

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

DISSERTATION

Melatonin als Therapeutikum der REM-
Schlafverhaltensstörung. Eine polysomnographische
Bewertung.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Wobetzky

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract	9
Deutsch	9
Englisch	11
1. Einleitung	13
1.1 REM-Schlafverhaltensstörung	14
1.1.1 Definition, Symptome und Epidemiologie	14
1.1.2 Pathophysiologie	16
1.1.3 Zusammenhang zwischen RBD und neurodegenerativen Erkrankungen	17
1.1.4 Diagnostik.....	18
1.1.4.1 Polysomnographie	18
1.1.4.2 Visuelle Klassifikationssysteme	19
1.1.5 Therapie	20
1.1.5.1 Clonazepam.....	20
1.1.5.2 Melatonin	21
1.1.6 Fragestellung.....	24
2. Methoden	25
2.1 Datenbank der RBD Patienten.....	25
2.2 Klassifikation der Melatonineinnahme.....	25
2.3 Einschlusskriterien	26
2.4 Video-Polysomnographie	26
2.5 Probandenmatching	28
2.6 Mikrostrukturanalyse.....	28
2.6.1 Allgemeines.....	28
2.6.2 REM-Schlaf-bezogene Variablen	29
2.7 Statistische Auswertung.....	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Makrostrukturanalyse.....	33
3.2 Mikrostrukturanalyse.....	34

4. Diskussion	45
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4.2 Methodendiskussion	46
4.3 Ergebnisdiskussion	49
4.4 Fazit und Ausblick	53
Literaturverzeichnis	54
Eidesstattliche Versicherung	64
Lebenslauf	65
Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einzeldarstellung des Atonie-Indexes der einzelnen Patienten im Nächtevergleich bezogen auf alle REM-Phasen zusammengefasst.	36
Abbildung 2: Boxplot des Atonie-Indexes im Nächtevergleich.....	37
Abbildung 3: Boxplot des Arousal-Indexes (in Anzahl Arousal pro Stunde, h^{-1}) im Nächtevergleich.....	37
Abbildung 4: Boxplot der Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent) im Nächtevergleich.....	40
Abbildung 5: Boxplot der REM-C-Dichte im Nächtevergleich.	41
Abbildung 6: Boxplot der SEM-P-Dichte im Nächtevergleich.....	41
Abbildung 7: Boxplot des Atonie-Indexes im Nächtevergleich.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der untersuchten Variablen der Makrostruktur des Schlafes.	27
Tabelle 2: Makrostrukturen.....	33
Tabelle 3: Mikrostrukturen, alle REM-Phasen.. ..	35
Tabelle 4: Mikrostrukturen, REM-Phase 1.....	38
Tabelle 5: Mikrostrukturen, REM-Phase 2.....	39
Tabelle 6: Mikrostrukturen, REM-Phase 3.....	43
Tabelle 7: Mikrostrukturen, REM-Phase 4.....	44

Abkürzungsverzeichnis

AASM - American Association of Sleep Medicine

Abb. - Abbildung

AG - Aktiengesellschaft

AHI - Apnoe-Hypopnoe-Index

bit - binary digit

bzw. - beziehungsweise

C - certain

ca. - circa

CPU - Central Processing Unit

Dr. - Doktor

EDF - European Data Format

EEG - Elektroenzephalographie bzw. Elektroenzephalogramm

EKG - Elektrokardiographie bzw. Elektrokardiogramm

EMG - Elektromyographie bzw. Elektromyogramm

EOG - Elektrookulographie bzw. Elektrookulogramm

et al. - et alii = und andere

fps - frames per second

GABA - gamma-aminobutyric acid

GmbH - Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gr.vgl. - Gruppenvergleich

Hz - Hertz

ICSD - International Classification of Sleep Disorders

iRBD - idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder

kHz - Kilohertz

min - Minute

MW - Mittelwert

NREM - non-rapid eye movement

OSAS - Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

P - probable

PCM - Puls-Code-Modulation

PLM - Periodic Limb Movements

PLMD - Periodic Limb Movement Disorder
PLMS - im Schlaf auftretende periodische Bewegungen der Extremitäten
PSG - Polysomnographie
RAI - REM-Schlaf-Atonie-Index
RBD - REM sleep behaviour disorder
RBD-SS - REM sleep behavior disorder severity scale
REM - rapid eye movement
RLS - Restless-Legs-Syndrom
RSWA - REM sleep without atonia
s. - siehe
SCN - Nucleus suprachiasmaticus
SD - Standardabweichung
SEM - slow eye movement
SINBAR - Sleep Innsbruck Barcelona
SPT - sleep period time
Tab. - Tabelle
TIB - time in bed
TST - total sleep time
vPSG - Video unterstützte Polysomnographie
WASO - Wake After Sleep Onset
 μV - Mikrovolt

Abstract

Deutsch

Einleitung: Für das Krankheitsbild der REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) ist unter anderem ein im Schlaf emotionales Ausagieren von Träumen typisch. Patienten mit RBD entwickeln häufig verschiedene neurodegenerative Erkrankungen. Die Video-Polysomnographie stellt dabei das wichtigste diagnostische Werkzeug dar. Die Aufhebung der physiologischen Muskelatonie im REM Schlaf (REM sleep without atonia [RSWA]) ist ein notwendiges Kriterium für die Diagnose der RBD. Als Therapeutika der Wahl stehen Clonazepam und Melatonin zur Verfügung. Melatonin weist in vielerlei Hinsicht Vorteile gegenüber der Gabe von Clonazepam auf. Ziel dieser Arbeit ist die Wirkung von exogenem Melatonin auf RBD zu untersuchen.

