonusbestimmung unterschieden werden?*

Zu diesem Zwecke sollen Cut-off Werte mit optimalen Sensitivitäten und Spezifitäten auf Grundlage der RSWA Werte zu Verfügung gestellt werden. Dies geschieht sowohl für die manuelle, als auch für eine automatisierte Anwendung von Ikelos. Anschließend können die Ergebnisse mit den Sensitivitäten und Spezifitäten anderer Methoden verglichen werden.

Zudem soll die Frage der notwendigen Expertise des Muskeltonusauswerter geklärt werden. Hierzu erfolgt eine verblindete Muskeltonusbewertung durch einen erfahrenen Auswerter und einen Auswerter mit vergleichsweise wenig Erfahrung. Im Rahmen einer Interrater Reliabilität werden die Ergebnisse anschließend miteinander korreliert. Die vorgeschlagene Methode erlaubt zusätzlich eine Automatisierung der Tonusauswertung. Dies stellt als elementaren Vorteil eine enorme Zeitersparnis und eine Untersucherunabhängigkeit

(Objektivität) dar. Zu diesem Zwecke soll untersucht werden, wie verlässlich eine automatische Muskeltonusauswertung im Vergleich zu der herkömmlichen manuellen Auswertung ist.

In dem zweiten Teil der Arbeit soll eine klinische Betrachtung der RSWA Werte erfolgen. Es wird geklärt, in welchen RSWA Bereichen RBD Patienten zu verorten sind und inwieweit Überschneidungen zu älteren Gesunden oder Patienten mit einem Syndrom periodischer Beinbewegungen (PLMS) als relevante motorisch bezogene Differentialdiagnose, zu erkennen sind. Im Rahmen dieser Analyse soll die Arbeit auch einen Beitrag zu der Frage leisten, von welchen Einflussfaktoren der RSWA Wert abhängig ist. Vorrangig ist an dieser Stelle interessant, ob eine längere Erkrankungsdauer und eine damit einhergehende fortgeschrittene Neurodegeneration zu höheren RSWA Werten führt. Dies könnte die RSWA Auswertung zukünftig nicht nur als Diagnostikum, sondern auch als Verlaufparameter etablieren. Weiterhin sind das Alter, das Geschlecht und der RBD Schweregrad potentielle Einflussfaktoren auf den RSWA Wert. Eine Regressionsanalyse soll mögliche Zusammenhänge aufzeigen.

# 3 Methoden

## 3.1 Population

Die Studienpopulation besteht aus drei Gruppen: 20 RBD Patienten, 20 PLMS Patienten und 20 gesunde Kontrollprobanden. Die Gruppen sind identisch in Bezug auf die Geschlechterverteilung. Eine detaillierte Gruppenbeschreibung ist im Ergebniskapitel 4.1 zu finden. Es erfolgte ein Altersmatching, bei dem jedem RBD Patienten jeweils ein PLMS Patient und ein Kontrollproband gleichen Geschlechts und ähnlichen Alters zugeordnet wurde. Der maximale Toleranzbereich wurde auf 10 Jahre festgelegt. In der Gruppe der Kontrollprobanden wick sogar kein Proband mehr als 5 Jahre von dem zugeordneten RBD Patient ab. Die Ethikkommission der Charité hat der Veröffentlichung von post-hoc analysierten Daten zugestimmt. Alle Patienten haben eine Erklärung unterschrieben, in der sie der Auswertung und Veröffentlichung ihrer anonymisierten Daten für wissenschaftliche Zwecke zustimmen.

### 3.1.1 RBD Patienten

Aus einer initialen Patientenkohorte von 67 RBD Patienten wurde entsprechend folgender Ein- und Ausschlusskriterien eine Auswahl von 20 RBD Patienten für diese Studie getroffen. Einschlusskriterien: Die PSG Aufzeichnung der zweiten Nacht weist mindestens zwei REM-Episoden und mindestens einen REM Anteil von 5 % der Dauer der Schlafperioden (engl. sleep period time), sowie ein Apnoe-Hypopnoe-Index von  $<15/h$  auf. Eine gesicherte RBD Diagnose gemäß den Kriterien der dritten Ausgabe der *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3) von der amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin [58]. Demnach kann die Diagnose RBD gestellt werden, wenn (a) wiederholte Episoden von schlafbezogenen Vokalisierungen und/oder komplexen motorischen Entäußerungen auftraten, welche sich (b) in der PSG nachweislich im REM-Schlaf ereignen oder zumindest anamnestisch durch das Ausleben von Träumen im REM-Schlaf zu vermuten sind. Des Weiteren muss (c) in der Polysomnografie RSWA festgestellt werden und die Erkrankung kann (d) nicht besser durch eine andere Schlafstörung, psychiatrische Erkrankung, Medikamenten- oder Substanzmissbrauch erklärt werden. Ausschlusskriterien: Sekundäre Formen von RBD, Konversion zu  $\alpha$ -Synucleinopathien, verraushtes Kinn-EMG ( $> 5 \mu V$  Hintergrundaktivität), technische (z.B. Ablösung der Kinnelektrode) oder physiologische (z.B. Schnarchen) Artefakte des EMG Signals. Die RBD Patienten stellten sich in einem Zeitraum von März 2012 bis November 2016 in der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin vor. Der stationären Polysomnografie ging die Beantwortung eines Fragebogens (u.a. Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) [77], Epworth-Schläfrigkeitsskala [78], Fragebogen zum Chro-

notypus (MCTQ) [79], Fragebogen zum Chronotyp (D-MEQ) [80], Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) [81]) und eine ausführliche Anamneseerhebung durch einen Schlafmediziner voraus. In drei aufeinanderfolgenden Nächten wurde in der dritten Nacht erstmals ein Therapieversuch mit Melatonin gestartet. Für diese Studie wurde die zweite Nacht zur RSWA Auswertung verwendet. Bei einer RBD Patientin löste sich während der zweiten Nacht die Kinnelektrode, sodass das EMG Signal nicht zu verwenden war. In diesem Fall wurde auf die dritte Nacht zurückgegriffen. Der RBD-Schweregrad wurde mit einem Fragebogen erfasst, der eigens für diesen Zweck in der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin entwickelt wurde. Die Erfassung erfolgte durch den behandelnden Arzt auf Grundlage der Auskunft des Bettpartners innerhalb der letzten 4 Wochen. Der Inhalt des Fragebogens ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

*Fragebogen zum RBD Schweregrad. Auszufüllen durch den behandelnden Arzt auf Grundlage der Aussagen des Bettpartners. Beobachtungszeitraum von 4 Wochen*

		Punktwert
Frequenz	nie	0
	< 1 Mal pro Monat	1
	1 Mal pro Monat	2
	1 -(2) Mal pro Monat	3
	3-5 Mal pro Monat	4
	täglich: (6-) 7 Mal pro Woche	5
Ausprägung	keine Bewegungen	0
	Reden/leichte distale Bewegungen	1
	Schreien/Komplexe Bewegungen, nicht aggressiv	2
	Komplexe Bewegungen mit (Gefahr von) Verletzungen	3
	Verlassen des Bettes	4
Trauminhalt	keiner	0
	neutral/angenehm	1
	bedrohlich/aggressiv	2

### 3.1.2 PLMS Patienten

Die PLMS Patienten stellten sich zur polysomnografischen Abklärung an drei aufeinanderfolgenden Nächten innerhalb eines Zeitraumes von Februar 2013 bis Dezember 2016 in der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin vor. Der grundsätzliche Ablauf der Fragebogenbeantwortung und Anamneseerhebung entsprach dem der RBD Patienten. Entsprechend der ICSD-3 Kriterien wiesen alle PLMS Patienten mindestens einen PLMS-Index von mindestens 15 auf und berichteten über dadurch verursachte Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit. Eine andere Schlafstörung (z.B. RBD, Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom), internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenteneinnahme oder Substanzmissbrauch als Ursache für die Symptomatik konnten ausgeschlossen werden. PLMS Patienten, welche einen Apnoe-Hypopnoe-Index größer 15 zeigten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zunächst wurde der PLM-Index sowohl für die zweite Nacht, als auch für die dritte Nacht bestimmt. Anschließend wurde die Nacht mit dem höchsten PLM-Index in die Studie eingeschlossen, um den Algorithmus vor größtmögliche Herausforderungen zu stellen. Falls die ausgewählte Nacht eine schlechte Qualität im Kinn-EMG-Signal zeigte, so wurde auf die jeweils andere Nacht zurückgegriffen.

### 3.1.3 Kontrollprobanden

Die 20 gesunden Kontrollprobanden stammen aus der SIESTA Datenbank [82]. An dem von der EU-Kommission geförderten Projekt waren insgesamt 17 europäische Einrichtungen beteiligt. In dem Zeitraum von 1998 bis 2000 erfolgte der Aufbau einer umfassenden Datenbank mit gesunden Probanden und Patienten. Aus insgesamt 160 Probanden wurde entsprechend des Alters- und Geschlechtmatchings eine Auswahl für diese Studie getroffen. Drei Kontrollprobanden wurden aufgrund eines schlechten EMG Signals der Kinnelektrode aus der Studie ausgeschlossen und durch entsprechende Probanden aus der SIESTA Datenbank ersetzt. Das Studienprotokoll des SIESTA Projekts sah ein 14-tägiges Schlaftagebuch mit aktometrischer Messung vor. In der Nacht des 7. und 8. Tages erfolgte die Polysomnografie. Zur Kontrolle der Medikamentenfreiheit wurde zwischen den Aufzeichnungen eine Urinprobe abgenommen. Psychoaktive Medikamente wurden von der Medikamentenfreiheit ausgenommen. Alle Kontrollprobanden erfüllten außerdem folgende Einschlusskriterien: Keine ständige Schichtarbeit, übliche Bettzeit vor Mitternacht, keine akuten Depressionen und Angstsymptome.



## 3.2 Polysomnografie

Alle Patienten unterzogen sich an drei aufeinander folgenden Nächten einer polysomnografischen Diagnostik. Hierbei diente die erste als Adaptationsnacht, um sich an die Bedingungen im Schlaflabor anzupassen und die zwei folgenden als Diagnostiknächte. Vor dem Beginn jeder Aufzeichnung wurde eine Biokalibrierung durchgeführt, um eine ausreichende Signalqualität zu gewährleisten. Jede Aufzeichnung fand in einem dunklen, geräuscharmen Raum statt. Jede polysomnografische Aufzeichnung musste mindestens zwei REM-Episoden und  $> 5\%$  REM-Anteil der Dauer der Schlafperioden (engl. sleep period time) aufweisen.

Die Polysomnografie beinhaltete ein Elektroenzephalogramm, wofür ein digitales Aufzeichnungssystem verwendet wurde (Monet 24-CPU, TMS International, Enschede, Niederlande mit Rembrandt 7.5 Software, Medcare Automation, Amsterdam, Niederlande und Sagura Polysomnograph 2000, Mühlheim, Deutschland). Nach dem klassischen internationalen 10/20 System [83] der Elektrodenplatzierung erfolgte eine Ableitung über den Elektroden der Frontalregion (F3, F4), der Zentralregion (C3, C4), der Okzipitalregion (O1, O2) und den Referenzelektroden (A1, A2) am kontralateralen Mastoid. Zusätzlich wurden weitere kontinuierliche Messungen durchgeführt: Vertikales und horizontales Elektroofokulogramm, Oberflächen-Elektromyogramm der mm. mentalis und tibialis anterior (bipolar), Elektrokardiogramm (EKG), Atemfluss (nasal-oraler Thermistor bzw. nasaler Drucksensor), Atembewegungen von Thorax und Abdomen (Induktionsplethysmographie) und arterieller Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie am Zeigefinger. Schnarchgeräusche wurden entweder durch ein Mikrofon am Hals des Patienten oder ein gefiltertes Signal der Nasendruckkanüle erfasst. Eine Videoaufzeichnung (Bildfrequenz 25 BpS) und Audioaufzeichnung (PCM, 8 kHz, 8 bit, mono) wurde zeitsynchron zu allen Messungen durchgeführt.

Die visuelle Schlafstadienauswertung erfolgte nach den Standardkriterien von Rechtschaffen & Kales [84] ergänzt durch die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine [85]. Ein erfahrener Schlafspezialist (Dr. Frederik W. Bes) nahm die Schlafstadienauswertung aller Aufzeichnungen vor, um untersucherabhängige Unterschiede in der Bewertung der Schlafstadien zu vermeiden. Vor dem Beginn der Muskeltonusauswertung wurde zusätzlich eine Qualitätsanalyse des EMG Signals durchgeführt. Hierzu erfolgte eine Betrachtung des gesamten nächtlichen EMG Signals, um mögliche Signalbeeinträchtigungen zu erkennen (z.B. abgefallene Messelektrode).

Folgende Parameter der Schlafkontinuität wurden erfasst:

- *Bettzeit* (TIB = engl. time in bed): Zeitspanne zwischen Licht-aus und Licht-an.

- *Schlaflatenz*: Zeitspanne zwischen Licht-aus und dem ersten Auftreten einer Schlafepoche (Schlafstadium 2).
- *Dauer der Schlafperioden* (SPT = engl. sleep period time): Zeitspanne zwischen der ersten Epoche des Schlafs (Schlafstadium 2) und der letzten Epoche des Schlafs.
- *Gesamtschlafzeit* (TST = engl. total sleep time): Bettzeit abzüglich aller Wachzeiten.
- *Schlafeffizienz* (SE = engl. sleep efficiency): Prozentualer Anteil der gesamten Schlafzeit bezogen auf die TIB und SPT.
- *Anzahl der Wachperioden*
- *Apnoe-Hypopnoe-Index*: Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde.
- *Respiratory disturbance-Index*: Anzahl der Apnoen, Hypopnoen und Weckreaktionen, welche durch eine erhöhte Atemanstrengung bedingt sind, pro Stunde.
- *PLM-Index*: Anzahl der periodischen Beinbewegungen pro Stunde.
- *REM-Latenz*: Zeitspanne vom Schlafbeginn bis zur ersten Episode REM-Schlaf.

### 3.3 Manuelle Muskeltonusauswertung

Die manuelle RSWA Bestimmung der 60 polysomnografischen Aufzeichnungen erfolgte retrospektiv im Softwareprogramm Rembrandt. Es wurde ausschließlich die Muskelaktivität des m. mentalis bestimmt. Da die manuelle RSWA Auswertung eine subjektive Methode darstellt, wurden alle Auswertungen von Jannis Klemming durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der RSWA Bestimmung zwischen verschiedenen Auswertern zu vermeiden. Um die Qualität der RSWA Auswertungen sicherzustellen, wurde eine Inter-rater Reliabilitätstestung durchgeführt. Hierzu erfolgte eine verblindete RSWA Bestimmung von fünf zufällig ausgewählten RBD Patienten durch Jannis Klemming und Dr. Frederik W. Bes, erfahrener Auswerter und Leiter der Elektrophysiologie in der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin. Die Ergebnisse der beiden Auswerter wurden anschließend miteinander korreliert.

Zur RSWA Auswertung wurde eine neue, vereinfachte Methode (Ikelos) verwendet, welche erstmalig von Dr. Frederik W. Bes vorgeschlagen wurde [86]. Benannt wurde die Methode nach dem griechischen Gott Ikelos, welcher mit seinen Brüdern die Dreiheit der Traumgötter bildet. Demnach erscheint Ikelos den Träumenden in Gestalt wilder Tiere.

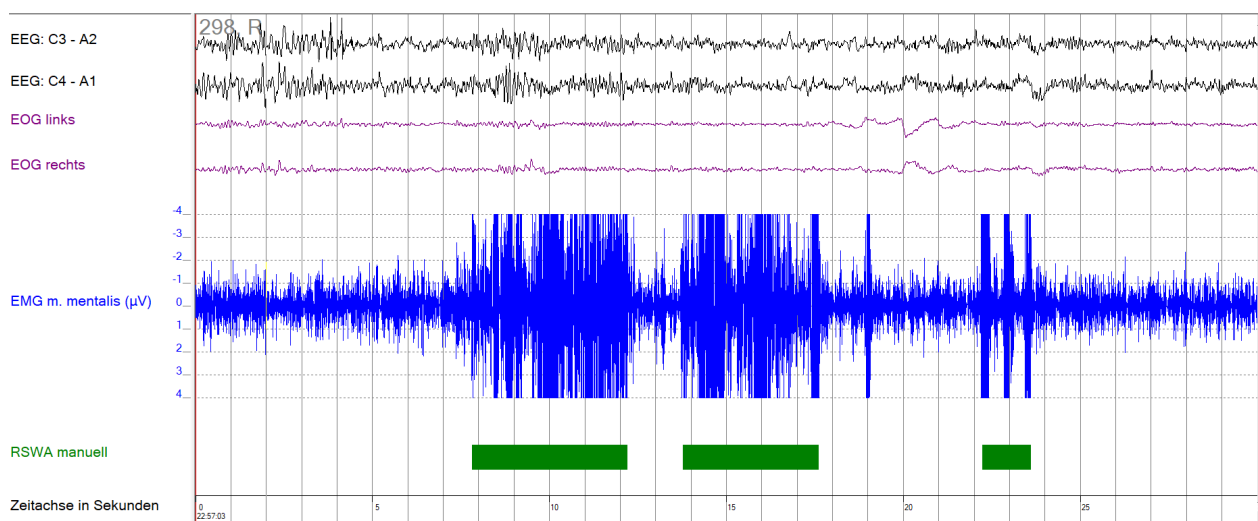


Abbildung 1. Manuelle RSWA Bestimmung (grün) des Kinn-EMG Signals (blau) in einer 30-Sekunden REM-Epoche.