Fragestellung: Im Rahmen dieses Zieles wurde analysiert, welcher Effekt sich bei erstmaliger Einnahme von Melatonin und bei der dauerhaften Applikation von Melatonin im Vergleich zur Nacht ohne Melatonin, insbesondere bezüglich der Muskelatonie, hilfsweise Arousal im REM-Schlaf, zeigt.

Methodik: Dazu wurden mit Hilfe der Polysomnographie verschiedene Parameter der Makro- und Mikrostrukturanalyse des Schlafes untersucht. Parameter der Makrostruktur des Schlafes sind unter anderem die Gesamtschlafzeit, Anzahl der Minuten im REM-Schlaf oder die Latenzzeit vom Einschlafen zur ersten REM-Episode. Die Mikrostruktur des Schlafes ist hingegen mit aufwendigeren Analysemethoden beurteilbar. Sie wird in der Routine tendenziell nicht bestimmt, könnte aber möglicherweise zu relevanten Kenntnissen führen. Die Ergebnisse basieren auf der Somnolyzer 24x7 Auswertung (The Siesta Group Schlafanalyse GmbH., Wien, Österreich). Die untersuchten Variablen beziehen sich auf spezifische elektrophysiologische Merkmale des REM-Schlafes wie schnelle und langsame Augenbewegungen, Muskeltonus und Weckreaktionen. Insgesamt wurde zwischen 2005 und 2015 bei 11 Patienten (9 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter $69 \pm 5,95$ Jahre) die Struktur des REM-Schlafes der jeweiligen Nächte analysiert. Als Kontrolle wurde die Analyse 11 gesunder, nach Alter und Geschlecht gematchter, Personen verwendet (9 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter $70 \pm 5,82$ Jahre).

Ergebnisse: RBD Patienten verbringen zwar mehr Zeit im REM-Schlaf als Gesunde, haben aber weniger Muskelatonie ($p < 0,001$). Die Anzahl an Weckreaktionen ergab im

Gruppenvergleich keine Unterschiede. Beim Vergleich der Nächte tendieren die Patienten in der 2. REM-Phase unter Melatoninbehandlung zu einer wachsenden Muskelatonie ($p = 0,064$). Bezüglich des Arousal-Indexes ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie haben aufgrund der kleinen Fallzahl und der retrospektiven Analyse explorativen Charakter, zeigen aber eine Tendenz, die weitere unabhängige Folgestudien mit einer größeren Fallzahl rechtfertigen. Bis dahin sollte unbeantwortet bleiben, ob Melatonin, im Sinne einer evidenzbasierten Medizin, eine Alternative zu Clonazepam darstellt.

Englisch

Introduction: REM sleep behaviour disorder (RBD) is characterized by nocturnal motor activity during REM sleep. RBD is frequently associated with different neurological disorders. The most important diagnostic tool used for RBD is video-polysomnography. REM Sleep Without Atonia (RSWA) is one of the required diagnostic criteria. Therapeutically, clonazepam and melatonin are the two main medications used in clinical management. Melatonin has some advantages compared to the application of clonazepam. The aim of this research is to examine the effect of melatonin for RBD.

Objective: To address this aim, putative effects of melatonin, particularly regarding muscle tone and arousals in REM sleep, were examined in RBD patients with first-time taking of melatonin, and continuous application of melatonin in comparison to the night without medication of melatonin.

Methods: Different parameters of the macro- and micro structural analysis of sleep were examined. Parameters of the macro structure of sleep are for example the total sleep time, time spent in REM sleep, or latency to REM sleep. While the micro structure of sleep can only be evaluated with more complex analysis methods not used in daily clinical routine. Such analysis could possibly lead to relevant clinical insights and knowledge. The results of this study are based on the Somnolyzer 24x7 evaluation tool (The Siesta Group Schlafanalyse GmbH., Vienna, Austria). The variables refer to specific signs of REM sleep: rapid and slow eye movement, muscle tone and arousals. Between 2005 and 2015 eleven RBD patients (9 men, 2 women; mean age $69 \pm 5,95$ years) were studied and compared with 11 healthy controls matched for age and gender (9 men, 2 women; mean age $70 \pm 5,82$ years).

Results: As such, patients with RBD spent more time in REM sleep, but had less muscle atonia ($p < 0,001$). The number of arousals showed no differences in comparison to healthy controls. Patients on melatonin tended towards increased muscle atonia ($p = 0,064$) in the second phase of REM. With regard to the arousal index no significant results were obtained.

Conclusion: The results of the study are explorative due to the small number of samples and the retrospective analysis. However, they indicate a tendency that justifies further independent follow-up studies with a larger number of samples. The question whether

melatonin in the sense of evidence-based medicine is an alternative to clonazepam should remain without a clear answer.

1. Einleitung

Im Schlaf verkörpert das Gehirn aktive neurale Prozesse, die in rhythmischen Zyklen durchlaufen werden (1). Die Chronobiologie befasst sich mit allen im Organsystem rhythmisch ablaufenden Vorgängen. Von besonderer Bedeutung ist dabei der tägliche Wechsel von Hell und Dunkel (2). Der ausgeprägteste Zeitgeber des circadianen Systems ist das Licht. Das circadiane System hat eine wesentliche Wirkung auf den zeitlichen Vorgang physiologischer Prozesse. Der robusteste circadiane Rhythmus ist die tägliche Änderung der Melatoninsekretion (3, 4). Hierbei erscheint der Schlaf-Wach-Rhythmus am präsentesten. Melatonin, das Hormon der Dunkelheit, gibt die Information Dunkel und damit den Beginn und die Zeitspanne der Nacht als ein hormonelles Zeichen an den Organismus weiter (5, 6). Die meisten bisher untersuchten physiologischen Variablen wie Hormone (7), Rezeptordichte und -affinität (8), motorische Aktivität (9) oder Genexpression (10) sind circadian rhythmisiert (4). Es werden einige circadiane Rhythmen direkt vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) (11) und andere in der Peripherie (12) generiert. Ohne den Beitrag des SCN würden jedoch peripher generierte circadiane Rhythmen nach wenigen Zyklen unterbrechen (4, 13). Der SCN stellt die Hauptuhr dar. Durch Licht beziehungsweise Dunkelheit wird sein Aktivitätsrhythmus über non-visuelle Photorezeptoren der Retina mit der Tageszeit der Umwelt synchronisiert (14). Eine Efferenz verläuft über den Sympathicus zur Epiphyse, in der bei Dunkelheit Melatonin sezerniert wird (3, 4, 15).

Der Schlaf besteht aus zwei grundlegend verschiedenen Zuständen, REM-Schlaf und non-REM-Schlaf (NREM), die sich während des Schlafverlaufs gegenseitig abwechseln. Der NREM-Schlaf wird in drei Stadien zunehmender Schlaftiefe eingeteilt (N1, N2 und N3). Der erste komplette Schlafzyklus wird mit dem ersten REM-Schlaf abgeschlossen. Dieser Zyklus hat eine Dauer von ca. 1,5 Stunden und wiederholt sich in einer Nacht vier- bis fünfmal. Die Dauer der REM-Episoden nimmt im Laufe der Nacht zu (16). Im physiologischen REM-Schlaf steigen die Durchblutung und der Sauerstoff- sowie Glukoseverbrauch des Gehirns auf Werte an, die auch im wachen Zustand gemessen werden können. Ebenso steigt die Varianz der Herz- und Atemfrequenz und des Blutdrucks. Typisch für den REM-Schlaf sind, mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur, die Muskelatonie und das periodische Auftreten von schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement, REM) (1).

In Deutschland berichten etwa 25 % der Bevölkerung über Schlafstörungen und deren Folgen (17). Die REM-Schlafverhaltensstörung (REM sleep behaviour disorder, RBD), welche zu Schlafstörungen führt und in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, soll im Folgenden dargestellt werden.

1.1 REM-Schlafverhaltensstörung

1.1.1 Definition, Symptome und Epidemiologie

Nach der International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD 3) sind Parasomnien unerwünschte körperliche Ereignisse oder Erfahrungen, die sich zu Beginn des Schlafes, im Schlaf oder während Weckreaktionen im Schlaf zeigen können. Parasomnien können im NREM, REM oder bei Schlaf-Wach-Übergängen auftreten (18). In den REM-Schlafepisoden träumen wir meistens und erfahren dabei auch Träume wilden Inhalts, zum Beispiel in denen wir uns verteidigen müssen. Gesunde Menschen bewegen sich dabei nicht, da im REM-Schlaf die quergestreifte Muskulatur fast komplett gelähmt ist. Für das erstmals im Jahr 1986 beschriebene Krankheitsbild der RBD ist ein im Schlaf emotionales Ausagieren von Träumen typisch (19). Diese Patienten schlagen und treten während des Traumes häufig um sich, springen aus dem Bett und können dabei sich selbst und/oder ihren Bettpartner verletzen (18, 19). Dadurch haben Patienten mit RBD einen hohen Leidensdruck, weshalb sie verschiedene Maßnahmen ergreifen, zum Beispiel das Schlafen in einem unmöblierten Zimmer. Es wird deshalb eine Sicherung der Schlafumgebung empfohlen (Level-A-Empfehlung) (20, 21). Außerdem kann es zu Vokalisationen, Schreien oder zu komplexen Bewegungen der Extremitäten während des REM-Schlafs kommen. Des Weiteren können RBD-Patienten mit einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit auffallen, welche auf die Schlafragmentierung zurückzuführen ist (18).

Es werden zwei Formen der RBD unterschieden: die idiopathische RBD (iRBD) und die sekundäre RBD (22). Neurologische Krankheiten wie der Morbus Parkinson, die Lewy-Körper-Demenz, die Multisystematrophie (vorwiegend α -Synucleinopathien), die leichte kognitive Störung und der Gebrauch von Medikamenten wie lipophile Betablocker (zum Beispiel Bisoprolol) oder Antidepressiva (zum Beispiel Sertralin, Fluoxetin, Venlafaxin, Clomipramin, Paroxetin, Citalopram) sind für eine sekundäre RBD als ursächlich

anzusehen (23). Patienten, die an dieser sekundären Form der RBD leiden, sind zur Zeit der Diagnosestellung unter 50 Jahre, aber nicht jünger als 40 Jahre alt (24).

Ist bei den Patienten keine ursächliche Vorerkrankung und keine positive Medikamentenanamnese zu finden, liegt eine iRBD vor. Diese Form besteht bei etwa 60% der Fälle (18). Patienten, die an einer iRBD leiden, sind bei Diagnosestellung 50 oder älter (23). iRBD ist nach ICSD 3 durch wiederholte Vokalisationen oder komplexe Bewegungen im REM-Schlaf definiert. Die Ereignisse müssen mit Hilfe der Video-Polysomnographie (vPSG) dokumentiert werden. Allerdings kann die Diagnose bei entsprechender Vorgeschichte auch klinisch gestellt werden. In der vPSG, genauer aus den EMG-Ableitungen, muss ein Verlust der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf erkennbar sein. Des Weiteren darf die Schlafstörung nicht durch andere Schlafstörungen, neurologische Störungen, Medikamenten- oder Substanzgebrauch besser erklärt werden (18).

Darüber hinaus haben iRBD-Patienten signifikant mehr Probleme mit dem kardiovaskulären, nephrologischen und gastrointestinalen Funktionssystem als gesunde Probanden. Dazu zählen Sialorrhö, Obstipation, orthostatische Hypotension und erektile Dysfunktion bei Männern zu den häufigsten autonomen Dysfunktionen bei iRBD (25). Dieser Sachverhalt ist dahingehend interessant, da die Obstipation, neben der RBD (26), auch als Frühsymptom vor den typischen Parkinsonsymptomen auftreten und somit der Krankheitsbeginn im Durchschnitt um 10 Jahre oder länger zurückdatiert werden kann (27).