Ikelos stellt eine Vereinfachung und Weiterentwicklung der Montreal-Methode [60] dar. Aus Praktikabilitäts- und Effizienzgründen wurde die Einteilung in phasische und tonische Muskelaktivitäten verlassen. Die neue Definition von erhöhter Muskelaktivität schließt sowohl phasische, als auch tonische Aktivitäten in einem Wert mit ein. Demnach erfolgt die visuelle Beurteilung des Muskeltonus jeweils innerhalb von 30-Sekunden REM-Epochen mit einer Auflösung von einer Sekunde. Eine Aufhebung der Atonie im REM-Schlaf wurde definiert als eine Aktivität im Kinn-EMG, welche den EMG Grundtonus um das 4-fache übersteigt. Damit ein solcher Bereich als Aktivität gewertet werden kann, muss dieser mindestens eine Sekunde andauern. Beendet wird die Muskelaktivität entweder durch einen Abfall der Amplitude unter den Schwellenwert für mehr als eine Sekunde oder durch das Ende des REM-Schlafs. Innerhalb eines Aktivitätsbereichs ist eine Unterbrechung von bis zu einer Sekunde zulässig. Die Festlegung des EMG Grundtonus wird für jede REM-Episode separat vorgenommen. Hierzu erfolgt eine visuelle Betrachtung derjenigen REM-Epoche, welche in der jeweiligen REM-Episode die kleinste EMG Aktivität aufweist. Aus der gesamten Zeit im REM-Schlaf und der Summe der Dauer aller Aktivitäten ergibt sich der RSWA Prozentsatz.

Exemplarisch sei in Abbildung 1 eine RSWA Auswertung in einer 30-Sekunden REM-Epoche dargestellt. Der EMG Grundtonus der dazugehörigen REM-Episode betrug  $1 \mu\text{V}$ . Daraus ergibt sich ein Aktivitätsschwellenwert für diese REM-Epoche von  $4 \mu\text{V}$ . Es ist zu erkennen, dass dieser Schwellenwert dreimal (grüne Balken) für mehr als 1 Sekunde überschritten wird. Zwischen dem Ende der ersten Muskelaktivität und dem Beginn der zweiten Muskelaktivität liegt ein Zeitraum von mehr als 1 Sekunde, weshalb dieser Bereich gemäß der Definition nicht als Aktivität gewertet wird.

## 3.4 Algorithmus

In dieser Arbeit soll Ikelos nicht nur manuell validiert werden, es soll auch eine Automatisierung der Muskeltonusauswertung auf Basis dieser Methode geschehen. Für die automatische Muskeltonusauswertung wurde ein Algorithmus von Alexandra Papakonstantinou (Wissenschaftlerin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin) programmiert [87]. Hierzu wurden die Softwareprogramme MATLAB (MATLAB version 9.2.0. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2016) und EEGLAB verwendet. Im Folgenden werden die Grundzüge der Arbeitsweise des Algorithmus kurz vorgestellt. Es können drei Hauptarbeitsschritte unterschieden werden: Die Vorbereitung der Daten, die Bestimmung des EMG Grundtonus und die eigentliche RSWA Bestimmung.

### 3.4.1 Vorbereitung der Daten

Die Rohdaten werden zunächst mithilfe eines Konverters, welcher von Rembrandt zur Verfügung gestellt wird, in das Standardformat European Data Format (EDF) [88] umgewandelt. Der Algorithmus benötigt neben der polysomnografischen Aufzeichnung noch Informationen über die Schlafstadien und Schlafzyklen. Die Schlafstadien werden in Form einer Textdatei importiert, welche alle Schlafstadien der jeweiligen Epochen enthält. Es ist demnach erforderlich, dass die entsprechende Nacht bereits bezüglich der Schlafstadien ausgewertet ist. Der Algorithmus kann daher als semiautomatisch bezeichnet werden. Die Zuordnung der Schlafzyklen erfolgt automatisch in Rembrandt. Hierzu wurde ein weiterer Algorithmus in Visual Basic von Alexandra Papakonstantinou programmiert. Die Schlafzyklen wurden, nach Feinberg und Floyd [89], folgendermaßen definiert: Die erste REM-Episode muss mindestens 30-Sekunden lang andauern. Alle weiteren REM-Episoden müssen mindestens eine Länge von 5 Minuten aufweisen. Sofern eine REM-Episode nach über 5 Minuten für mindestens 15 Minuten unterbrochen wird, so wird nur der Abschnitt vor der Unterbrechung in den Zyklus miteingeschlossen. Eine NREM-Episode muss mindestens 15 Minuten lang andauern. Falls eine NREM-Episode länger als 15 Minuten andauert, diese jedoch für mehr als 15 Minuten unterbrochen wird, wird diese Episode nicht in den Zyklus eingeschlossen. Eine NREM-Episode, welche länger als 120 Minuten andauert, wird in dem jeweiligen Zyklus mit einem zusätzlichen Hinweis vermerkt.

Um weitere Einstreuungen durch Artefakte zu verhindern, wird jeder EMG Messpunkt  $\geq 500 \mu\text{V}$  auf null gesetzt, da dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht physiologischen Ursprungs ist. Aus der Anzahl der Messpunkte  $\geq 500 \mu\text{V}$  im Verhältnis zu allen Messpunkten ergibt sich ein Qualitätsfaktor, welcher als Gütekriterium der Aufzeichnung dient.

Das EMG Signal wird anschließend mittels eines Butterworth Bandpass-Filters (Ordnung  $n = 16$ ) auf den Frequenzbereich 30-70 Hz gefiltert. In Rembrandt liegt keine Information über die Art des Bandpass-Filters vor. Der gewählte Butterworth Bandpass-Filter bildet den von Rembrandt verwendeten Filter am geeignetsten ab, sodass das EMG Signal in Rembrandt und in MATLAB bestmöglich übereinstimmen. Ein häufiges Problem stellt die Überlagerung des EMG Signals durch EKG Artefakte dar. Zur Korrektur dieser Überlagerung wird das EMG Signal mit dem EKG Signal jeder REM-Epoche korreliert. Zeigt das EMG Signal eine hohe Übereinstimmung mit dem EKG Signal, so kann von einer Überlagerung ausgegangen werden. Mittels eines für jede REM-Epoche individuell ermittelten Korrekturfaktors wird versucht, die Überlagerung auszugleichen.

### 3.4.2 Bestimmung des EMG Grundtonus

Im folgenden Schritt der Rektifikation wird das wechselhaft positive und negative EMG Signal mittels der Betragsfunktion  $|x| = \sqrt{x^2}$  in ein ausschließlich positives Signal umgewandelt. Dies ist nötig, da das EMG Signal um Null fluktuiert und der Mittelwert dementsprechend ebenfalls null ergeben würde.

Da der Schwellenwert von dem EMG Grundtonus abhängig ist, ist vor der eigentlichen RSWA Bestimmung eine Bestimmung des EMG Grundtonus nötig. Hierzu wird jede REM-Episode in 3-Sekunden Miniepochen eingeteilt. Diejenige 3-Sekunden Miniepoche mit der niedrigsten Standardabweichung im EMG Signal dient als Grundlage für die Bestimmung des EMG Grundtonus. Dies geschieht für jede REM-Episode separat. Die Summe aus dem Mittelwert und der Standardabweichung der ermittelten 3-Sekunden Miniepoche ergibt den EMG Grundtonus für die jeweilige REM-Episode. Falls der EMG Grundtonus  $> 5 \mu\text{V}$  liegt, so wird die gesamte REM-Episode als artifiziell betrachtet und somit nicht für die RSWA Auswertung berücksichtigt. Für den Untersucher sichtbar wird ein Vorsichtshinweis zur RSWA Auswertung mit ausgegeben.

### 3.4.3 RSWA Bestimmung

Zur RSWA Auswertung im REM-Schlaf bedient sich der Algorithmus derselben Kriterien, welche bereits in der manuellen Muskeltonusauswertung beschrieben wurden (Aktivität: 4-facher EMG Grundtonus; Mindestdauer: 1 Sekunde; erlaubte Unterbrechung:  $< 1$  Sekunde). Um einen Bereich als Aktivitätsbeginn zu werten, müssen zwei Messpunkte sowohl im positiven als auch im negativen Bereich den festgelegten Schwellenwert erreichen. Die beiden Messpunkte dürfen maximal in einem zeitlichen Abstand von zehn Messpunkten voneinander entfernt liegen. Dies entspricht bei einer Abtastfrequenz von 256 Hz 0,04 Sekunden.

Der RSWA Prozentsatz ergibt sich analog zur manuellen Muskelauswertung wie folgt:

$$\text{RSWA} = \frac{\text{Zeit}_{\text{RSWA}}}{\text{Zeit}_{\text{REM gesamt}}}$$

## 3.5 Statistik

Für die Planung und Durchführung der statistischen Auswertungen erfolgte eine statistische Beratung am Institut für Biometrie und klinischer Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Abbildungen und statistischen Tests dieser Arbeit wurden in Microsoft Excel für Mac (2016) der Firma Microsoft und SPSS Statistics Version 24 (2016) der Firma IBM<sup>®</sup> durchgeführt. Die Streudiagramme, welche Korrelationen visualisieren, wurden mit der Software Tableau<sup>®</sup> (2019) erstellt.

Polysomnografische, klinische und demografische Daten der Gruppen wurden mittels Mittelwerten, Häufigkeiten und Standardabweichungen beschrieben. Eine Testung auf Normalverteilung wurde vor jeder weiteren statistischen Testung durchgeführt. Hierzu wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Das Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothese wurde bei  $p \leq 0,05$  festgesetzt.

Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die polysomnografischen Daten wurden durch den Kruskal-Wallis-Test festgestellt (nicht-parametrischer Test für mehr als 2 unabhängige Stichproben). Alter und Body-Mass-Index zeigten im Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung, sodass Unterschiede mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA = engl.: analysis of variance) geprüft werden konnten. Die Geschlechterverteilung, Medikation und Begleiterkrankungen in den Gruppen wurden mit Kreuztabellen dargestellt und mit einem Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede getestet.

Zur Überprüfung der Inter-rater Reliabilität der manuellen RSWA Auswertung wurden die verblindeten Ergebnisse der zwei Auswerter miteinander verglichen. Die Korrelation der Ergebnisse beider Auswertungen wurde mittels Pearson Korrelationskoeffizient angegeben. Zur Validierung der automatischen Auswertung wurde ebenfalls eine Inter-rater Reliabilitätstestung durchgeführt. Die zu vergleichenden Auswerter waren in dem Fall der Algorithmus und der manuelle Goldstandard. Da die RSWA Werte innerhalb der Gruppen im Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung aufwiesen, wurde die Korrelation nicht-parametrisch mittels Spearman Rang Korrelation angegeben.

Der Einfluss von unterschiedlichen klinischen Charakteristika der RBD Patienten auf den RSWA Wert wurde mittels multipler linearer Regression getestet.

Der Post-hoc-Tukey-Test wurde angewendet, um Gruppenunterschiede in den automatischen RSWA Werten festzustellen. Um scheinbar signifikante Ergebnisse durch die dreifache Testung zu vermeiden, wurde das Signifikanzniveau entsprechend der Bonferroni-Korrektur auf 1,67 % herabgesetzt. Die Visualisierung der Gruppenunterschiede in Bezug auf die RSWA Werte wurde durch Boxplots dargestellt. Die Box repräsentiert den Interquartilsbereich (IQR) zwischen der 25. und 75. Perzentile. Der Median ist als schwarzer Balken innerhalb der Box hervorgehoben. Die Zäune markieren denjenigen Maximal- bzw. Minimalpunkt, welcher noch innerhalb des Bereichs 1,5 IQR oberhalb bzw. unterhalb der Boxgrenzen liegt. Ausreißer ( $1,5 \text{ IQR} - 3 \text{ IQR}$ ) und Extremwerte ( $> 3 \text{ IQR}$ ) werden gesondert mit einem Kreis bzw. Sternchen markiert.

Diese Arbeit hat außerdem den Anspruch der Frage nachzugehen, inwieweit die RSWA Auswertung mit der Ikelos Methode in der Lage ist, RBD Patienten zuverlässig zu diagnostizieren. Eine große Stärke des Studiendesigns ist an dieser Stelle, dass alle 60 Auswertungen bereits als „krank“ (RBD) oder „nicht krank“ (kein RBD) klassifiziert wurden. Daher wurde zur Bewertung des Verfahrens eine Grenzwertungsoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic [ROC] Kurve) herangezogen. Die ROC Kurve beschreibt den Verlauf der Sensitivität in Abhängigkeit von der Spezifität. Ein optimales Testverfahren mit 100 % Sensitivität und Spezifität stellt sich in der ROC Kurve entsprechend in der linken oberen Ecke dar. Als Orientierung dient eine Ursprungsgerade, welche den Verlauf eines komplett zufälligen Tests repräsentiert. Als Gütekriterium für das Testverfahren wurde die Fläche unter der ROC Kurve verwendet (AUC, area under the curve). Die AUC gibt die Wahrscheinlichkeit wieder, dass zwei zufällig gewählte Individuen (ein Kranker und ein Gesunder) richtig zugeordnet werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Festlegung eines Cut-off Wertes (Schwellenwert), ab dem die Diagnose RBD gestellt werden kann. Anhand der Koordinaten der ROC Kurve können beliebigen hypothetischen Cut-off Werten die jeweilige Sensitivität und Spezifität zugeordnet werden. Grafisch kann der Cut-off Wert mit der größten Sensitivität und Spezifität als Punkt auf der ROC Kurve ermittelt werden, welcher am weitesten von der Ursprungsgeraden entfernt liegt. An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass dies nicht zwangsläufig der zu wählende Cut-off Wert ist. Für diese Entscheidung müssen zusätzlich unter anderem Prävalenz, Schwere der Erkrankung, Therapiemöglichkeiten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der Therapie berücksichtigt werden.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Demografische und klinische Gruppenbeschreibung

Insgesamt 60 polysomnografische Aufzeichnungen von jeweils 20 RBD Patienten, PLMS Patienten und Kontrollprobanden wurden manuell und automatisch RSWA ausgewertet. Jede der drei Gruppen besteht aus 11 Männern und 9 Frauen. Deskriptive Statistiken hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Dauer der RBD Erkrankung innerhalb der Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Altersstruktur und des BMI festgestellt werden. In der Kontrollgruppe lag keine Information über den BMI vor.

Tabelle 2

*Deskriptive Statistik von Alter, BMI und RBD Dauer innerhalb der Gruppen*

		RBD	PLMS	Kontrollprobanden	<i>p</i> -Wert
Alter (Jahre)	Mittelwert	66,8	65,0	66,9	,668
	<i>STD</i>	6,4	8,5	6,7	
	Minimum	53,0	47,0	53,0	
	Maximum	75,0	76,0	77,0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert	27,2	25,2		,087
	<i>STD</i>	4,1	3,0		
	Minimum	22,0	21,0		
	Maximum	39,0	32,0		
RBD Dauer (Jahre)	Mittelwert	5,11			
	<i>STD</i>	4,07			
	Minimum	,25			
	Maximum	15,00			

*STD*, Standardabweichung; BMI, Body-Mass-Index.

In der Gruppe der RBD Patienten lagen zwischen dem Auftreten erster Symptome und der diagnosesichernden polysomnografischen Aufzeichnung im Mittel 5,11 Jahre. Eine RBD Patientin stellte sich bereits ein Vierteljahr nach dem erstmaligen Auftreten von Symptomen in unserer Klinik vor, wohingegen der längste Zeitraum 15 Jahre bis zur Diagnosesicherung betrug.

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten von Begleiterkrankungen und Medikamenten zum Zeitpunkt der Aufzeichnung, welche potenziell Auswirkungen auf den Schlaf bzw. den Muskeltonus im Besonderen haben könnten. Da es diesbezüglich keine Informationen für die Kontrollprobanden gab, ist an dieser Stelle lediglich ein Vergleich von RBD Patienten und PLMS Patienten



vorgenommen worden.

Tabelle 3

*Häufigkeitsdarstellung der Nebendiagnosen und der Medikation innerhalb der RBD- und PLMS-Gruppe*

		RBD	PLMS	<i>p</i> -Wert
Nebendiagnosen	PLMS	7	20	< 0,001*
	Depression	4	7	,29
	OSAS	2	1	,55
	Hypothyreose	2	3	,63
Medikation	Betablocker	4	8	,17
	Melatonin	2	5	,21
	Antidepressiva	3	3	1,00

OSAS, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; PLMS, periodic limb movement disorder.

\*. *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05.

Sieben RBD Patienten leiden zusätzlich an einem Syndrom periodischer Beinbewegungen. Dies ist jedoch signifikant weniger im Vergleich zu den 20 PLMS Patienten. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich aller weiteren untersuchten Begleiterkrankungen und Medikamente zwischen den Gruppen festgestellt werden. Zwei RBD Patienten zeigen Zeichen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS), welches jedoch von dem behandelnden Arzt eher als Folge anstatt Ursache der Schlafproblematik bzw. als nicht relevant eingeschätzt wurde. In der Gruppe der PLMS Patienten berichtet ein Patient über ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Da der festgelegte Apnoe-Hypopnoe Index jedoch nicht überschritten wurde, wurde keiner dieser Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Zwei RBD Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufzeichnung den  $\beta_1$ -Adrenorezeptorblocker (Betablocker) Metoprolol und zwei weitere RBD Patienten Bisoprolol ein. Von den acht PLMS Patienten, welche  $\beta_1$ -Adrenorezeptorblocker einnahmen, war die Verteilung wie folgt: Metoprolol in vier Fällen, Nebivolol in drei Fällen und Bisoprolol in einem Fall. Zwei RBD Patienten nahmen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Escitalopram und Citalopram) ein und ein RBD Patient ein trizyklisches Antidepressivum (Opipramol). Drei PLMS Patienten nahmen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Paroxetin in zwei Fällen und Citalopram) ein. Ein PLMS Patient nahm zur Behandlung einer depressiven Episode das atypische Neuroleptikum Quetiapin ein.