Die Prävalenz bei der Gesamtbevölkerung ist bisher nicht gut erforscht (28) und wird auf 0,5 (29) bis 2,0% (30) geschätzt. Dabei sind Männer nicht stärker von der RBD betroffen als Frauen (31). Es wird davon ausgegangen, dass bei Frauen eine mildere Form der RBD vorliegt und somit ein weitaus höherer Teil der Frauen an RBD erkrankt ist (23).

Eine Studie in Japan untersuchte 469 japanische Patienten mit Morbus Parkinson. Die Prävalenz möglicher RBD-Patienten in dieser Kohorte betrug 31,1% (32). Andere Studien fanden heraus, dass 15 (33) bis 58% (34) der Patienten mit Morbus Parkinson an RBD-Symptomen leiden.

Es gibt einen deutlichen Hinweis auf ein familiär gehäuftes Auftreten der iRBD. Sind die Eltern an einer iRBD erkrankt, steigt das Risiko der Kinder ebenfalls an einer iRBD zu erkranken. Andersherum ist es genauso. Tritt in der Generation der Kinder eine iRBD

auf, besteht ein erhöhtes Risiko für die Eltern eine iRBD zu entwickeln. Weitere Studien sind jedoch notwendig (35).

Laut einer Studie von Postuma et al. sind Rauchen, Kopfverletzungen, eine Exposition mit Pestiziden und das Arbeiten in der Landwirtschaft potentielle Risikofaktoren an einer iRBD zu erkranken (36).

1.1.2 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus zur Entstehung der RBD ist noch unklar. Allerdings wurde gezeigt, dass dieser der Pathologie von α -Synucleinopathien ähnlich ist (37). Eine zentrale Rolle nimmt dabei der Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex ein (38). Mit Hilfe der Neuromelanin-sensitiven Magnetresonanztomographie können Veränderungen an diesem Komplex festgestellt werden. Bei Patienten mit RBD zeigt sich eine verringerte Signalintensität als in der gesunden Kontrollgruppe. Diese Signalreduktion wurde von Radiologen ausgewertet und war für die Diagnose der RBD zu 82,5% sensitiv und zu 81% spezifisch (39). Patienten, die sowohl an Parkinson als auch an RBD erkrankten, hatten eine stärker ausgeprägte reduzierte Signalintensität als Patienten mit der alleinigen Diagnose des Morbus Parkinson. Die bei der Neuromelanin-sensitiven Magnetresonanztomographie aufgezeigte reduzierte Signalintensität korreliert mit dem Grad der motorischen Aktivität während des REM-Schlafes (40).

Der REM-Schlaf wird im Hirnstamm durch die „REM-OFF-Region“ und die „REM-ON-Region“, welche reziprok miteinander verschaltet sind, gesteuert. Die beiden Kernkomplexe sind über Afferenzen und Efferenzen mit zahlreichen Hirnarealen verknüpft, die in die Schlafregulation involviert sind. GABAerge REM-ON-Neurone des Nucleus sublaterodorsalis hemmen GABAerge REM-OFF-Neurone im periaquäduktalen Grau und dem lateralen pontinen Tegmentum. Diese hemmen die GABAergen REM-ON-Neurone des Nucleus sublaterodorsalis. Die Efferenz der REM-ON-Region (Nucleus sublaterodorsalis) zum Rückenmark, zur Unterdrückung motorischer Aktivität im REM-Schlaf, erfolgt über glutamaterge Neurone, welche über GABAerge und glycinerge Interneurone die Aktivität spinaler α -Motoneurone hemmen. Bei einer Läsion der REM-ON-Region kommt es zu einer verminderten Hemmung spinaler α -Motoneurone und damit zum Auftreten der Muskelaktivierung im Schlaf (41).

In einem Tierversuch mit Ratten wurde gezeigt, dass der Locus subcoeruleus dem Nucleus sublaterodorsalis entspricht. Dieser Kern enthält glutamaterge Neurone, welche die GABAergen und glycinergen Neurone der Medulla oblongata aktivieren. Dies führt wiederum zu einer Blockade des unteren Motoneurons und sorgt somit für die typische Muskelatonie während des REM-Schlafes. Bei der Ratte führen toxische Läsionen im Nucleus sublaterodorsalis zum Verlust der Muskelatonie im REM-Schlaf (42).

1.1.3 Zusammenhang zwischen RBD und neurodegenerativen Erkrankungen

Patienten mit RBD entwickeln häufig innerhalb eines bestimmten Zeitraumes verschiedene neurodegenerative Erkrankungen (5, 9). Dazu zählen Morbus Parkinson, Lewy-Body-Demenz und Multisystematrophie (43), sogenannte Synucleinopathien (44). α -Synucleinopathie ist eine Bezeichnung für eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, deren Pathomechanismus auf einer fehlerhaften Faltung und intrazellulären Ablagerung von unlöslichem α -Synuclein beruht und somit zu einem Funktionsverlust der Zelle führt (45).

81% der Männer im Alter von ≥ 50 erkranken im Mittel innerhalb von 14 Jahren vom Zeitpunkt der ersten Symptome der iRBD an einem Morbus Parkinson und/oder einer Demenz (46). Eine weitere Studie zeigte, ebenfalls in einem Intervall von 14 Jahren, sogar eine Konversion zu einer neurodegenerativen Erkrankung in 91% der Fälle (47).

Folglich wird davon ausgegangen, dass die RBD ein Prädiktor für eine Synucleinopathie und somit ein präklinischer Marker für neurodegenerative Erkrankungen ist. Dies konnte auch mit Hilfe der Autopsie von verstorbenen Patienten mit iRBD gezeigt werden. Von 172 Erkrankten wurde bei 170 Patienten postmortal eine neurodegenerative Erkrankung nachgewiesen, wovon 160 das gemeinsame pathologische Merkmal einer Synucleinopathie zeigten (26).

Riechstörungen und gestörtes Farbsehen gelten als Frühsymptome bei mit α -Synuclein assoziierten neurodegenerativen Erkrankungen. Diese treten in den meisten Fällen mindestens fünf Jahre vor dem Krankheitsbeginn auf (48).

Die Krankheiten Morbus Alzheimer (49), Chorea Huntington (50), Progressive supranukleäre Blickparese (51), Machado-Joseph-Krankheit, Spinozerebelläre Ataxie

Typ 3 (52) oder Amyotrophe Lateralsklerose (53) wurden in einzelnen Studien, wenngleich selten, auch mit der RBD in Verbindung gebracht. Diese Krankheitsbilder, welche nicht zu den Synucleinopathien zuzuordnen sind, können zu parkinsonartiger Symptomatik führen: Tremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität. Die Symptome der RBD entwickeln sich gleichzeitig oder nach dem Auftreten von Parkinsonismus. Bei Patienten mit Synucleinopathien entwickeln sich hingegen die RBD Symptome viele Jahre bis Jahrzehnte vor dem Erstauftreten von kognitiven und motorischen Störungen (29).

Dieser Sachverhalt kann anhand des Modells nach Braak erklärt werden. Es wird diskutiert, dass Lewy-Körper zuerst in den für den REM-Schlaf bedeutenden Kernregionen und erst später in der Substantia nigra, verantwortlich für die Parkinsonerkrankung, entstehen (54).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Polysomnographie

Neben der gründlichen Erhebung einer Schlafanamnese mit spezifischen Fragen zur RBD, stellt die vPSG das wichtigste Werkzeug in der Diagnostik zum Verlust der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf (REM sleep without atonia; RSWA) dar. In 84% der Fälle war eine einmalige vPSG ausreichend, eine sichere Diagnose der RBD zu stellen (18, 23).

Nach der American Association of Sleep Medicine (AASM) sind bestimmte Kriterien für die RSWA-Messung notwendig. Um eine REM-Schlaf-Epoche (Standard-Zeitabschnitt von 30 Sekunden) als positiv für tonische Muskelaktivität zu bezeichnen, müssen mindestens 50% der Epoche mit einer erhöhten Amplitude (Überschreitung der minimalen Amplitude des NREM-Schlafes) der Muskelaktivität im Kinn auffallen und/oder in einer REM-Schlaf-Epoche fünf oder mehr Miniepochen von 3 Sekunden Länge mit phasischer Muskelaktivität mit einer EMG-Aktivität von mindestens 0,5 Sekunden Dauer registriert werden (55). Die visuelle Auswertung ist zeitaufwändig und durch den menschlichen Auswerter subjektiv. Die Gruppe Sleep INnsbruck BARcelona (SINBAR) entwickelte ebenfalls eine Methode zur Diagnosestellung der RBD. Hierbei werden unter anderem die EMG-Aktivität des Musculus mentalis, Musculus flexor digitorum superficialis sowie Musculus extensor digitorum brevis berücksichtigt. Dabei

wurden, im Unterschied zur Messung nach AASM-Kriterien, Cut-off-Werte für die Muskelaktivität validiert. Die EMG-Aktivität wird in tonisch, phasisch und „any“ (entweder tonisch oder phasisch) eingeteilt. Die tonische EMG-Aktivität berücksichtigt nur die Ableitung des Musculus mentalis. Eine Epoche wird als tonisch klassifiziert, wenn mindestens 50% der Epoche mit einer erhöhten Amplitude der Muskelaktivität im Kinn auffallen und die Hintergrund-EMG-Aktivität mindestens um das Doppelte überschritten wird. Die Einteilung der Aufnahme in Miniepochen (drei Sekunden) bildet die Grundlage für die Klassifizierung der phasischen EMG-Aktivität. Dabei wird jede Miniepoche in zwei Kategorien eingeteilt: Vorhandensein und Nichtvorhandensein der phasischen EMG-Aktivität. Man spricht von einer phasischen EMG-Aktivität, wenn diese mit ihrer Dauer zwischen 0,1 und 5 Sekunden liegt und die Hintergrund-EMG-Aktivität mindestens um das Doppelte überschreitet. Alle Miniepochen, die diese Muskelaktivität aufweisen, werden addiert und prozentual mit dem Gesamt-REM-Schlafanteil ins Verhältnis gesetzt (56).

Neben der RSWA-Messung werden weitere wichtige polysomnographische Merkmale erfasst. Als Apnoe bezeichnet man das vollständige Sistieren der Atmung für mindestens zehn Sekunden (55). Hypopnoe ist definiert als eine Verminderung des Atemflusses um mindestens 30% des Ausgangswertes, wenn entweder die Sauerstoffsättigung um mindestens 3% gefallen ist oder das Ereignis mit einem Arousal assoziiert ist (55). Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) umfasst die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf (55). Die, während des REM-Schlafes auftretenden, Arousal werden durch die AASM definiert und im Kapitel 2.6.2 erläutert (55). Der Arousal-Index ergibt sich aus der Anzahl der Weckreaktionen im EEG pro Stunde Schlaf (57). Arousal im Schlaf dienen der Wiederherstellung des Kontakts zwischen Organismus und Umwelt (58). Das im Schlaf pro Stunde vermehrte Auftreten periodischer Beinbewegungen (PLMS) wird im PLM-Index erfasst (59).