Tabelle 4

*Polysomnografische Charakteristika der RBD-, PLMS-, und Kontrollgruppe*

	RBD		PLMS		Kontrollprobanden		<i>p</i> -Wert
	Mittelwert	<i>STD</i>	Mittelwert	<i>STD</i>	Mittelwert	<i>STD</i>	
Schlafeffizienz <sup>a</sup> (TST/TIB)	76,7	9,2	76,5	10,4	82,0	9,8	,125
Schlafeffizienz <sup>a</sup> (TST/SPT)	84,6	9,1	84,1	7,4	84,9	9,0	,777
Schlaflatenz <sup>b</sup>	29,5	23,0	30,7	27,2	14,0	7,0	,007*
REM-Latenz <sup>b</sup>	77,4	38,1	90,9	67,0	66,8	29,0	,643
Sauerstoffsättigung <sup>a</sup>	94,0	2,0	94,2	1,4	88,5	13,3	,987
Apnoe-Hypopnoe-Index	6,0	6,0	5,2	4,0			,957
PLM-Index	20,5	26,2	55,9	28,3			< ,001*
TIB <sup>b</sup>	556,4	62,6	529,0	67,9	473,4	33,7	< ,001*
SPT <sup>b</sup>	501,0	73,7	468,7	74,8	454,6	38,2	,092
TST <sup>b</sup>	425,5	69,7	394,1	73,7	386,5	54,0	,250
Schlafstadien (TST)							
N1 <sup>a</sup>	17,3	5,4	23,0	10,9	15,2	6,6	,037*
N2 <sup>a</sup>	46,7	10,8	42,4	10,8	51,6	9,8	,055
N3 <sup>a</sup>	15,8	12,8	16,3	7,8	15,6	9,7	,702
REM <sup>a</sup>	20,0	5,4	18,2	4,7	17,6	4,3	,302

*STD*, Standardabweichung; TST, total sleep time (Gesamtschlafzeit); TIB, time in bed (Zeit im Bett), SPT, sleep period time (Dauer der Schlafperioden); PLM-Index, periodic limb movement index (Index der periodischen Beinbewegungen); N1, Schlafstadium 1; N2, Schlafstadium 2; N3, Schlafstadium 3; REM, rapid eye movement Schlafstadium.

\*. *p*-Wert des Kruskal-Wallis-Test unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05.

a. Angaben in Prozent.

b. Angaben in Minuten.

Tabelle 4 beschreibt alle üblichen polysomnografischen Charakteristika zwischen den Gruppen hinsichtlich Mittelwerten und Standardabweichungen. Es liegen keine Daten bezüglich Apnoe-Hypopnoe-Index und PLM-Index in der Kontrollgruppe vor. Der PLM-Index in der PLMS Gruppe ist signifikant höher als in der RBD Gruppe. Mit einer durchschnittlichen Schlaflatenz von 14 Minuten in der Kontrollgruppe, ist diese signifikant geringer als die durchschnittlichen Schlaflatenzen in der RBD Gruppe (29,5 Minuten) und PLMS Gruppe (30,7 Minuten). Es zeigt sich außerdem, dass die Kontrollprobanden eine signifikant geringere Zeit im Bett verbringen. Im Hinblick auf die Schlafstadien konnte ein signifikant höherer prozentualer Anteil des Schlafstadium 1 in der PLMS Gruppe gezeigt werden. Alle weiteren polysomnografischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

## 4.2 Inter-rater Reliabilität der manuellen RSWA Auswertung

Zur Darstellung der Inter-rater Reliabilität wurden die manuell ausgewerteten RSWA Werte zweier Auswerter miteinander korreliert. Abbildung 2 zeigt das Streudiagramm der entsprechenden verblindet ausgewerteten RBD Patienten (insgesamt 1119 REM-Epochen). Zur besseren Veranschaulichung dient eine lineare Regressionsgerade. Es ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,99784$ , welches einen beinahe perfekten linearen Zusammenhang beschreibt. Daraus folgt ein Pearson Korrelationskoeffizient von  $r = 0,999$ ,  $p < 0,01$ . Manuell gemessene RSWA Werte sind somit weitestgehend unabhängig vom Untersucher und in dieser Hinsicht in höchstem Maße reliabel.

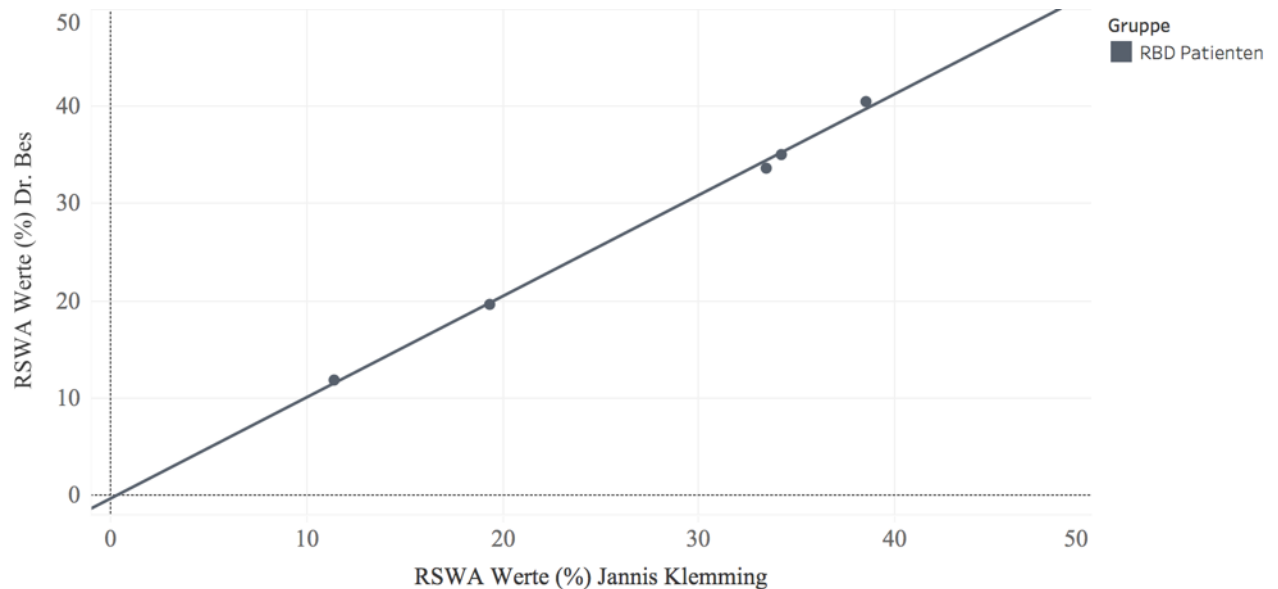


Abbildung 2. Streudiagramm fünf manueller RSWA Auswertungen von Dr. Bes und Jannis Klemming.

## 4.3 Validierung des Algorithmus

Zur Validierung des Algorithmus werden die Ergebnisse des momentanen Goldstandards, der manuellen RSWA Auswertung, mit den Ergebnissen der automatischen Auswertung verglichen. Alle 60 Aufzeichnungen wurden mit derselben Methode sowohl manuell, als auch automatisch ausgewertet. In Abschnitt 4.2 konnte bereits eine hervorragende Inter-rater Reliabilität zweier Untersucher unterschiedlichen Ausbildungsstandes gezeigt werden. Im Folgenden erfolgt die Validierung grundsätzlich auf gleiche Weise. Es wird untersucht, wie verlässlich die Automatisierung der Ikelos Methode gegenüber der manuellen Anwendung ist. In Abbildung 3 sind die manuellen und automatischen RSWA Werte aller Gruppen miteinander korreliert. Eine detaillierte Korrelation von manueller und automatischer Auswertung für die einzelnen Gruppen ist in Abbildung 4 für die RBD Patienten, in Abbildung 5 für die PLMS Patienten und in Abbildung 6 für die Kontrollprobanden dargestellt.

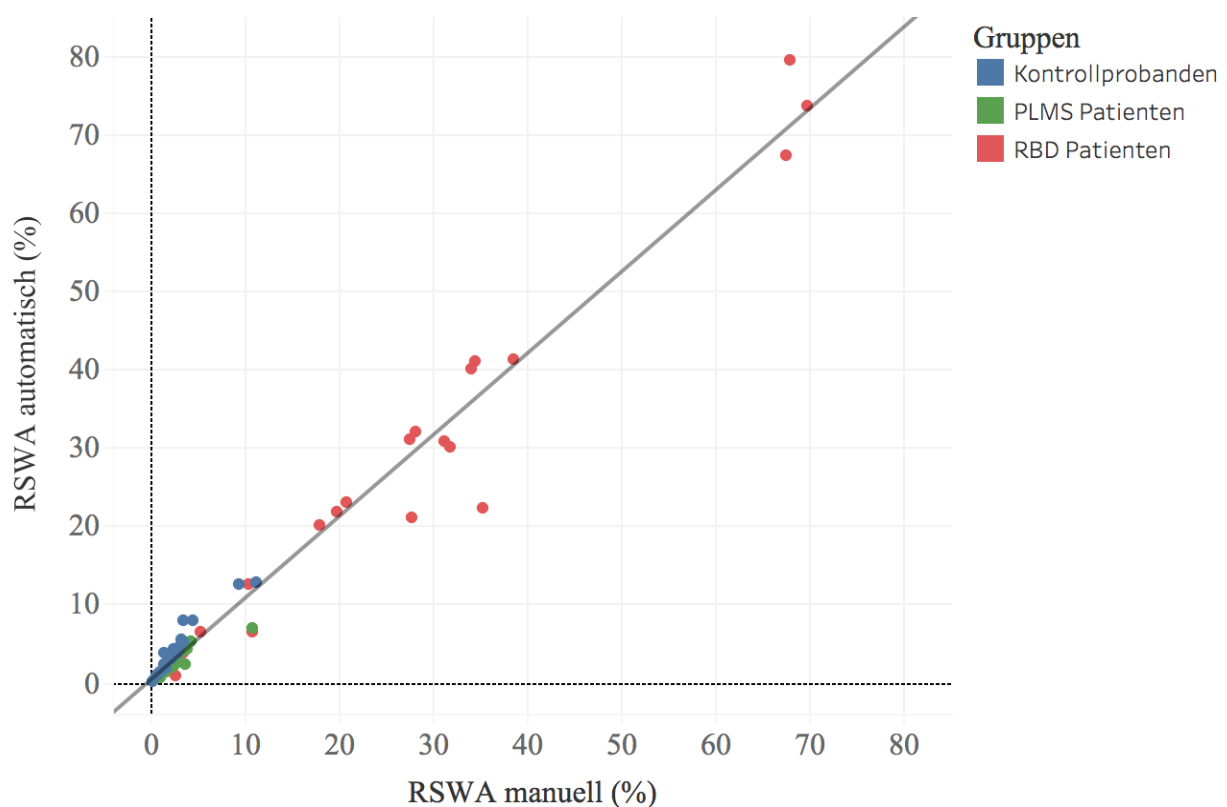


Abbildung 3. Streudiagramm der manuellen und automatischen RSWA Auswertungen aller Gruppen.

Die automatische RSWA Auswertung korreliert stark mit den Ergebnissen aus der manuellen RSWA Auswertung (Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,97$ ). Es ergibt sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von  $r_s = 0,949$ ,  $p < 0,01$  für alle Gruppen. Betrachtet man die Korrelationen innerhalb der einzelnen Gruppen, so lässt sich feststellen, dass der Algorithmus

in der Lage ist, die manuellen RSWA Werte nicht nur für RBD Patienten, sondern ebenfalls für PLMS Patienten und Kontrollprobanden gut abzubilden. Die Spearman Rang Korrelation zeigte ebenfalls eine starke Korrelation der manuellen und automatischen Auswertungen innerhalb der Gruppen: RBD Patienten,  $r_s = 0,923$ ,  $p < 0,01$ ; PLMS Patienten,  $r_s = 0,953$ ,  $p < 0,01$ ; Kontrollprobanden,  $r_s = 0,947$ ,  $p < 0,01$ .

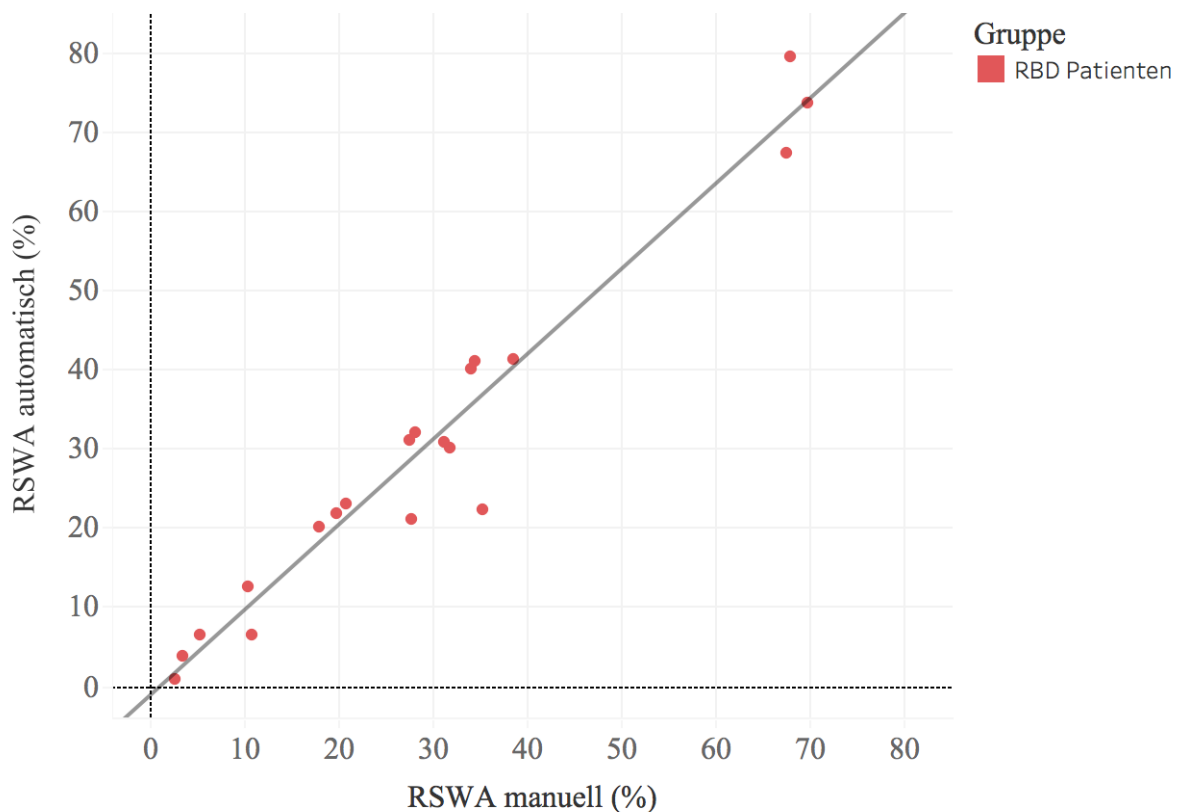


Abbildung 4. Streudiagramm der manuellen und automatischen RSWA Auswertungen der RBD Patienten.

Interessanterweise findet sich die stärkste Korrelation zwischen manueller und automatischer RSWA Auswertung in der PLMS Gruppe. Es ist also davon auszugehen, dass der Algorithmus eventuelle Folgen der periodischen Beinbewegungen nicht fälschlicherweise als RSWA im Kinn-EMG bewertet. Mit Blick auf die Steigung der Regressionsgeraden der RBD Patienten ( $\beta = 1,08$ ) und Kontrollprobanden ( $\beta = 1,24$ ) lässt sich feststellen, dass der Algorithmus die RSWA Werte im Gegensatz zu der manuellen Auswertung im Durchschnitt überschätzt. Die RSWA Werte der PLMS Patienten werden hingegen unterschätzt ( $\beta = 0,70$ ). Die Regressionsgerade der PLMS Patienten ist jedoch maßgeblich durch einen Ausreißer (manuell 10,8 %, automatisch 7,2 %) beeinflusst (siehe Abbildung 5). Bei einer Nichtberücksichtigung dieses Ausreißers würde sich eine Steigung von  $\beta = 1,15$  für die Regressionsgerade ergeben.

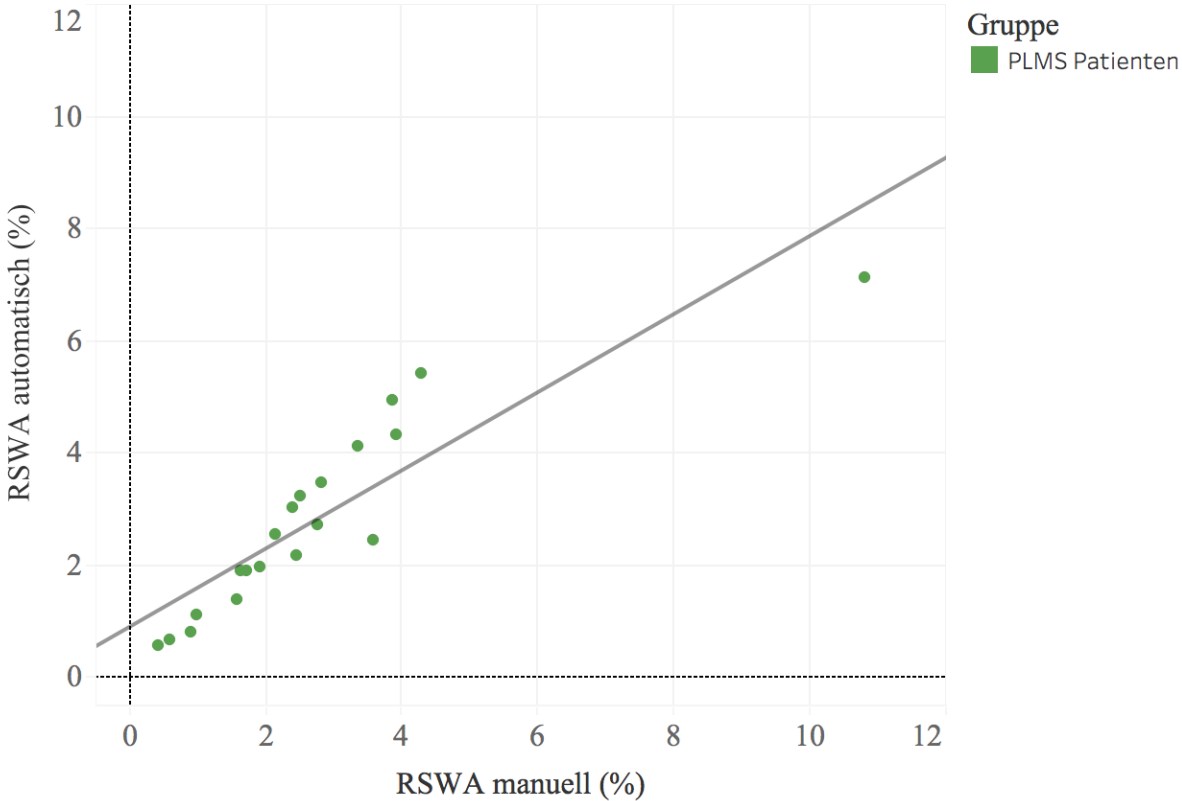


Abbildung 5. Streudiagramm der manuellen und automatischen RSWA Auswertungen der PLMS Patienten.

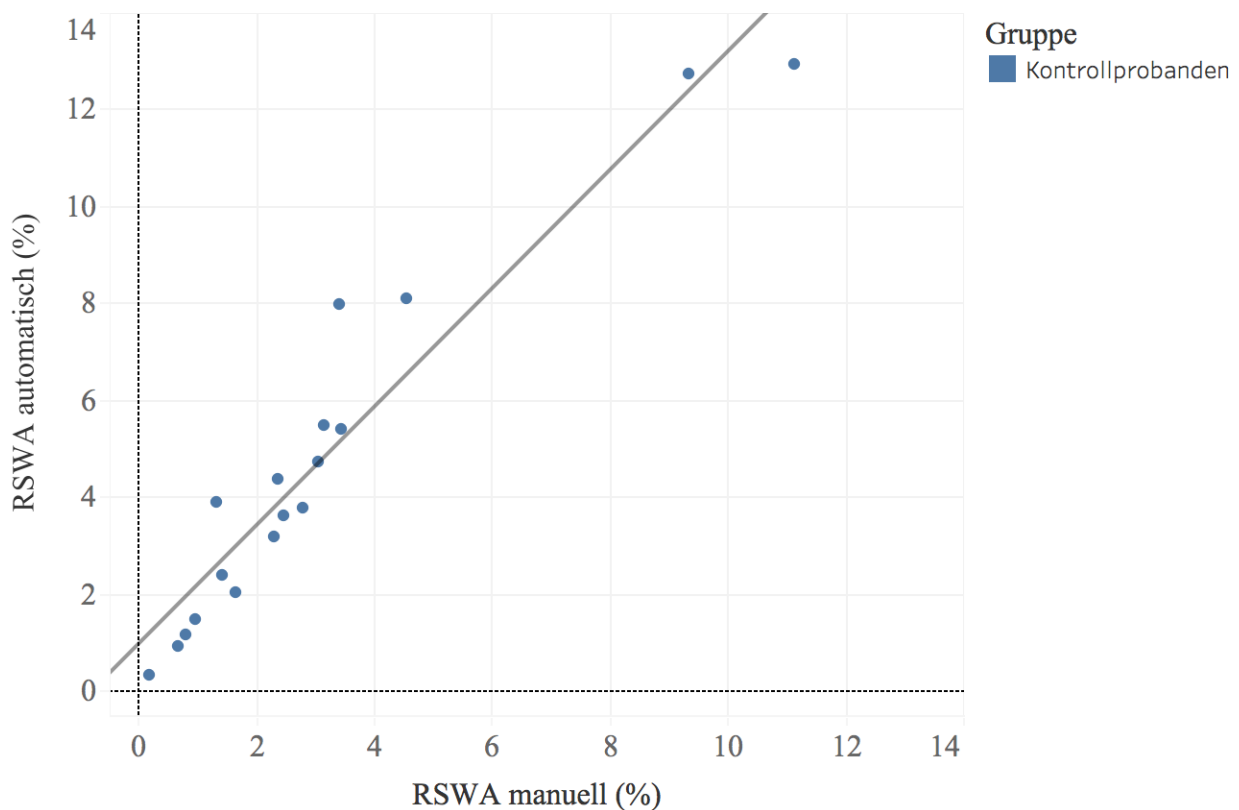


Abbildung 6. Streudiagramm der manuellen und automatischen RSWA Auswertungen der Kontrollprobanden.

## 4.4 RSWA Analyse innerhalb der Gruppen

Aufgrund der starken Korrelation zwischen manueller und automatischer RSWA Auswertung, wird im Folgenden ausschließlich die automatische Auswertung genutzt, um die drei Gruppen zu vergleichen. Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Maxima und Minima der drei Gruppen in Hinblick auf die ermittelten automatischen RSWA Werte.

Tabelle 5

*Deskriptive Statistiken der automatischen RSWA Werte innerhalb der Gruppen*

	Mittelwert	Median	STD	Maximum	Minimum
RBD	30,4 %	26,7 %	22,2 %	79,6 %	0,96 %
PLMS	2,8 %	2,5 %	1,7 %	7,2 %	0,57 %
Kontrollprobanden	4,8 %	3,9 %	3,6 %	12,9 %	0,37 %

STD, Standardabweichung.

In Abbildung 7 ist der RSWA Wertebereich für die verschiedenen Gruppen in Form von Boxplots gegenübergestellt. Zunächst lässt sich festhalten, dass es keine Überschneidungen im Interquartilsbereich zwischen RBD Patienten und PLMS Patienten oder Kontrollprobanden gibt. Die RSWA Werte der RBD Patienten weisen eine große Spannweite auf. Die mittleren 50 % der RSWA Werte der RBD Patienten liegen zwischen 14,5 % und 40,8 % (Mittelwert bei 30,4 %). Eine RBD Patientin erreicht einen RSWA Wert von 79,6 %. Trotzdem bleibt eine Abgrenzung zu Gesunden oder PLMS Patienten im niedrigen RSWA Bereich schwierig, da nicht alle RBD Patienten hohe RSWA Werte aufweisen. Ein RBD Patient wies in der aufgezeichneten Nacht lediglich einen RSWA Wert von 0,96 % auf. Interessanterweise zeigen die PLMS Patienten (Mittelwert 2,8 %) niedrigere RSWA Werte als die Kontrollprobanden (Mittelwert 4,8 %). Die RSWA Werte der PLMS Patienten bewegen sich lediglich in einem Bereich von 0,57 % bis 7,2 %. Wie bereits in der Literatur beschrieben [69, 70, 72], weisen einige ältere gesunde Probanden erstaunlich hohe RSWA Werte auf. In dieser Studie zeigte ein Kontrollproband einen RSWA Wert von immerhin 12,9 %.

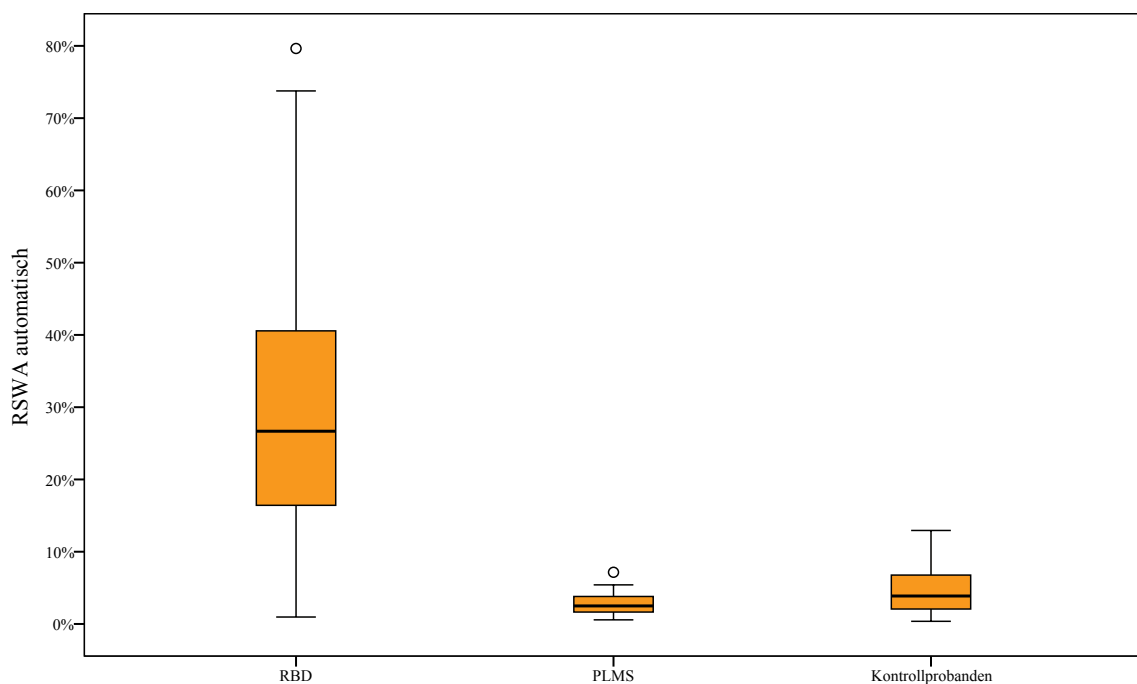


Abbildung 7. Boxplot Diagramm der automatischen RSWA Werte innerhalb der Gruppen.



Im Post-hoc-Tukey-Test zeigt die Gruppe der RBD Patienten signifikant höhere RSWA Werte als die PLMS Patienten und die Kontrollprobanden. Aufgrund der dreifachen Testung wurde das Signifikanzniveau an dieser Stelle mittels Bonferroni-Korrektur auf 1,67 % herabgesetzt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den RSWA Werten der PLMS Patienten und denen der Kontrollprobanden festgestellt werden. Tabelle 6 zeigt die entsprechenden Ergebnisse dieser Testung.

Tabelle 6

*Post-hoc-Tukey-Test auf Unterschiede der automatischen RSWA Werte zwischen RBD Patienten, PLMS Patienten und Kontrollprobanden*

(I) Gruppe	(J) Gruppe	Differenz (I-J)	Standardfehler	p-Wert	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
RBD	PLMS	27,6 %	,041	<,001*	17,6 %	37,5 %
	Kontrollprobanden	25,6 %	,041	<,001*	15,7 %	35,5 %
PLMS	Kontrollprobanden	-2,0 %	,041	,884	-11,9 %	8,0 %

\*.p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,017.

## 4.5 RSWA zur Diagnosefindung: Sensitivität und Spezifität der Methode

Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, mit welcher Sensitivität bzw. Spezifität RBD Patientin mittels Ikelos diagnostiziert werden können. Hierzu wurde sich der Methodik einer ROC Kurve bedient. Abbildung 8 zeigt die entsprechende ROC Kurve für die automatische RSWA Auswertung. Anhand der 20 Test-positiven RBD Patienten und der 40 Test-negativen PLMS Patienten und Kontrollprobanden, bildet die rote ROC Kurve die Sensitivität und Spezifität beim jeweiligen diagnostischen RSWA Cut-off ab. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die ROC Kurve oberhalb der grünen Ursprungsgeraden verläuft. Dementsprechend gibt es einen positiven Zusammenhang zwischen RSWA und RBD. Je höher der RSWA Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit der Diagnose RBD.

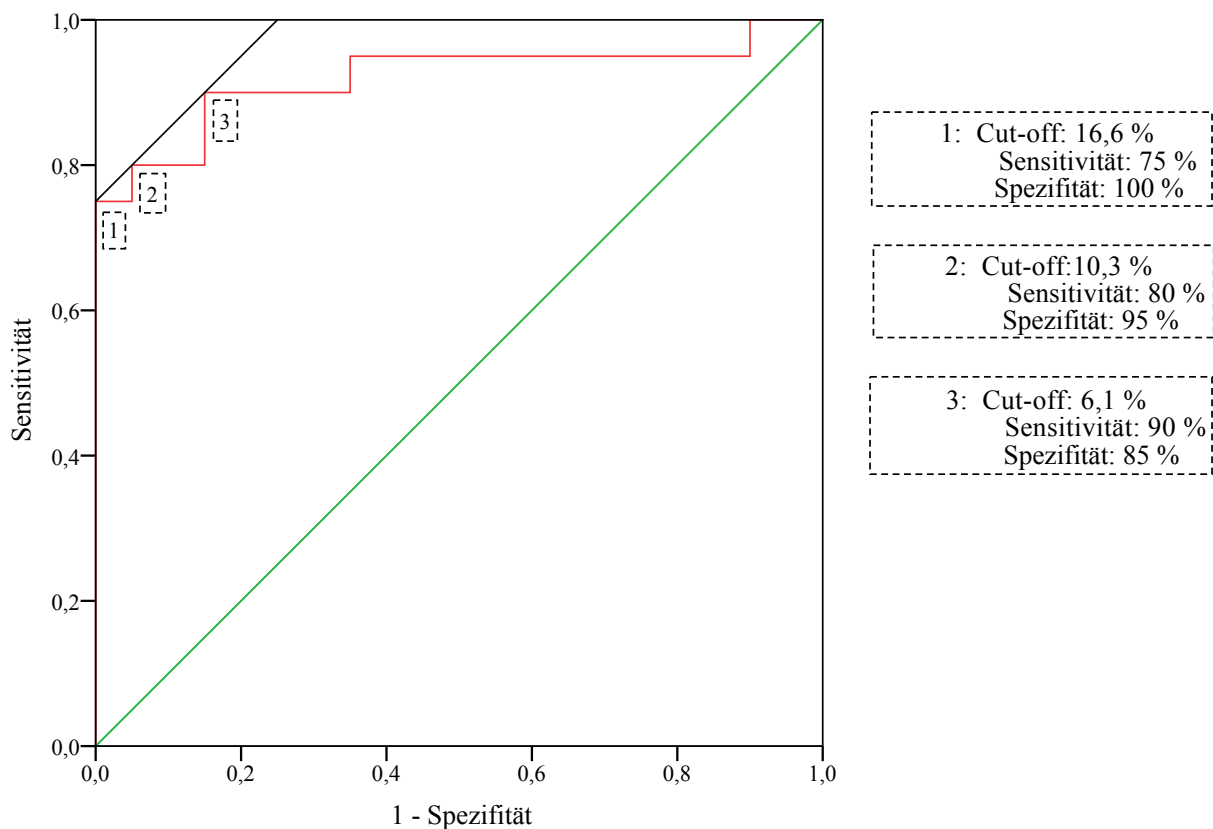


Abbildung 8. ROC Kurve für die automatische RSWA Auswertung zur Diagnose von RBD. Die rote Linie stellt die ROC Kurve dar. Die grüne Ursprungsgerade repräsentiert einen rein zufälligen Diagnostiktest. Zur Ermittlung der optimalen Spezifität und Sensitivität dient eine Parallele (schwarze Linie) zur Ursprungsgeraden. Die Schnittpunkte 1, 2 und 3 der Parallelen mit der ROC Kurve ergeben die Punkte mit der optimalen Sensitivität und Spezifität.

Es können drei Punkte ermittelt werden, welche am nächsten an dem optimalen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % liegen. Der erste Punkt entspricht einem Cut-off Wert von 16,6 % (Sensitivität 75 %, Spezifität 100 %), der zweite Punkt einem Cut-off Wert von 10,3 % (Sensitivität 80 %, Spezifität 95 %) und der dritte einem Cut-off Wert von 6,1 % RSWA (Sensitivität 90 %, Spezifität 85 %).

Würde der diagnostische Cut-off für RBD bei 16,6 % liegen, so würden alle Gesunde (bzw. Test-negative) auch als gesund erkannt (100 % spezifisch) werden. Dabei würden nach wie vor 75 % der RBD Patienten auch als solche erkannt werden (75 % sensitiv). Hat der Test jedoch den Anspruch, alle RBD Patienten richtig zu diagnostizieren, so muss der Cut-off bei 0,9 % festgelegt werden. Dies birgt jedoch ein erhebliches Spezifitätsproblem, da lediglich 10 % der Gesunden in dem Test richtig erkannt werden würden (10 % Spezifität). Dieses diagnostische Dilemma ist in Abbildung 9 verbildlicht. Dargestellt ist ein Streudiagramm der RSWA Werte mit entsprechenden Cut-off Werten für einen 100 % spezifischen (blaue Linie) und 100 % sensitiven (rote Linie) Test.