1.1.4.2 Visuelle Klassifikationssysteme

Die REM sleep behavior disorder severity scale (RBD-SS) ist ein einfaches Werkzeug die REM-Schlafverhaltensstörung mit Hilfe des Videos aus der PSG-Aufzeichnung einzuordnen. Entscheidend sind dabei die Art und der Ort der Motorik und das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Vokalisationen während des REM-Schlafes.

Daraus ergibt sich folgende Wertung. Die Zahl 0 steht für keine sichtbaren Bewegungen oder nur RSWA. 1 steht für kleine Bewegungen der distalen Extremitäten, Zuckungen und Grimassieren. Bewegt der Patient die proximalen Extremitäten, wird dies mit 2 bewertet. Die Zahl 3 wird verwendet, wenn es beim Patienten zu Bewegungen des Rumpfes kommt, der Patient die Position wechselt oder sogar aus dem Bett stürzt. Kommt es beim Patienten während des REM-Schlafes zu Vokalisationen, zum Beispiel Sprechen, Rufen, Murmeln, Lachen oder Schreien, wird dies mit 1 oder mit 0 bei Abwesenheit dieser Vokalisationen bewertet.

Die Dokumentation der Bewertungen für Motorik und Vokalisationen wird mit einem Punkt getrennt (60).

1.1.5 Therapie

Für die REM-Schlafverhaltensstörung gibt es viele therapeutische Ansätze. Allerdings berichten lediglich Patienten unter Clonazepam- und Melatonineinnahme von anhaltender Symptombesserung (23).

1.1.5.1 Clonazepam

Clonazepam ist ein Benzodiazepin und wirkt an GABA_A-Rezeptoren. Die Frequenz der GABA-bedingten Öffnung des Chloridkanals wird durch Clonazepam allosterisch erhöht. Somit verstärkt sich die Leitfähigkeit für Chloridionen und es kommt zu einer Hyperpolarisation der Neurone. Die Erregbarkeit der Zelle wird nun durch die Hyperpolarisation als auch durch die Verminderung des Membranwiderstands gehemmt. Typisch für Benzodiazepine ist das gehäufte Auftreten von Entzugssymptomen nach plötzlichem Absetzen der Medikation, welches durch die starke Toleranzentwicklung bedingt ist (61).

Die Therapie der RBD mit Clonazepam erweist sich als probates Mittel das aggressive Ausagieren von Träumen zu beherrschen (62) und ist das Therapeutikum der Wahl (Level-B-Empfehlung) (63). Eine einmalige Gabe von Clonazepam am Abend führt bei 87% der Patienten zu einer Unterdrückung der klinischen motorischen Aktivität (64), wobei die Symptomatik nach Absetzen sofort wieder auftritt (65).

Es wurde allerdings auch gezeigt, dass eine eindeutige Diskrepanz zwischen den subjektiven und objektiven Effekten von Clonazepam bei RBD besteht, das heißt es konnten keine objektiven messbaren Effekte für die Wirkung von Clonazepam bei RBD beschrieben werden. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte ein möglicher Effekt von Clonazepam auf eine Veränderung der aggressiven Trauminhalte und somit eine Unterdrückung der ausgeprägten Bewegungen sein. Dieser Aspekt ist allerdings schwer messbar (66).

Clonazepam kann zu einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen führen: Delir, kognitiven Störungen (67), Schlaflosigkeit, schwankende Stimmung, Schwindel, sexuelle Dysfunktion und Übelkeit (68). Diese Nebenwirkungen müssen insbesondere bei der RBD-Therapie betrachtet werden, da die meisten Patienten mit RBD höheren Alters sind, motorische oder kognitive Einschränkungen haben können und in der Regel an mehreren Krankheiten gleichzeitig leiden und somit eine entsprechende Polymedikation benötigen, die unerwünschte Wirkungen wahrscheinlicher machen (69). Des Weiteren kann Clonazepam zu einer Exazerbation eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms führen (70).

1.1.5.2 Melatonin

Melatonin ist ein Hormon, welches in der Epiphyse aus Serotonin produziert wird (15). Die Epiphyse ist unpaarig in der Mitte des Gehirns angelegt und besteht zu 80 Prozent aus Pinealozyten, welche Melatonin produzieren (71). Die Sekretion dieses Hormons unterliegt einer circadianen Rhythmik. Während des Tages wird die Produktion durch Licht gehemmt, in der Nacht steigt die Sekretion des Melatonins an. Im SCN des Hypothalamus sind hauptsächlich die Melatoninrezeptoren MT1 lokalisiert. Diese haben eine entscheidende Bedeutung für die Regulation des circadianen Rhythmus (15). Die Helligkeit der Umwelt wird über non-visuelle Photorezeptoren der Retina gemessen. Ihre Informationen werden über den tractus retinohypothalamicus monosynaptisch an den SCN weitergeleitet (14, 72, 73). Über das ganglion cervicale superior und die nuclei paraventriculares nimmt eines der vom SCN ausgehenden Signale den Weg zur Epiphyse (3, 73). Dort wird über die Aktivierung von alpha1- und beta1- Rezeptoren die Information Hell-Dunkel in das hormonelle Signal Melatonin übertragen (73, 74).

Melatonin aktiviert zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren MT1 und MT2, welche sich in der Retina, im cerebralen Kortex, im Hypothalamus, im Mesencephalon, im periaquäduktalen Grau, im Kleinhirn, im Hippocampus, in den Ovarien, in den Nieren, in der Pankreas, in Adipozyten und in Immunzellen befinden (75, 76). Während des Tages sind die Melatoninrezeptoren des SCN nicht empfindlich für die Wirkung von Melatonin. MT2-Rezeptoren sind in der Morgen- und Abenddämmerung sensitiv für Melatonin und bewirken eine Phasenverschiebung (77, 78). MT1-Rezeptoren sind zu Beginn der Nacht sensitiv und reduzieren die Feuerungsrate von SCN-Neuronen (78, 79).