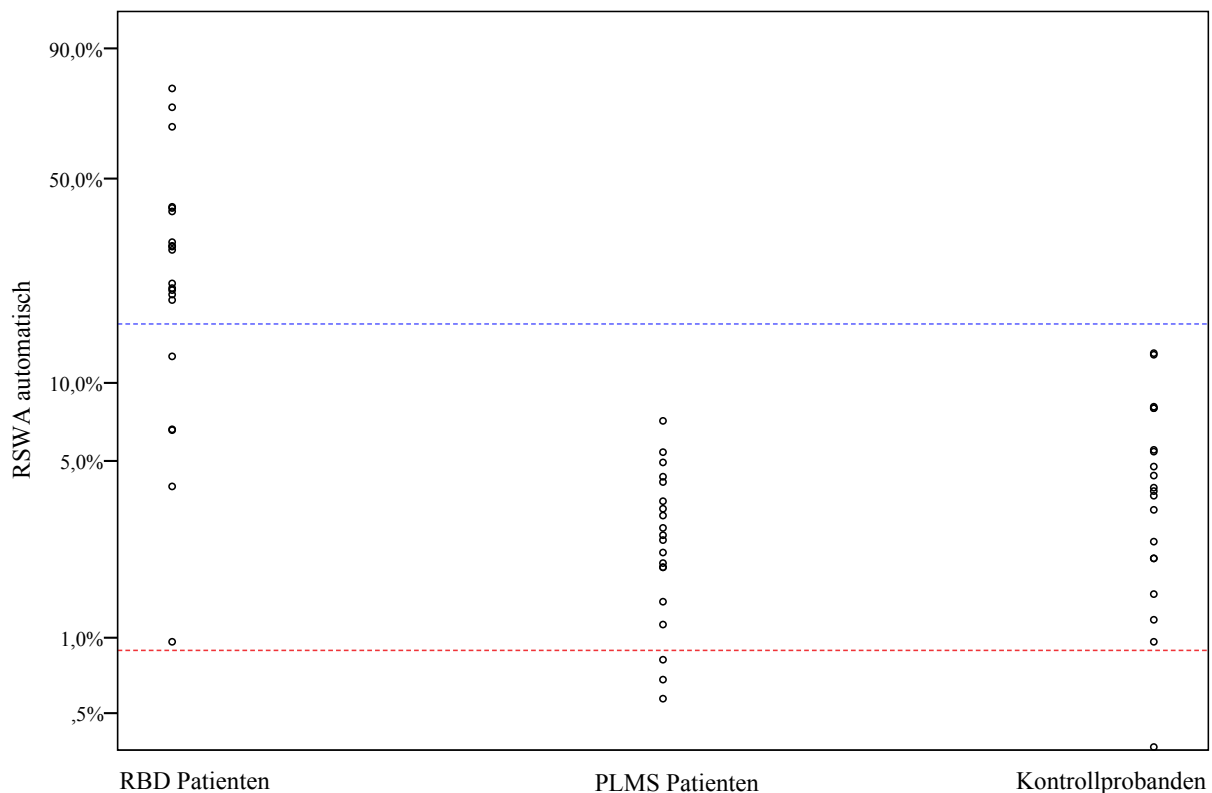


Abbildung 9. Streudiagramm der automatischen RSWA Werte nach Gruppen sortiert. Die blaue Linie entspricht einem Cut-off mit einer Spezifität von 100% und die rote Linie einem Cut-off mit einer Sensitivität von 100%. Die Ordinatenachse zeigt eine komplementäre Log-Log transformierte Skala.

Für die ROC Kurve des Algorithmus ergibt sich eine Fläche unter der Kurve von 0,92,  $p < 0,01$ . Bei einer zufälligen Auswahl eines Gesunden und eines RBD Patienten würde der Algorithmus dementsprechend mit einer Wahrscheinlichkeit von 92 % die richtige Zuordnung treffen.

In Abbildung 10 ist die ROC Kurve für die manuelle RSWA Auswertung dargestellt. Die AUC ist mit 0,96,  $p < 0,01$  sogar größer als die des Algorithmus. Bei einem Cut-off Wert von 4,9 % ergibt sich eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 92,5 %. Eine Spezifität von 100 % würde sich bei einem Cut-off Wert von 14,5 % bei einer Sensitivität von 75 % ergeben. Ähnlich wie bei der automatischen RSWA Analyse kann eine 100 prozentige Sensitivität nur bei einer deutlich schwächeren Spezifität von 57,5 % erreicht werden. Der Cut-off läge in diesem Fall bei 2,6 %.

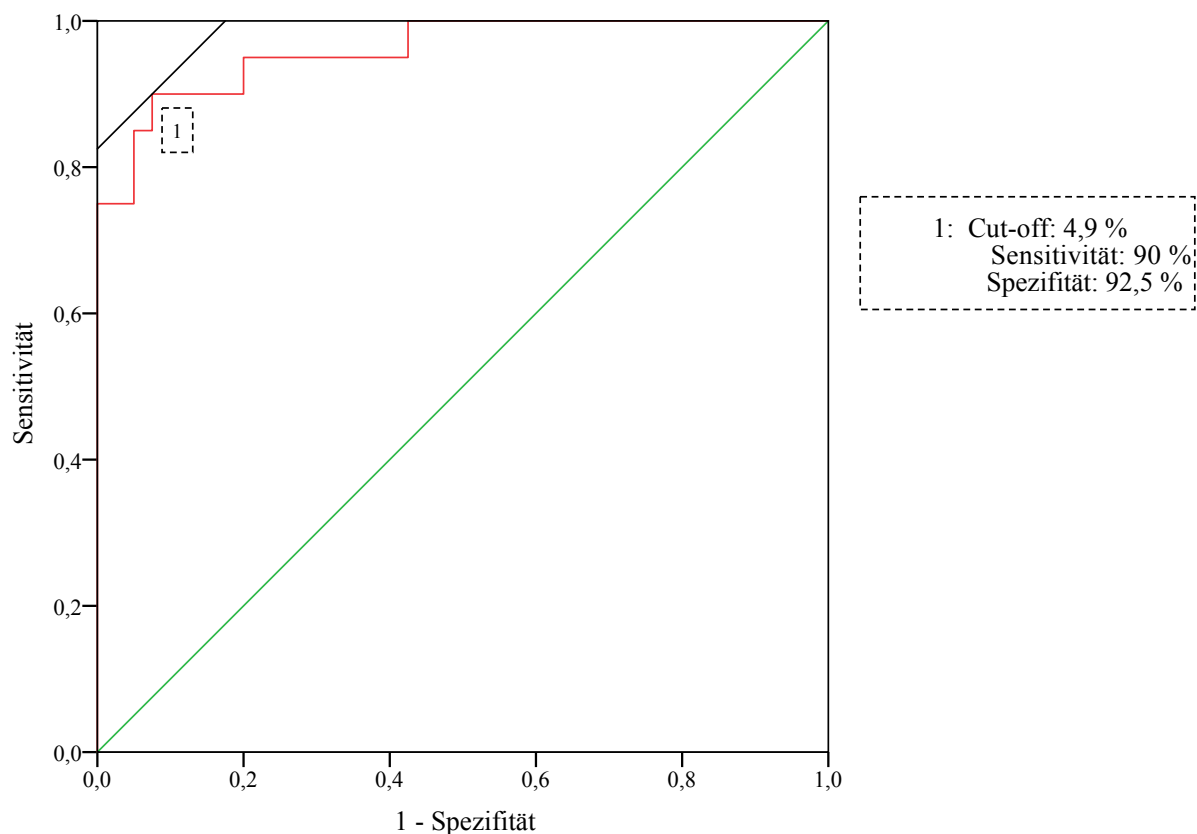


Abbildung 10. ROC Kurve für die manuelle RSWA Auswertung zur Diagnose von RBD. Die rote Linie stellt die ROC Kurve dar. Die grüne Ursprungsgerade repräsentiert einen rein zufälligen Diagnostiktest. Zur Ermittlung der optimalen Spezifität und Sensitivität dient eine Parallele (schwarze Linie) zur Ursprungsgeraden. Der Schnittpunkt 1 der Parallele mit der ROC Kurve ergibt den Punkt mit der optimalen Sensitivität und Spezifität.

## 4.6 Regressionsanalyse der RSWA Werte in der RBD Gruppe

Die Abhängigkeit der automatischen RSWA Werte von den klinischen Parametern der RBD Patienten wurde mittels multipler linearer Regression überprüft. Die Ergebnisse dieser Testung sind in Tabelle 7 dargestellt. Anhand der  $p$ -Werte ist zu erkennen, dass kein untersuchtes klinisches Merkmal der RBD Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der automatischen RSWA Werte hat. Eine Regressionsanalyse der manuellen RSWA Werte mit denselben unabhängigen Variablen konnte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss zeigen.

Tabelle 7

*Multiple lineare Regression klinischer Charakteristika mit den automatischen RSWA Werten der RBD Gruppe*

		Regressionskoeffizient	Standardfehler	t-Test	p-Wert
(Konstante)		-,162	1,214	-,133	,899
Alter		,010	,011	,920	,400
Geschlecht		,085	,220	,385	,716
BMI		-,009	,030	-,293	,781
RBD Dauer		,021	,027	,756	,484
RBD Schweregrad	Frequenz	-,055	,105	-,530	,618
	Ausprägung	,073	,149	,487	,647
	Trauminhalt	-,112	,375	-,298	,778
Medikamente	Melatonin	-,266	,457	-,581	,586
	Betablocker	,073	,350	,209	,843
	Antidepressiva	,416	,483	,861	,429
Begleiterkrankungen	Depression	-,345	,335	-1,028	,351
	PLMS	,013	,242	,054	,959
	OSAS	-,226	,300	-,754	,485
	Hypothyreose	,131	,439	,298	,778

BMI, Body-Mass-Index; PLMS, periodic limb movement disorder; OSAS, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom.

# 5 Diskussion

## 5.1 Zusammenfassung

Die Studie beschäftigte sich mit der Muskeltonusauswertung während des REM-Schlafs von 20 RBD Patienten, 20 PLMS Patienten und 20 gesunden Kontrollprobanden. Zur RSWA Bestimmung in der Kinnmuskulatur wurde eine Methode (Ikelos) verwendet, welche eine zeitsparende und vereinfachte Alternative zu aktuell vorgeschlagenen Methoden darstellt. Die RSWA Bestimmung aller Aufzeichnungen erfolgte sowohl durch eine manuelle RSWA Auswertung, dem bisherigen Goldstandard, als auch durch einen Algorithmus. Durch ROC Kurven konnten Cut-off Werte mit optimalen Sensitivitäten und Spezifitäten für die RBD Diagnose ermittelt werden. Die Flächen unter der ROC Kurve von manueller und automatischer Auswertung konnten als Maß für die diagnostische Genauigkeit miteinander verglichen werden.

Es erfolgte ein Matching nach Alter und Geschlecht zwischen den drei Gruppen. Die verblindete manuelle RSWA Auswertung von 5 RBD Patienten ergab eine exzellente Inter-rater Reliabilität mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,999$  ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse der automatischen Analyse korrelierten in hohem Maße mit denen der manuellen Auswertung ( $r_s = 0,949$ ,  $p < 0,05$ ). Hohe Korrelationen konnten auch in jeder einzelnen Gruppe gefunden werden. Der Algorithmus neigte dazu, die manuellen Werte in geringem Maße zu überschätzen.

Die RSWA Werte der RBD Patienten waren signifikant höher als die der PLMS Patienten und Kontrollprobanden. Die Kontrollprobanden zeigten höhere RSWA Werte als die PLMS Patienten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Einige RBD Patienten wiesen RSWA Werte im „gesunden“ Bereich auf (z.B. 0,96 %) und einige gesunde Kontrollprobanden zeigten eine auffällig hohe Muskelaktivität im REM-Schlaf (z.B. 12,9 %).

Die ROC Kurve für die automatische RSWA Bestimmung ergab drei optimale Cut-off Werte mit in Summe gleicher Sensitivität und Spezifität (z.B. Cut-off 16,6 %: 100 % Spezifität und 75 % Sensitivität). Für die manuelle Methode ergab sich ein optimaler Cut-off von 4,9 % mit einer Spezifität von 92,5 % und Sensitivität von 90 %. Die höhere diagnostische Genauigkeit der manuellen Methode spiegelte sich auch in der AUC wider: Sie entsprach 0,92 für die automatische und 0,96 für die manuelle Auswertung.

Es ließ sich kein signifikanter Einfluss von Geschlecht, Alter, BMI, Medikamenten, Begleiterkrankungen, RBD Schweregrad oder RBD Dauer auf die Höhe der RSWA Werte zeigen.

## 5.2 Diskussion der Ikelos - Methodik

Es konnte eine vereinfachte Methode zur visuellen und automatischen Muskeltonusausswertung angewandt werden. Als Grundlage diente hierzu die Methodik von Lapierre und Montplaisir aus dem Jahre 1992 [60] und die nachfolgenden Weiterentwicklungen [63].

### 5.2.1 Rationale der Ikelos Scoring Kriterien

Die ursprünglich vorgeschlagene Einteilung der REM-Episoden in 20-Sekunden REM-Epochen wurde dem aktuellen Standard gemäß an 30-Sekunden REM-Epochen angepasst. Die grundsätzliche Rationale war es, eine vereinfachte Methode zu etablieren, welche flächendeckend in der klinischen Praxis Anwendung finden kann und nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur Progressionskontrolle dient. Zu diesem Zweck wurde auf die mittlerweile weit verbreitete Einteilung in phasische, tonische und „any“ Aktivität verzichtet. Mit der ursprünglichen Methodik muss für die tonische Aktivität eine Betrachtung der gesamten 30-Sekunden Epoche erfolgen. Die Beurteilung der phasischen Aktivität erfolgt hingegen auf Grundlage von 3-Sekunden Miniepochen, während für die „any“ Beurteilung jede Aktivität gewertet wird, welche entweder in die phasische, tonische oder keine der beiden Kategorien fällt. Eine Reduzierung der Auswertung auf ein Kriterium geht somit mit einer enormen Zeitersparnis einher. Außerdem scheint die spätere Interpretation von einem einzigen Aktivitätswert für die klinische Praxis praktikabler. Im Gegensatz zu der ursprünglichen Methodik erfolgte die Bestimmung des EMG Grundtonus für jede REM-Episode separat, da eine Änderung der Elektrodenimpedanz im Laufe der Nacht zu einer Änderung des EMG Grundtonus führen kann.

Ikelos zeigt außerdem eine exzellente Inter-rater Reliabilität zwischen einem erfahrenen Auswerter und einem Auswerter mit vergleichsweise wenig Erfahrung. Dies unterstreicht die Brauchbarkeit der Methode im klinischen Alltag mit unterschiedlichen Auswertern von unterschiedlichem Ausbildungsstand.

### 5.2.2 Der musculus mentalis als Ableitemuskel

Eine Studie der SINBAR Gruppe ermittelte in einer Auswertung von 13 unterschiedlichen Muskeln, dass eine simultane Ableitung des m. mentalis, m. flexor digitorum superficialis und m. extensor digitorum brevis in der Kombination die höchste phasische Aktivität aufweist [64]. Dies diente als Grundlage für die momentan im ICSD-3 empfohlene Ableitungskombina-

tion (SINBAR Montage) von m. mentalis („any“) und bilateralem m. flexor digitorum superficialis (phasisch) [66]. Die in der vorliegenden Studie vorgeschlagene Methodik beschränkt sich jedoch aus verschiedenen Gründen auf die Auswertung des m. mentalis. An dieser Stelle soll nochmals die Praktikabilität in den Vordergrund gestellt werden: Der m. mentalis ist Teil der Standardableitung einer jeden polysomnografischen Aufzeichnung. Die zusätzliche bilaterale Aufzeichnung des m. flexor digitorum superficialis ist mit vielen herkömmlichen Polysomnografie-Systemen nicht zu realisieren. Aus neurophysiologischer Sicht folgt die Innervation des m. mentalis durch den Hirnnerv n. facialis auch einer anderen Innervation als der m. flexor digitorum superficialis. Trotzdem sollten die Kritikpunkte an der alleinigen Ableitung des m. mentalis diskutiert werden. Der Vorschlag der SINBAR Gruppe die „any“ Aktivität des m. mentalis auszuwerten geht darauf zurück, dass eine Unterscheidung zwischen phasischer und tonischer Aktivität im m. mentalis schwierig ist. Da unsere Methodik die Unterscheidung von phasisch und tonisch ohne nennenswerte Folgen für Sensitivität und Spezifität fallen gelassen hat, stellt dies kein Problem dar. Der m. mentalis stellt jedoch eine höhere Anfälligkeit für atembegogene Artefakte dar. Aus diesem Grunde wurden alle RBD Patienten mit einem relevanten obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom aus der Studie ausgeschlossen. Eine weitere Validierung von Ikelos an RBD Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom ist in der Zukunft nötig.

Ein weiterer Kritikpunkt an der Ableitung des m. mentalis ist, dass ein Großteil der RBD-typischen Bewegungen (z.B. Treten, Gestikulieren, Schlagen) an den Extremitäten stattfinden und am Kinn nicht detektiert werden können. Iranzo et al. [65] konnten zeigen, dass der m. mentalis lediglich in einem Drittel der RBD-bezogenen Bewegungen involviert ist. Dies hat jedoch im Umkehrschluss nicht dazu geführt, dass die SINBAR Methode in der diagnostischen Genauigkeit der Ikelos Methode deutlich überlegen ist. Die vom ICSD-3 vorgeschlagene Ableitung konnte eine AUC von 0,999 [66] ermitteln, während unsere Methodik eine AUC von 0,96 ergab. Letztlich bleibt abzuwägen, inwieweit dieser Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit relevant ist, wenn hierzu eine deutlich aufwändigere Methodik in drei Muskeln nötig ist, welche in vielen Schlaflaboren nicht zu realisieren ist.

### 5.2.3 Diagnostische Güte

Hauptziel der Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit der Ikelos Methode zu ermitteln. Im Folgenden sollen die Ergebnisse kurz in Relation zu bereits etablierten Methoden gestellt werden. Hierbei ist es sinnvoll, eine Unterscheidung zwischen den Ergebnissen der manuellen Auswertung und denen der automatischen Auswertung vorzunehmen.

Die manuelle Muskeltonusauswertung zeigte eine geringfügig höhere diagnostische Güte als die automatisierte Auswertung. Bei manueller Anwendung der Ikelos Methode können



RBD Patienten mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 92,5 % voneinander unterschieden werden ( $AUC = 0,96$ ). Die beinahe perfekte diagnostische Trennung der SINBAR Montage ( $AUC = 0,999$ ) wurde bereits im Kapitel 5.2.2 erwähnt. Interessant ist an dieser Stelle jedoch, die einzelnen SINBAR Auswertungen (phasisch, tonisch, „any“) des m. mentalis mit den Ergebnissen von Ikelos zu vergleichen. Hier konnte die SINBAR Methode im m. mentalis eine AUC von phasisch = 0,981, tonisch = 0,936 und „any“ = 0,99 ermitteln [66]. Dementsprechend fällt die unkomplizierte Ikelos Methode nicht wesentlich gegenüber der zeitaufwändigen SINBAR Methode ab bzw. übertrifft sogar die Genauigkeit der tonischen Auswertung.

Auch im Vergleich mit anderen manuellen Methoden ist eine deutlich höhere Komplexität und ein größerer Zeitaufwand nicht mit einer besseren diagnostischen Genauigkeit verbunden. Die Montreal Methode zeigte mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 57 % sogar niedrigere Werte als die Ikelos Methode [63]. Die Methode der Mayo Klinik ergab mit einer AUC von 0,942 (Dauer phasische Aktivität des m. mentalis) eine ähnliche diagnostische Genauigkeit [67].

Analog zur manuellen Auswertung ist auch die automatisierte Form von Ikelos in der Lage, mit großer Genauigkeit RBD Patienten zu diagnostizieren. Setzt man den Cut-off Wert bei 16,6 %, so ergibt sich eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 75 % bei einer AUC von 0,92. Keine der in Kapitel 1.5 beschriebenen automatischen Analysen konnte eine derart gute diagnostische Differenzierung aufzeigen (SINBAR automatisch: Sensitivität 94 %, Spezifität 72 % [69]; RAI:  $AUC = 0,83$  [72]; kurze und lange motorische Ereignisse:  $AUC = 0,819$  [75]; STREAM:  $AUC = 0,84$  [76]).

## 5.3 Vergleich der automatischen und manuellen RSWA Bestimmung

### 5.3.1 Korrelation aller Auswertungen

Es konnte eine Methode präsentiert werden, welche sich nicht zuletzt wegen ihrer Simplifizierungen ausgezeichnet automatisieren ließ. Der entwickelte Algorithmus zur automatischen RSWA Auswertung korrelierte hervorragend mit den RSWA Werten der manuellen Auswertung. Ein  $R^2 = 0,97$  übertrifft sogar die Korrelationen von bereits publizierten automatischen Analysen [69, 72, 90].

Betrachtet man alle 60 Korrelationspaare, so ist festzustellen, dass der Algorithmus dazu neigt, die manuellen Auswertungen zu überschätzen. Dieser Effekt scheint zwar nur marginal zu sein, sollte jedoch trotzdem diskutiert werden. Ein möglicher Grund für eine Dis-

krepanz zwischen manuellen und automatischen RSWA Werten könnte sein, dass die manuelle Auswertung im Gegensatz zur automatischen Auswertung eine gewisse Ungenauigkeit in Bezug auf die Bestimmung der Aktivitätsdauer aufweist. Der Auswerter muss demnach ständig visuell entscheiden, ob kurze Muskeltonuserhöhungen die 1-Sekunden Marke erreichen und somit als Aktivität gewertet werden dürfen oder nicht. Diese visuelle Entscheidung kann aufgrund der limitierten bildlichen Auflösung im System Rembrandt nicht so präzise erfolgen, wie es durch die computergesteuerte Zeitmessung möglich ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass diese falsch-positiven und falsch-negativen Messfehler in gleicher Häufigkeit in beiden Richtungen auftreten, d.h. dass fälschlicherweise Muskeltonuserhöhungen kürzer als 1 Sekunde als Aktivitäten gewertet werden (falsch-positiv) und umgekehrt Muskeltonuserhöhungen länger als 1 Sekunde nicht als Aktivitäten gewertet werden (falsch-negativ).

Wahrscheinlicher ist, dass der Grund für die systematische Überschätzung der manuellen Werte in der Schwellenwertbestimmung liegt. Die Schwellenwertbestimmung, als erster Schritt in der Auswertung, hat maßgebliche Auswirkungen auf die RSWA Analyse. Dieser wichtige Schritt erfolgt jedoch auf grundsätzlich unterschiedliche Weise. Der manuelle Auswerter bestimmt den EMG Grundtonus, indem die „ruhigste“ REM-Epoche visuell beurteilt wird. Dabei werden etwaige EMG-Peaks oder besonders niedrige EMG-Werte durch das menschliche Auge ausgeblendet. Aus dem Vierfachen des Grundtonus ergibt sich anschließend der Schwellenwert. Der Algorithmus hingegen nimmt eine mathematische Bestimmung des EMG Grundtonus in einer 3-Sekunden Miniepoche vor. Besonders in den „ruhigen“ REM-Epochen mit wenigen EMG-Peaks, ergibt die mathematische Bestimmung des Grundtonus etwas niedrigere Werte als die visuelle Methode (besonders niedrige Werte werden durch das Auge ausgeblendet). Dies führt zu einem niedrigeren Schwellenwert, woraus ein höherer RSWA Prozentsatz resultiert. Diese These wird unterstrichen durch die Tatsache, dass die Überschätzung der manuellen Werte bei den Kontrollprobanden, welche prinzipiell niedrigere EMG-Werte aufwiesen, am deutlichsten war. Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass die absoluten Übereinstimmungen zwischen automatischer und manueller Auswertung zweitrangig sind, solange eine systematische Abweichung konsistent bei allen Werten auftritt.

Von weitaus größerer Bedeutung sind einzelne Aufzeichnungen in jeder Gruppe, welche deutlich von denen innerhalb der Gruppe abweichen. An dieser Stelle scheint es sinnvoll, einen detaillierten Blick auf die jeweiligen Ausreißer zu werfen. Zu diesem Zweck wurde eine Fehleranalyse der größten Ausreißer in jeder Gruppe betrieben.

### 5.3.2 Fehleranalyse in der RBD Gruppe

Wie in Abbildung 4 zu erkennen, weicht ein RBD Patient deutlich vom allgemeinen Trend ab. Der Algorithmus unterschätzte den manuellen RSWA Wert von 35,18 % um knapp 13 Prozentpunkte (automatischer RSWA 22,31 %). Dieser RBD Patient zeigte einen enorm hohen EMG Grundtonus. Die mathematische Grundtonusbestimmung des Algorithmus ermittelte daher höhere Werte als der manuelle Auswerter, welcher, wie oben beschrieben, visuell die EMG-Peaks ausblenden kann. Abbildung 11 verdeutlicht die Konsequenzen der unterschiedlichen Schwellen auf die RSWA Auswertung in einer 30-Sekunden REM-Epoche. Dargestellt ist sowohl die manuelle Auswertung (grün), als auch die automatische Auswertung (rot). Der Algorithmus ermittelte für diese REM-Episode einen Grundtonus von  $2,97 \mu\text{V}$ , woraus sich eine Schwelle (rot) von  $11,88 \mu\text{V}$  ergibt. Die visuelle Betrachtung der REM-Episode ergab einen Grundtonus von  $2 \mu\text{V}$  und damit lediglich eine Schwelle (grün) von  $8 \mu\text{V}$ . Dass eine höhere Schwellwertfestlegung zu niedrigeren RSWA Werten führt, ist hier exemplarisch sehr deutlich zu erkennen. Interessenthalber wurde eine automatische RSWA Analyse mit den manuellen Schwellenwerten durchgeführt. Es ergab sich ein RSWA Prozentsatz von 39,28 %, welcher wieder die Tendenz der leichten Überschätzung der manuellen Werte widerspiegelt. Relativierend sei jedoch anzumerken, dass sowohl der manuell, als auch der automatisch ermittelte RSWA Wert dieses Patienten klar im pathologischen Bereich lag und somit nicht zu einer falschen Diagnose geführt hat.

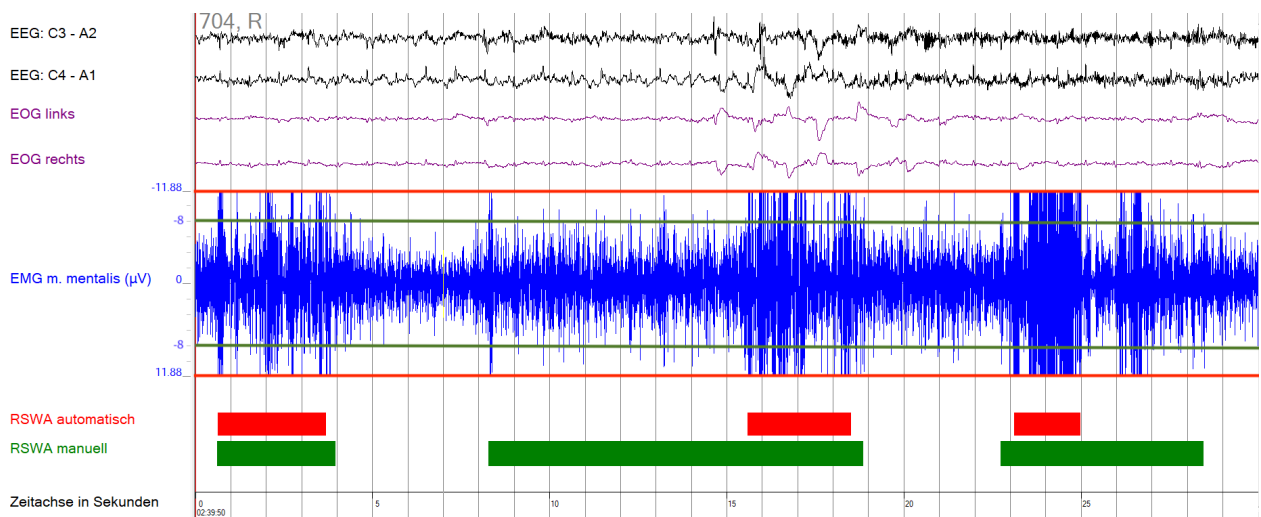


Abbildung 11. Kinn-Muskeltonusauswertung eines RBD Patienten in einer 30-Sekunden REM-Epoche. Eine niedrigere Schwelle der manuellen Auswertung (grün) führt zu einem höheren RSWA Wert im Vergleich zur automatischen Auswertung (rot).

### 5.3.3 Fehleranalyse in der PLMS Gruppe

Der Ausreißer innerhalb der PLMS Gruppe wurde bereits im Ergebnisteil angemerkt. Auch hier unterschätzte der Algorithmus, entgegen des Gruppentrends, mit 7,15 % den manuellen RSWA Wert von 10,81 % (vergleiche Abbildung 5). Nach detaillierter Betrachtung beider Analysen konnte die Ursache hierfür wiederum auf unterschiedliche Schwellenwerte eines ungewöhnlich hohen EMG Grundtonus im Kinn zurückgeführt werden. Die Problematik der unterschiedlichen Methodik für die Grundtonusbewertung scheint in EMG Ableitungen mit hohem Grundtonus besonders evident zu werden.

### 5.3.4 Fehleranalyse in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe zeigte sich eine grundsätzlich andere Problematik. Der Kontrollproband mit der größten Abweichung wies einen manuellen RSWA Wert von 3,39 % und einen automatischen RSWA Wert von 8,01 % auf. Bei genauer Betrachtung innerhalb der REM-Epochen zeigte sich, dass das EMG Signal in unregelmäßigen Abständen einen Muskeltonus von  $0 \mu\text{V}$  ergab. Dies könnte möglicherweise auf ein Elektrodenproblem zurückzuführen sein. Exemplarisch sei in Abbildung 12 ein 3-Sekunden Abschnitt einer REM-Epoche dieses Probanden dargestellt. Innerhalb dieses Abschnitts tritt dieses Phänomen zweimal auf.

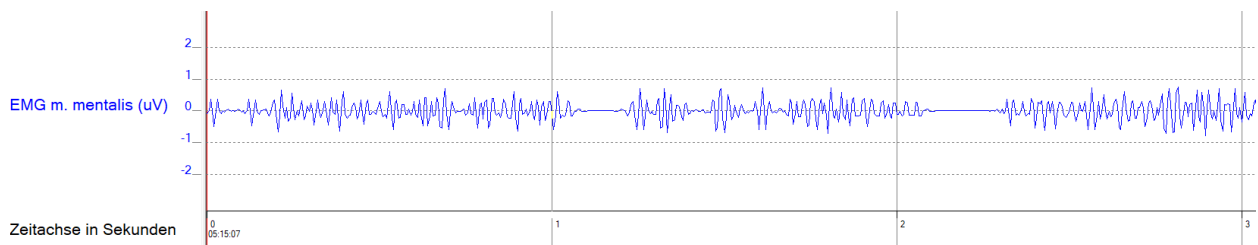


Abbildung 12. Defektes Kinn-EMG Signal eines Kontrollprobanden in einem 3-Sekunden REM Abschnitt.

Der mathematisch ermittelte Grundtonus des Algorithmus wird durch diese Abschnitte von  $0 \mu\text{V}$  nach unten verfälscht. Für den manuellen Auswerter stellt dies kein Problem dar, da diese Bereiche bei der Grundtonusbewertung visuell ausgeblendet werden können. Nach dem oben beschriebenen Muster, führt eine niedrigere automatisch bestimmte Schwelle zu einem höheren RSWA Wert. Dieses Problem ist noch bei einem zweiten Kontrollprobanden aus dem gleichen Labor aufgetreten. Auch hier überschätzte der Algorithmus die manuelle Auswertung in hohem Maße. Diese Problematik ist jedoch rein technischer Natur und in unserem Schlaflabor bisher noch nicht aufgetreten.

### 5.3.5 Limitationen des Algorithmus

Abschließend soll auf einige Limitationen des Algorithmus eingegangen werden. Die wohl größte Limitation ist, dass es sich hierbei lediglich um einen semi-automatischen Algorithmus handelt. Voraussetzung für eine erfolgreiche Verwendung ist die präzise Bestimmung der Schlafstadien, vor allem der REM-Episoden. Die verlässliche Schlafstadienbestimmung erfordert jedoch insbesondere bei Patienten mit RBD eine große Expertise. Fraglich ist, ob diese Expertise in Kliniken und Schlaflaboren mit anderen Schwerpunkten in ausreichendem Maße vorhanden ist. Weitere Testungen des Algorithmus an Zentren, welche nicht auf die Detektion von RBD Patienten spezialisiert sind, sind in Zukunft nötig.

Des Weiteren benötigt der Algorithmus ein einwandfreies EMG Signal. Grundlage hierfür ist eine gute Klebtechnik für die Oberflächenelektrode mit der Haut. Das Fehlen von Artefakten oder Überlagerungen (z.B. mechanisch durch Schnarchvibrationen oder elektrophysiologisch durch EKG Überlagerungen) hat in der automatischen Muskeltonusauswertung eine deutlich größere Bedeutung. Der manuelle Auswerter hingegen war mit Betrachtung des Videos und der anderen Kanäle in der Lage, eine Unterscheidung zwischen Artefakt und tatsächlicher Muskelaktivität vorzunehmen. Ein häufiges Problem stellte in der Entwicklungsphase des Algorithmus die Überlagerung durch das EKG Signal dar. Aus diesem Grunde wurde die EKG Korrektur eingeführt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass der Algorithmus auf Artefakte stößt, welche bisher bei den 60 Aufzeichnungen nicht aufgetreten sind. Aus diesem Grunde sollte vor jeder Interpretation der automatischen RSWA Werte der Qualitätsfaktor beurteilt werden.

Bisherige Studien zur Muskeltonusauswertung waren häufig mit dem Problem konfrontiert, dass ein direkter Vergleich lediglich mit Studien möglich war, welche dieselbe Methode der RSWA Bestimmung verwendeten. Ein großer Vorteil der automatischen RSWA Bestimmung gegenüber der manuellen Methode ist, dass der Algorithmus in der Lage ist, die RSWA Werte der unterschiedlichen Auswertemethoden mit auszugeben. Dies ist besonders für Forschungsfragen interessant, wenn beispielsweise die hier vorgeschlagene Methode mit der SINBAR Auswertemethode verglichen werden soll. Es ist anzunehmen, dass dadurch der Prozess der Findung der geeignetsten Methode beschleunigt werden kann, da die unterschiedlichen Ergebnisse direkt an demselben Patientenkollektiv verglichen werden können. Für die Klinik wird dadurch das bisherige Problem der Methodenvielfalt umgangen, weil eine zusätzliche Auswertung mit einer zweiten Methode keine zeitliche Mehrbelastung mehr darstellt. Der *direkte* Vergleich der hier eingeführten Methodik mit anderen Methoden soll Gegenstand weiterer Forschung sein, war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit.

## 5.4 Wesen des RSWA

Das Wesen des RSWA bzw. seine Bedeutung als Diagnostikinstrument, Verlaufsparemeter im Rahmen einer Neurodegeneration oder Schweregradscore ist weiterhin weitestgehend unverstanden. Im Folgenden sollen einige Ergebnisse dieser Arbeit diesbezüglich erörtert werden.