In einem Tierversuch mit genetisch veränderten RBD-Mäusen zeigt sich durch Melatonin, im Gegensatz zu Clonazepam, ein stärkerer Effekt bei der Abnahme der motorischen Aktivität und der Wiederherstellung der Muskelatonie im REM-Schlaf (80).

Kunz et al. zeigten 1999 in einer Open-label-Studie mittels vPSG im REM-Schlaf einen signifikanten Anstieg der Muskelatonie unter Melatonineinnahme (Reduktion der RSWA von 32% auf 11%) (65) und 2010 in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit cross-over Design eine signifikante Reduktion der RSWA von 39% auf 27% bei Gabe von Melatonin (81). Takeuchi et al. (82) demonstrierten 2001 in einer Fallserie mittels vPSG, dass die Einnahme von Melatonin die tonische REM-Aktivität signifikant reduziert (von 16 zu 6%). Bonakis et al. und Nomura et al. konnten mit Hilfe der vPSG eine Abnahme der motorischen Aktivität unter Einnahme von Melatonin-Rezeptor-Agonisten zeigen (83, 84). Esaki et al. konnten keinen statistisch signifikanten Effekt von Ramelteon (Melatonin-Rezeptor-Agonist) auf die RSWA vorweisen (85).

Es wurde gezeigt, dass sich unter Melatoningabe die klinische Symptomatik innerhalb von mehreren Wochen verbessert. Auch in der PSG stellte sich innerhalb von mehreren Monaten eine allmähliche Rekonvaleszenz ein. Nach dem Absetzen des Melatonins sind die klinischen Symptome in einem Zeitraum von mehreren Monaten zurückgekehrt, aber haben ihre vorherige Ausprägung nicht erreicht (86). Andere Arbeiten haben gezeigt, dass die Wirkung des Medikaments überdauernd ist, zum Teil die Symptomatik auch Jahre nach Absetzen des Melatonins nicht erneut auftritt (81, 87).

Aufgrund dieser Wiederherstellung der Muskelatonie durch Melatonin und den überdauernden Effekt dieses Hormons, hat Melatonin eine größere Wirkung auf die Pathophysiologie der RBD als Clonazepam (65, 81, 86-88). Dieser Einfluss wird ebenso durch die Erkenntnisse deutlich, dass die abendliche Gabe von Melatonin die erste REM-Schlafepisode verlängert (89) und bei Patienten mit reduzierter REM-Schlafdauer den REM-Schlafanteil in den Normbereich erhöht (87).

Die Gabe von Betablockern kann zu einer Verminderung der Melatoninproduktion führen. Daraus ergeben sich spezifische Veränderungen im REM-Schlaf, welche allerdings durch die abendliche Gabe von Melatonin wieder aufgehoben werden können (90).

Die Nebenwirkungen von Melatonin sind deutlich weniger ausgeprägt als bei Clonazepam. Typische unerwünschte Wirkungen von Melatonin sind Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Erschöpfung und Unkonzentriertheit (91). Bei oral aufgenommenem Melatonin liegt die Halbwertszeit bei ca. einer Stunde und die Bioverfügbarkeit bei ca. 15 Prozent (92).

Melatonin wirkt nicht nur auf den menschlichen Schlaf, sondern beeinflusst auch Prozesse wie Immunmodulation oder Tumorwachstum (93). Sollte Melatonin auf alle diese Prozesse keine direkte Wirkung haben, scheint Melatonin einen übergreifenden Mechanismus zu beeinflussen.

1.1.6 Fragestellung

Melatonin weist einige Vorteile gegenüber der Gabe von Clonazepam auf: stärkerer Effekt bei der Abnahme der motorischen Aktivität und der Wiederherstellung der Muskelatonie im REM-Schlaf (80), größere direkte Wirkung auf die Pathophysiologie der RBD (65, 81, 86-88), ein überdauernder Effekt (81, 87) und weniger ausgeprägte Nebenwirkungen (91). Diese Vorteile, die subjektive Besserung der Symptomatik (86) und die regulierende Wirkung von Melatonin über das circadiane System auf den REM-Schlaf (87) sprechen für Melatonin als das Therapeutikum der Wahl bei der RBD.

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, welche Wirkungen exogenes Melatonin auf die REM-Schlafverhaltensstörung hat. Es ergeben sich zwei Hypothesen: 1.) Melatonin bewirkt eine Abnahme der motorischen Aktivität im Schlaf; 2.) Melatonin hat eine geringe Akutwirkung und einen Dauereffekt.

Das Thema wird mit Hilfe einer Mikrostrukturanalyse von verschiedenen REM-Schlaf-bezogenen Variablen, welche im Methodenteil genauer erläutert werden, bearbeitet. Dabei wird der Schwerpunkt insbesondere auf die Muskelatonie, hilfsweise Arousal im REM-Schlaf, gesetzt.

2. Methoden

Diese Dissertation wurde unter Beachtung der „Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ angefertigt.

2.1 Datenbank der RBD Patienten

Um eine Übersicht aller Patienten, aus der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig-Krankenhaus in Berlin, mit iRBD zu erhalten, wurde eine Datenbank erstellt. Zwischen 2005 und 2015 wurden 102 Patienten mit iRBD erfasst. Die Diagnose wurde klinisch und mithilfe der vPSG nach den Diagnosekriterien der ICSD 3 gestellt (18). 94 Patienten, das entspricht 92 Prozent, wurden mit 2 bis 4 mg Melatonin für mindestens fünf Monate behandelt.