Die RBD Patienten zeigten sowohl in der automatischen, als auch in der manuellen Muskeltonusauswertung signifikant höhere Werte als die PLMS Patienten und die Kontrollprobanden. Innerhalb der Gruppe der RBD Patienten muss jedoch unterschieden werden zwischen RBD Patienten mit sehr hohen RSWA Werten (79,6 %) und RBD Patienten, deren RSWA Werte klar im *gesunden* Bereich (0,96 %) liegen. Es könnte gemutmaßt werden, dass diejenigen RBD Patienten mit niedrigen RSWA Werten vorwiegend RSWA in den unteren Extremitäten aufweisen und somit in unserer Ableitung unerkant blieben. Nichtsdestotrotz lassen sich die deutlichen Unterschiede innerhalb derselben Erkrankung bisher nur unzureichend erklären. Folgende Überlegungen können hierzu angestellt werden. Es konnte bereits mehrfach ein Zusammenhang zwischen dem subjektiven RBD Schweregrad und der Höhe des RSWA gezeigt werden [63, 90]. Dieser Zusammenhang ließ sich mit dem von uns entwickelten Schweregradscore jedoch nicht bestätigen. Es ist hingegen möglich, dass die Stichprobe von 20 RBD Patienten hierfür zu klein war. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des RSWA Wertes und der RBD Dauer gefunden werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch McCarter et al. [68]. In der vorliegenden Studie wurde jedoch lediglich ein inter-individueller Zusammenhang untersucht. Geeigneter für diese Fragestellung wäre dagegen eine intra-individuelle Testung im Sinne einer follow-up Untersuchung. Iranzo et al. [91] konnten, intra-individuell bestimmt, bereits eine RSWA Erhöhung in 11 idiopathischen RBD Patienten über einen follow-up Zeitraum von fünf Jahren zeigen. In der von uns analysierten RBD Gruppe hatten außerdem Geschlecht, Alter und Medikation keinen Einfluss auf den RSWA Wert. Erneut ist nicht auszuschließen, dass ein etwaiger Einfluss durch die kleine Stichprobe nicht erkannt werden konnte. Die letzte Überlegung an dieser Stelle ist rein spekulativ, jedoch potentiell von großer Bedeutung. Es gibt erste Hinweise, dass diejenigen RBD Patienten, welche hohe tonische EMG Muskelaktivitäten aufweisen, einem höheren Risiko ausgesetzt sind, in der Zukunft eine klinisch evidente neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln [92]. Seit nunmehr über zwei Jahrzehnten werden große Anstrengungen in der Forschung betrieben, diejenigen RBD Patienten zu identifizieren, welche später konvertieren. Möglicherweise kann die RSWA Analyse hierbei einen entscheidenden Beitrag leisten. Große prospektive Kohortenstudien mit besonderem Fokus auf der RSWA Auswertung sind in Zukunft nötig.

Im Hinblick auf die PLMS Patienten und Kontrollprobanden ließ sich zunächst erwartungsgemäß zeigen, dass diese signifikant niedrigere RSWA Werte als die RBD Patienten aufwiesen. Zwischen den PLMS Patienten und Kontrollprobanden konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Erstaunlicherweise zeigten die Kontrollprobanden jedoch höhere RSWA Werte als die PLMS Patienten, auch wenn diese statistisch nicht signifikant waren. Die durchgehend niedrigen RSWA Werte der PLMS Patienten (Maximum 7,2 %) sprechen zunächst dafür, dass der m. mentalis nicht durch periodische Beinbewegungen beeinflusst wird oder dass diese überwiegend im NREM-Schlaf stattfanden. Die niedrigeren Werte gegenüber der Kontrollgruppe könnten aus statistischer Sicht durch Zufall entstanden sein, jedoch muss ein gewisser Selektions-Bias diskutiert werden. Im Gegensatz zu den Kontrollprobanden, stellten sich die PLMS Patienten in einer Klinik vor, welche auf die Diagnostik und Behandlung von RBD Patienten spezialisiert ist. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine RBD Erkrankung mit großer Sicherheit ausgeschlossen wurde. Die Kontrollprobanden hingegen stellten sich in 17 verschiedenen Zentren vor. Es ist ungewiss, ob das Studienprotokoll in allen 17 Zentren nach demselben Standard eingehalten werden konnte. Zudem wurde das SIESTA Projekt in einer Zeit ins Leben gerufen, als der Wissensstand über die Diagnostik von RBD und RSWA noch weit entfernt von dem heutigen war. Es sollte daher in Betracht gezogen werden, dass die PLMS Patienten, in Bezug auf den Muskeltonus, unter Umständen die *gesündere* Gruppe ist. Dennoch ist die Beobachtung, dass einige ältere gesunde Probanden erstaunlich hohe RSWA Werte aufweisen, nicht neu [66, 69, 70]. Möglich ist, dass diejenigen Kontrollprobanden mit auffällig hohen RSWA Werten, später RBD entwickeln oder gar bereits zum Zeitpunkt der Aufzeichnung an einer unerkannten RBD litten. Leider war die Kontaktaufnahme mit diesen Kontrollprobanden nach beinahe 20 Jahren nicht mehr möglich. Für diese gesunden Probanden, welche RSWA zeigen, ohne dass eine beginnende Neurodegeneration nachgewiesen ist, wurde der Begriff *isoliertes RSWA* geprägt [93]. In einer ersten Pilotstudie an 14 Probanden konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von isolierter RSWA ein Biomarker für  $\alpha$ -Synuclein-vermittelte Neurodegeneration sein kann [94]. An dieser Stelle sollte daher ein Umdenken stattfinden. Menschen, bei denen isoliertes RSWA auftritt, selbst ohne das Vorliegen von RBD, sollten als eine Risikogruppe für das spätere Auftreten einer Neurodegeneration betrachtet und entsprechend engmaschig betreut werden.

Die bisherigen Ausführungen machen deutlich, wie schwierig aber gleichzeitig bedeutend die genaue Einordnung von RSWA als Schweregradscore oder Biomarker für eine Neurodegeneration ist. Nachfolgend soll kurz auf die Qualität von RSWA als Diagnostikinstrument eingegangen werden. Es konnte eine AUC von 0,92 für die automatische und 0,96 für die manuelle Muskeltonusauswertung bestimmt werden. Entsprechende Cut-off Werte zeigen sehr hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. Mithilfe der RSWA Bestimmung kann

mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die richtige Diagnose gefunden werden. Aus den bereits erläuterten Gründen (RBD Patienten mit Werten im scheinbar gesunden Bereich und Kontrollprobanden mit isoliertem RSWA), ist eine eindeutige Trennung im niedrigen RSWA Bereich bisher nicht möglich. Die Etablierung von Cut-off Werten kann die Kliniker bei der Diagnostik unterstützen aber diese zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig ersetzen. Diese Ergebnisse unterstützen die Erfahrungen vieler Forschungsgruppen, die bereits hohe Sensitivitäten und Spezifitäten durch manuelle [66, 95] oder automatische Muskeltonusauswertungen [69, 72, 90] bei der Diagnose von RBD beschreiben konnten. Aufgrund der unterschiedlichen Methoden, können die hier ermittelten Cut-off Werte nicht direkt mit bereits publizierten Cut-off Werten verglichen werden. Wie bereits beschrieben, kann die diagnostische Aussagekraft noch durch die zusätzliche Ableitung von Muskeln der oberen und unteren Extremitäten sowie der Differenzierung in die Kategorien tonisch, phasisch und „any“ gesteigert werden.

## 5.5 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Studie beinhaltet einige Limitationen, auf die in Teilen bereits während der Diskussion eingegangen wurde. Die größte Limitation dieser Studie ergibt sich aus der relativ kleinen Stichprobe von 60 Patienten bzw. Probanden. Es ist möglich, dass einige Zusammenhänge innerhalb der Gruppen daher nicht aufgezeigt werden konnten. Dafür war es jedoch möglich, drei homogene Gruppen miteinander zu vergleichen, welche alle durch einen Auswerter betrachtet wurden. Mit Blick auf die Literatur in diesem Gebiet, stellen 60 analysierte Aufzeichnungen nach wie vor eine akzeptable Gruppengröße dar.

Die vorgeschlagene Methodik zur Muskeltonusauswertung stellt eine Weiterentwicklung von bereits validierten Methoden dar. Sie ist durch ihre Modifizierungen jedoch als eine neue Methode zu betrachten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher nicht ohne Weiteres auf bereits publizierte Ergebnisse zu übertragen.

Der Algorithmus zeigte in allen drei Gruppen hervorragende Korrelationen zu der manuellen Auswertung. Nichtsdestotrotz muss dieser noch an einer größeren Stichprobe getestet und bei Bedarf angepasst werden. Der flächendeckende Einsatz des Algorithmus bleibt vorerst limitiert, weil dieser nicht öffentlich zugänglich ist.

Sowohl die RBD Patienten, als auch die PLMS Patienten unterzogen sich in *einer* Klinik einer intensiven schlafmedizinischen Diagnostik. Ein Selektions- und Analyse-Bias ist aus diesem Grunde nicht ganz auszuschließen. Die Heterogenität bezüglich der 17 europäischen Zentren, aus denen die Kontrollprobanden stammen, wurde bereits hinreichend erläutert.



Eine weitere wichtige Limitation stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung dar. In dieser Studie wurde die diagnostische Fähigkeit einer neuen, vereinfachten Methode zur RSWA Analyse untersucht, um RBD Patienten von Gesunden zu unterscheiden. Hierbei entsprach das Verhältnis von RBD Patienten zu Gesunden (bzw. nicht-RBD Patienten) 1:2. Dies spiegelt jedoch nicht die deutlich niedrigere Prävalenz von RBD in der Allgemeinbevölkerung wider. Es besteht eine hohe Notwendigkeit, die Methodik im Rahmen einer Population-based Studie zu validieren. Außerdem sollte ein weiterer Aspekt nicht außer Acht gelassen werden. Die RBD Patienten stellten sich selbstständig in einer für diese Erkrankung spezialisierten Klinik vor. Es kann gemutmaßt werden, dass die untersuchten RBD Patienten solche sind, welche im Vergleich zur gesamten RBD Population unter einer besonders schweren Form leiden und somit unter Umständen auch einfacher zu detektieren sind. Ferner ist zu bedenken, dass RBD Patienten ohne Bettpartner möglicherweise gänzlich unerkannt bleiben, sofern sie sich nicht im Schlaf verletzen. Dies stellt ein grundsätzliches Problem in der RBD Forschung dar.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich eine Inter-rater Reliabilität zwischen zwei Auswertern durchgeführt. Eine Intra-rater Reliabilität im Sinne einer Retest-Reliabilität erfolgte nicht. Aufgrund der bereits exzellenten Ergebnisse zwischen zwei unterschiedlichen Auswertern ist jedoch nicht von einer relevanten Intra-rater Variabilität auszugehen. Als weitere Limitation anzusehen ist die Tatsache, dass jeweils nur in einer Nacht der Muskeltonus ausgewertet wurde, obwohl alle Patienten an drei aufeinanderfolgenden Nächten eine Polysomnografie erhalten haben. Dieser Aspekt lässt sich auf die Night-to-Night Variabilität reduzieren. Die tonische Muskelaktivität ist als sehr stabil zwischen zwei Nächten beschrieben worden, während kurze Aktivitäten innerhalb von 3-Sekunden Miniepochen eine gewisse Variabilität aufweisen [62]. Da mit der Ikelos Methodik die Einteilung in 3-Sekunden Miniepochen entfällt, kann der RSWA Wert zwischen den aufeinanderfolgenden Nächten als stabil angesehen werden. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass der Unterschied in der Muskeltonusaktivität gesunder Kontrollprobanden zwischen zwei Nächten sehr gering ist [96]. Die Variabilität in der RBD Gruppe wurde von den Autoren zwar als größer beschrieben, jedoch lagen zwischen den untersuchten Nächten ein Zeitraum von 2,5 Jahren und nicht, wie in dieser Studie, 24 Stunden.

## 5.6 Ausblick

In dieser Arbeit konnte eine neue, vereinfachte Methode vorgestellt werden, welche trotz Simplifizierungen eine überzeugende Trennung von RBD Patienten und Gesunden vornehmen kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Automatisierung dieser Methode in der Lage ist, den Muskeltonus im REM-Schlaf verlässlich zu bewerten. Sie kann in Zukunft eine effektive, zeitsparende und präzise Alternative zu der manuellen Muskeltonusauswertung darstellen. Durch Algorithmen in der RSWA Auswertung kann eine flächendeckende RSWA Bestimmung möglich werden, welche bisher auf spezialisierte Zentren beschränkt war. Es ist zu mutmaßen, dass die RBD Diagnose dadurch deutlich schneller und zuverlässiger gestellt werden kann. Durch die frühe RBD Diagnose eröffnet sich ein Zeitfenster, in welchem Studien für neuroprotektive Therapien stattfinden können. Ziel dieser Studien soll es sein, die bereits beginnende Neurodegeneration zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten. Außerdem kann dieses Zeitfenster genutzt werden, um Biomarker zu identifizieren, welche das Risiko für eine Neurodegeneration erhöhen. Es scheint, dass die RSWA Analyse einen entscheidenden Beitrag hierzu leisten kann, da der RSWA Wert möglicherweise selbst als ein solcher Biomarker betrachtet werden kann.

Diese Studie konnte erneut die Existenz von isoliertem RSWA in älteren gesunden Kontrollprobanden bestätigen. Auf diese Gruppe sollte in Zukunft ein deutlich größerer Fokus gelegt werden, da sie potentiell einem ähnlichen neurodegenerativen Prozess unterliegen, wie die RBD Patienten. Dies muss jedoch noch in größeren prospektiven Studien gezeigt werden. Es kann jedoch auch schon zum heutigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass diese Probanden von engmaschigen follow-up Untersuchungen profitieren.

Der guten Differenzierung von RBD Patienten und Gesunden anhand der RSWA Werte muss unbedingt auch die einheitliche Etablierung von Cut-off Werten folgen. Auch wenn eine alleinige Diagnosesicherung anhand der RSWA Analyse nicht sinnvoll erscheint, können Cut-off Werte in der Klinik eine unterstützende Rolle einnehmen. Mit der Aufnahme der SINBAR Cut-off Werte in die aktuelle Version des ICSD-3 ist in dieser Hinsicht bereits ein entscheidender Schritt getan worden. Allerdings steht dem noch die große Methodenvielfalt gegenüber. Cut-off Werte können nur eine Hilfestellung in dem Diagnoseprozess sein, wenn eine einheitliche Methode verwendet wird. Fraglich bleibt, ob die aufwändige SINBAR Ableitung mit mehreren Muskelgruppen Einzug in die klinische Praxis finden kann oder weiterhin der Forschung vorbehalten bleibt.

# Literaturverzeichnis

- 1 H. Berger. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1):527–570, 1929.
- 2 E. Aserinsky and N. Kleitman. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062):273–274, 1953.
- 3 F. Snyder, J. A. Hobson, D. F. Morrison, and F. Goldfrank. Changes in Respiration, Heart Rate, and Systolic Blood Pressure in Human Sleep. *J Appl Physiol*, 19:417–422, 1964.
- 4 C. Fisher, J. Gorss, and J. Zuch. Cycle of Penile Erection Synchronous with Dreaming (Rem) Sleep. Preliminary Report. *Arch Gen Psychiatry*, 12:29–45, 1965.
- 5 G. S. Rogers, R. L. Van de Castle, W. S. Evans, and J. W. Critelli. Vaginal pulse amplitude response patterns during erotic conditions and sleep. *Arch Sex Behav*, 14(4):327–342, 1985.
- 6 P. L. Parmeggiani and C. Rabini. Shivering and panting during sleep. *Brain Res*, 6(4):789–791, 1967.
- 7 W. Dement and N. Kleitman. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*, 53(5):339–346, 1957.
- 8 W. D. Foulkes. Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol*, 65:14–25, 1962.
- 9 A. Rechtschaffen, P. Verdone, and J. Wheaton. Reports of Mental Activity during Sleep. *Can Psychiatr Assoc J*, 8:409–414, 1963.
- 10 L. J. Monroe, A. Rechtschaffen, D. Foulkes, and J. Jensen. Discriminability of Rem and Nrem Reports. *J Pers Soc Psychol*, 2:456–460, 1965.
- 11 F. Snyder, I. Karacan, V. K. Tharp Jr., and J. Scott. *Phenomenology of REMS dreaming*, volume 4. 1968.
- 12 T. Nielsen, D. Kuiken, R. Hoffmann, and A. Moffitt. *REM and NREM sleep mentation differences: A question of story structure?*, volume 3. 2001.
- 13 M. Jouvet and F. Michel. [Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate mesencephalic cat]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 153(3):422–425, 1959.

- 14 M. Jouvet and F. Delorme. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol.*, 159:895–899, 1965.
- 15 B. Schott, D. Michel, J. Mouret, B. Renaud, P. Quenin, and M. Tommasi. [Monoamines and the regulation of wakefulness. II. Lesional syndromes of the central nervous system]. *Rev Neurol (Paris)*, 127(1):157–171, 1972.
- 16 M. De Barros-Ferreira, J. P. Chodkiewicz, G. C. Lairy, and P. Salzarulo. Disorganized relations of tonic and phasic events of REM sleep in a case of brain-stem tumour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38(2):203–207, 1975.
- 17 C. H. Schenck, S. R. Bundlie, M. G. Ettinger, and M. W. Mahowald. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2):293–308, 1986.
- 18 C. H. Schenck, S. R. Bundlie, A. L. Patterson, and M. W. Mahowald. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA*, 257(13):1786–1789, 1987.
- 19 J. Haba-Rubio, B. Frauscher, P. Marques-Vidal, J. Toriel, N. Tobback, D. Andries, M. Preisig, P. Vollenweider, R. Postuma, and R. Heinzer. Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep*, 2017.
- 20 M. Pujol, J. Pujol, T. Alonso, A. Fuentes, M. Pallerola, J. Freixenet, F. Barbe, M. Salamero, J. Santamaria, and A. Iranzo. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med*, 40:116–121, 2017.
- 21 S. H. Kang, I. Y. Yoon, S. D. Lee, J. W. Han, T. H. Kim, and K. W. Kim. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8):1147–1152, 2013.
- 22 H. F. Chiu, Y. K. Wing, L. C. Lam, S. W. Li, C. M. Lum, T. Leung, and C. K. Ho. Sleep-related injury in the elderly—an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, 23(4):513–517, 2000.
- 23 C. H. Schenck and M. W. Mahowald. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2):120–138, 2002.
- 24 E. J. Olson, B. F. Boeve, and M. H. Silber. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123 ( Pt 2):331–339, 2000.

- 25 C. H. Schenck, T. D. Hurwitz, and M. W. Mahowald. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2(4):224–231, 1993.
- 26 A. Iranzo, J. Santamaria, I. Vilaseca, and M. J. de Osaba. Absence of alterations in serum sex hormone levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30(6):803–806, 2007.
- 27 J. Zhou, J. Zhang, Y. Li, L. Du, Z. Li, F. Lei, Y. K. Wing, C. A. Kushida, D. Zhou, and X. Tang. Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Med*, 16(3):414–418, 2015.
- 28 J. Zhang, C. Y. Xu, and J. Liu. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson’s disease. *BMC Neurol*, 17(1):23, 2017.
- 29 G. Plazzi, R. Corsini, F. Provini, G. Pierangeli, P. Martinelli, P. Montagna, E. Lugaresi, and P. Cortelli. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*, 48(4):1094–1097, 1997.
- 30 B. F. Boeve, M. H. Silber, and T. J. Ferman. REM sleep behavior disorder in Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 17(3):146–157, 2004.
- 31 V. Cochen, I. Arnulf, S. Demeret, M. L. Neulat, V. Gourlet, X. Drouot, S. Moutereau, J. P. Derenne, T. Similowski, J. C. Willer, C. Pierrot-Deseiligny, and F. Bolgert. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barre syndrome. *Brain*, 128(Pt 11):2535–2545, 2005.
- 32 M. J. Gomez-Choco, A. Iranzo, Y. Blanco, F. Graus, J. Santamaria, and A. Saiz. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13(6):805–808, 2007.
- 33 B. Högl, A. Heidbreder, J. Santamaria, F. Graus, and W. Poewe. IgLON5 autoimmunity and abnormal behaviours during sleep. *Lancet*, 385(9977):1590, 2015.
- 34 S. Nightingale, J. C. Orgill, I. O. Ebrahim, S. F. de Lacy, S. Agrawal, and A. J. Williams. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med*, 6(3):253–258, 2005.
- 35 K. Kimura, N. Tachibana, J. Kohyama, Y. Otsuka, S. Fukazawa, and R. Waki. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(6):894–895, 2000.

- 36 C. H. Schenck, M. W. Mahowald, S. W. Kim, K. A. O'Connor, and T. D. Hurwitz. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15(3):226–235, 1992.
- 37 I. Morrison, R. Frangulyan, and R. L. Riha. Beta-blockers as a cause of violent rapid eye movement sleep behavior disorder: a poorly recognized but common cause of violent parasomnias. *Am J Med*, 124(1):e11, 2011.
- 38 G. Plazzi, P. Montagna, S. Meletti, and E. Lugaresi. Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. *Sleep Med*, 3(3):279–282, 2002.
- 39 B. Högl, A. Stefani, and A. Videnovic. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*, 14(1):40–55, 2018.
- 40 A. Fernandez-Arcos, A. Iranzo, M. Serradell, C. Gaig, and J. Santamaria. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*, 39(1):121–132, 2016.
- 41 O. Ramos-Campoy, C. Gaig, M. Villas, A. Iranzo, and J. Santamaria. REM sleep behavior disorder causing subdural hematoma. *Sleep Med*, 30:43–44, 2017.
- 42 C. H. Schenck, S. A. Lee, M. A. Bornemann, and M. W. Mahowald. Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci*, 54(6):1475–1484, 2009.
- 43 D. Oudiette, V. C. De Cock, S. Lavault, S. Leu, M. Vidailhet, and I. Arnulf. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(6):551–557, 2009.
- 44 G. Ugucioni, J. L. Golmard, A. N. de Fontreaux, S. Leu-Semenescu, A. Brion, and I. Arnulf. Fight or flight? dream content during sleepwalking/sleep terrors vs. rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 14(5):391–398, 2013.
- 45 Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine, R. N. Aurora, R. S. Zak, R. K. Maganti, S. H. Auerbach, K. R. Casey, S. Chowdhuri, A. Karippot, K. Ramar, D. A. Kristo, and T. I. Morgenthaler. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*, 6(1):85–95, 2010.
- 46 D. Kunz and F. Bes. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. *Neuropsychobiology*, 36(4):211–214, 1997.

- 47 D. Kunz and R. Mahlberg. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, 19(4):591–596, 2010.
- 48 C. H. Schenck, S. R. Bundlie, and M. W. Mahowald. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, 46(2):388–393, 1996.
- 49 C. H. Schenck, B. F. Boeve, and M. W. Mahowald. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14(8):744–748, 2013.
- 50 A. Iranzo, A. Fernandez-Arcos, E. Tolosa, M. Serradell, J. L. Molinuevo, F. Valldeoriola, E. Gelpi, I. Vilaseca, R. Sanchez-Valle, A. Llado, C. Gaig, and J. Santamaria. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2):e89741, 2014.
- 51 C. Aguirre-Mardones, A. Iranzo, D. Vilas, M. Serradell, C. Gaig, J. Santamaria, and E. Tolosa. Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*, 262(6):1568–1578, 2015.
- 52 A. Iranzo, A. Stefani, M. Serradell, M. J. Marti, F. Lomena, P. Mahlkecht, H. Stockner, C. Gaig, A. Fernandez-Arcos, W. Poewe, E. Tolosa, B. Högl, J. Santamaria, and SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 89(3):242–248, 2017.
- 53 H. Braak, K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur, and E. Braak. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging*, 24(2):197–211, 2003.
- 54 A. Iranzo, F. Lomena, H. Stockner, F. Valldeoriola, I. Vilaseca, M. Salamero, J. L. Molinuevo, M. Serradell, J. Duch, J. Pavia, J. Gallego, K. Seppi, B. Högl, E. Tolosa, W. Poewe, J. Santamaria, and SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9(11):1070–1077, 2010.
- 55 R. B. Postuma, J. F. Gagnon, M. Vendette, C. Desjardins, and J. Y. Montplaisir. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69(5):811–818, 2011.

- 56 R. B. Postuma, A. E. Lang, J. F. Gagnon, A. Pelletier, and J. Y. Montplaisir. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 135(Pt 6):1860–1870, 2012.
- 57 J. Rodrigues Brazete, J. F. Gagnon, R. B. Postuma, J. A. Bertrand, D. Petit, and J. Montplaisir. Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiol Aging*, 37:74–81, 2016.
- 58 American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. *Darien, IL*, 2014.
- 59 R. Berry, R. Brooks, C. Gamaldo, S. Harding, C. Marcus, and B. Vaughn for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. *Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine*, 2017.
- 60 O. Lapierre and J. Montplaisir. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42(7):1371–1374, 1992.
- 61 P. S. Henriques Filho and R. Pratesi. Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II. *Arq Neuropsiquiatr*, 67(1):29–34, 2009.
- 62 F. Cygan, D. Oudiette, L. Leclair-Visonneau, S. Leu-Semenescu, and I. Arnulf. Night-to-night variability of muscle tone, movements, and vocalizations in patients with REM sleep behavior disorder. *J Clin Sleep Med*, 6(6):551–555, 2010.
- 63 F. B. Consens, R. D. Chervin, R. A. Koeppe, R. Little, S. Liu, L. Junck, K. Angell, M. Heumann, and S. Gilman. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 28(8):993–997, 2005.
- 64 B. Frauscher, A. Iranzo, B. Högl, J. Casanova-Molla, M. Salamero, V. Gschliesser, E. Tolosa, W. Poewe, J. Santamaria, and SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 31(5):724–731, 2008.
- 65 A. Iranzo, B. Frauscher, H. Santos, V. Gschliesser, L. Ratti, T. Falkenstetter, C. Sturmer, M. Salamero, E. Tolosa, W. Poewe, J. Santamaria, B. Högl, and SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 12(3):284–288, 2011.



- 66 B. Frauscher, A. Iranzo, C. Gaig, V. Gschliesser, M. Guaita, V. Raffelseder, L. Ehrmann, N. Sola, M. Salamero, E. Tolosa, W. Poewe, J. Santamaria, B. Högl, and SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35(6):835–847, 2012.
- 67 S. J. McCarter, E. K. St Louis, E. J. Duwell, P. C. Timm, D. J. Sandness, B. F. Boeve, and M. H. Silber. Diagnostic thresholds for quantitative REM sleep phasic burst duration, phasic and tonic muscle activity, and REM atonia index in REM sleep behavior disorder with and without comorbid obstructive sleep apnea. *Sleep*, 37(10):1649–1662, 2014.
- 68 S. J. McCarter, E. K. St Louis, D. J. Sandness, E. J. Duwell, P. C. Timm, B. F. Boeve, and M. H. Silber. Diagnostic REM sleep muscle activity thresholds in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 33:23–29, 2017.
- 69 B. Frauscher, D. Gabelia, M. Biermayr, A. Stefani, H. Hackner, T. Mitterling, W. Poewe, and B. Högl. Validation of an integrated software for the detection of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 37(10):1663–1671, 2014.
- 70 R. Ferri, M. Manconi, G. Plazzi, O. Bruni, S. Vandi, P. Montagna, L. Ferini-Strambi, and M. Zucconi. A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*, 17(1):89–100, 2008.
- 71 R. Ferri, F. Rundo, M. Manconi, G. Plazzi, O. Bruni, A. Oldani, L. Ferini-Strambi, and M. Zucconi. Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(9):947–949, 2010.
- 72 R. Ferri, J. F. Gagnon, R. B. Postuma, F. Rundo, and J. Y. Montplaisir. Comparison between an automatic and a visual scoring method of the chin muscle tone during rapid eye movement sleep. *Sleep Med*, 15(6):661–665, 2014.
- 73 I. Eisensehr, R. Linke, K. Tatsch, B. Kharraz, J. F. Gildehaus, C. T. Wetter, C. Trenkwalder, J. Schwarz, and S. Noachtar. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson’s disease, and controls. *Sleep*, 26(5):507–512, 2003.
- 74 G. Mayer, K. Kesper, T. Ploch, S. Canisius, T. Penzel, W. Oertel, and K. Stiasny-Kolster. Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. *J Clin Neurophysiol*, 25(1):48–55, 2008.

- 75** D. Guttowski, G. Mayer, W. H. Oertel, K. Kesper, and T. Rosenberg. Validation of semiautomatic scoring of REM sleep without atonia in patients with RBD. *Sleep Med*, 46:107–113, 2018.
- 76** J. W. Burns, F. B. Consens, R. J. Little, K. J. Angell, S. Gilman, and R. D. Chervin. EMG variance during polysomnography as an assessment for REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30(12):1771–1778, 2007.
- 77** D. Buysse, C. Reynolds, T. Monk, S. Berman, and D. Kupfer. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2):193–213, 1989.
- 78** M. W. Johns. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6):540–545, 1991.
- 79** T. Roenneberg, A. Wirz-Justice, and M. Mewes. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*, 18(1):80–90, 2003.
- 80** B. Griefahn, C. Künemund, P. Bröde, and P. Mehnert. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*, 5(2):71–80, 2001.
- 81** N. Rosenthal, G. Bradt, and T. Wehr. Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). *National Institute of Mental Health, Bethesda MD*, 1984.
- 82** G. Klosch, B. Kemp, T. Penzel, A. Schlogl, P. Rappelsberger, E. Trenker, G. Gruber, J. Zeitlhofer, B. Saletu, W. M. Herrmann, S. L. Himanen, D. Kunz, M. J. Barbanoj, J. Roschke, A. Varri, and G. Dorffner. The SIESTA project polygraphic and clinical database. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 20(3):51–57, 2001.
- 83** H. H. Jasper. *The ten-twenty electrode system of international federation in electroencephalography and clinical neurophysiology*, volume 10. 1958.
- 84** A. Rechtschaffen and A. Kales. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington, DC:United States Government Printing Office, Public Health Service, 1968.
- 85** R. Berry, R. Brooks, C. Gamaldo, S. Harding, C. Marcus, and B. Vaughn. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine*, 2012.
- 86** J. Klemming, A. Papakonstantinou, F.W. Bes, and D. Kunz. Abstracts of the 24th Congress of the European Sleep Research Society, 25-28 September 2018, Basel, [P734:

- A simplified efficient scoring method to quantify REM sleep without atonia]. *J Sleep Res*, 27 Suppl 1:e12751, 2018.
- 87** A. Papakonstantinou, J. Klemming, F.W. Bes, and D. Kunz. Abstracts of the 24th Congress of the European Sleep Research Society, 25-28 September 2018, Basel, [O028: A computer algorithm to quantify REM sleep without atonia]. *J Sleep Res*, 27 Suppl 1:e12751, 2018.
- 88** B. Kemp, A. Varri, A. C. Rosa, K. D. Nielsen, and J. Gade. A simple format for exchange of digitized polygraphic recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 82(5):391–393, 1992.
- 89** I. Feinberg and T. C. Floyd. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*, 16(3):283–291, 1979.
- 90** J. Jeppesen, M. Otto, Y. Frederiksen, A. K. Hansen, T. D. Fedorova, K. Knudsen, A. Nahimi, D. J. Brooks, P. Borghammer, and M. Sommerauer. Observations on muscle activity in REM sleep behavior disorder assessed with a semi-automated scoring algorithm. *Clin Neurophysiol*, 129(3):541–547, 2018.
- 91** A. Iranzo, P. L. Ratti, J. Casanova-Molla, M. Serradell, I. Vilaseca, and J. Santamaria. Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 32(9):1149–1153, 2009.
- 92** R. B. Postuma, J. F. Gagnon, S. Rompre, and J. Y. Montplaisir. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74(3):239–244, 2010.
- 93** T. Sasai-Sakuma, B. Frauscher, T. Mitterling, L. Ehrmann, D. Gabelia, E. Brandauer, Y. Inoue, W. Poewe, and B. Högl. Quantitative assessment of isolated rapid eye movement (REM) sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: clinical and research implications. *Sleep Med*, 15(9):1009–1015, 2014.
- 94** A. Stefani, D. Gabelia, B. Högl, T. Mitterling, P. Mahlknecht, H. Stockner, W. Poewe, and B. Frauscher. Long-Term Follow-up Investigation of Isolated Rapid Eye Movement Sleep Without Atonia Without Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med*, 11(11):1273–1279, 2015.
- 95** J. Montplaisir, J. F. Gagnon, M. L. Fantini, R. B. Postuma, Y. Dauvilliers, A. Desautels, S. Rompre, and J. Paquet. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13):2044–2051, 2010.

- 
- 96** R. Ferri, S. Marelli, F. I. Cosentino, F. Rundo, L. Ferini-Strambi, and M. Zucconi. Night-to-night variability of automatic quantitative parameters of the chin EMG amplitude (Atonia Index) in REM sleep behavior disorder. *J Clin Sleep Med*, 9(3):253–258, 2013.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jannis Klemming, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Fehlende Muskelatonie in der REM-Schlaf Verhaltensstörung: Anwendung und Bewertung einer vereinfachten Methode zur Muskeltonusauswertung (REM sleep without atonia in REM sleep behavior disorder: Application and evaluation of a new scoring method)* 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, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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 un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

# Publikationsliste

## Posterpräsentationen mit Abstrakt-Veröffentlichungen:

*Melatonin therapy response in a large idiopathic REM-sleep behavior disorder cohort*

C. Schäfer, F. Bes, S. Dümchen, **J.Klemming**, D. Wobetzky, D. Kunz

23th Congress of the European Sleep Research Society

Bologna, Italien, September 2016

*A simplified efficient scoring method to quantify REM sleep without atonia*

**J. Klemming**, A. Papakonstantinou, F. Bes, D. Kunz

24th Congress of the European Sleep Research Society

Basel, Schweiz, September 2018

*Ikelos – eine vereinfachte und effiziente Methode zur Muskeltonusbestimmung im REM Schlaf*

**J. Klemming**, F. Bes, A. Papakonstantinou, D. Kunz

27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Hamburg, November 2019

## Vortragspräsentationen mit Abstrakt-Veröffentlichungen:

*A computer algorithm to quantify REM sleep without atonia*

A. Papakonstantinou, **J.Klemming**, F. Bes, D. Kunz

24th Congress of the European Sleep Research Society

Basel, Schweiz, September 2018

*Ikelos - Ein Computer-Algorithmus zur Quantifizierung von REM-Schlaf ohne Atonie*

A. Papakonstantinou, **J.Klemming**, F. Bes, D. Kunz

27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Hamburg, November 2019

# Lebenslauf

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





# Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dieter Kunz für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Seine ansteckende Begeisterung für die Schlafmedizin und seine Fähigkeit zu begeistern fasziniert mich bis heute.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Frederik Bes für die beharrliche Geduld und stetige Ansprechbarkeit während der Betreuung mit der er mich an die Prinzipien wissenschaftlichen Arbeitens herangeführt hat. Diese Arbeit wäre ohne ihn nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich dem Team der Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig Krankenhaus, insbesondere Alexandra Papakonstantinou für die technische Umsetzung des Algorithmus. Ich danke meinem guten Freund Stephan für die statistischen Anmerkungen und die vielen differenzierten und hilfreichen Gespräche.

Für die orthografische Durchsicht der Arbeit danke ich Viktoria und Hendrika.

Nicht zuletzt möchte ich meinen lieben Eltern für ihre uneingeschränkte Unterstützung danken, die es mir ermöglicht hat, diese Arbeit anzufertigen.