Alle Patienten hatten nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

2.2 Klassifikation der Melatonineinnahme

Die Melatonineinnahme unserer Patienten wurde wie folgt klassifiziert:

Kategorie A: Baseline, ohne Melatonin

Kategorie B: akuter Effekt von Melatonin (Akutbehandlung)

Kategorie C: Dauereffekt von Melatonin (langfristige Behandlung)

Die Patienten erhielten folgende Anweisung zur Einnahme von Melatonin. Melatonin sollte innerhalb von 30 Minuten vor dem Zubettgehen, im Zeitintervall zwischen 22 bis 23 Uhr, niemals nach 23:30 Uhr eingenommen werden. Für den Fall, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht zu Bett gingen, sollten sie an diesem Abend Melatonin nicht einnehmen. Non-Responder verstanden Melatonin als Schlafmittel und nahmen Melatonin vor dem Zubettgehen ein. Damit veränderten sie aber den Einnahmezeitpunkt teilweise um mehrere Stunden innerhalb weniger Tage.

2.3 Einschlusskriterien

Für diese Promotion konnten also nur Daten von Patienten verwendet werden, welche nach der Diagnosestellung Melatonin rezeptiert bekommen und eingenommen haben. Des Weiteren mussten diese Patienten mindestens eine polysomnographische Folgeuntersuchung erhalten haben. Dies traf lediglich auf 13 Patienten zu. Zwischen erstmaliger Melatonineinnahme und der Folgeuntersuchung lagen im Mittel $2,07 \pm 1,17$ Jahre (Median: 2 Jahre). Insgesamt mussten die Patienten somit eine Nacht im Schlaflabor ohne Melatonineinnahme, eine weitere Nacht mit erstmaliger Einnahme von Melatonin und in der Folgeuntersuchung mit einer langfristigen Einnahme von Melatonin verbracht haben. Zwischen den ersten drei Nächten im Schlaflabor und der polysomnographischen Folgeuntersuchung mussten mindesten fünf Monate liegen. Insgesamt erfüllten 11 Patienten (9 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten drei Nächte im Schlaflabor $69 \pm 5,95$ Jahre; Median: 71 Jahre) die erforderlichen Einschlusskriterien. Die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung lag bei unseren RBD-Patienten zwischen einigen Monaten und 40 Jahren. Diese 11 Patienten hatten bei der RBD-SS im Mittel einen Wert von $2.0 \pm 0,29$ (Median: 2.0).

Bei drei Patienten lag ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), bei fünf Patienten periodische Beinbewegungen (PLMD) und bei zwei Patienten ein Restless-Legs-Syndrom (RLS) als Komorbidität vor.

2.4 Video-Polysomnographie

Mit Hilfe der vPSG werden unter anderem die Makrostruktur des Schlafes und die Atmung ermittelt (94). Die Parameter der Makrostruktur des Schlafes, die bei unseren 11 Patienten und 11 gesunden Probanden genauer untersucht wurden, werden in der Tabelle 1 definiert.

Variable	Definition
Bettzeit (TIB) in min	Zeit, in der sich der Patient zur Messung im Bett befindet (Licht aus bis Licht an)
Schlafperiodenzeit (SPT) in min	Zeit von Schlafbeginn bis Schlafende
Gesamtschlafzeit (TST) in min	Kumulierung der Zeit verbracht in NREM-Stadien N1, N2 und N3 sowie des REM-Schlafes
Schlafeffizienz in Prozent	Verhältnis der Gesamtschlafzeit und der Bettzeit bzw. Schlafperiodenzeit (TST/TIB, TST/SPT)
REM-Latenz in min	Zeitverlauf vom Schlafbeginn bis erster Epoche REM-Schlaf
NREM1	Anzahl Minuten in Stadium N1
NREM2	Anzahl Minuten in N2
Tiefschlaf	Anzahl Minuten in N3
REM	Anzahl Minuten in REM
WASO	Wake After Sleep Onset: Anteil des Stadiums Wach an der SPT

Tabelle 1: Übersicht der untersuchten Variablen der Makrostruktur des Schlafes.

Die Schlafstadien wurden nach AASM-Standard epochenweise ausgewertet (55). Eine Epoche umfasst ein Zeitintervall von 30 Sekunden Dauer.

Die Patienten wurden bei der Erst- und Folgeuntersuchung an jeweils drei Nächten polysomnographisch mit den Parametern EEG, EOG, EMG des Musculus mentalis und des Mundbodens, EKG, nasaler und oraler Atemfluss, thorakaler und abdomineller Atemexkursion, peripherer Sauerstoffsättigung sowie EMG der Musculi tibialis anteriores beidseits untersucht.

Für die Analyse wurden von der Erstuntersuchung die zweite Nacht als Kategorie A (Baseline) und die dritte Nacht als Kategorie B (Akutbehandlung) verwendet. Für die Kategorie C (langfristige Behandlung) wurde die zweite Nacht der polysomnographischen Folgeuntersuchung gewählt.

Bei 11 Patienten wurden also insgesamt 33 Nächte ausgewertet. 29 Nächte wurden mit Hilfe eines digitalen Aufnahmesystems (Monet 24-CPU hardware, TMS International, Enschede, Niederlande und Rembrandt 7.5 software, Medcare Automation, Amsterdam, Niederlande) polysomnographisch aufgezeichnet. Vier Nächte wurden mit einem Sagura Polysomnograph 2000 (Dr. Sagura RMS AG, Muehlheim am Main, Germany) aufgezeichnet. Alle Aufnahmen schlossen sechs EEG-Ableitungen (F3-A2,

F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), zwei EOG-Kanäle, ein EMG-Kanal des Kinns, ein EMG-Kanal für den Musculus tibialis anterior jedes Beines, ein EKG, drei respiratorisch bezogene Kanäle (oraler Atemfluss, thorakale und abdominale Atmungsanstrengung), sowie arterieller Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie am Zeigefinger mit ein. Eine Videoaufzeichnung (Bildfrequenz 25 fps) und Audioaufzeichnung (PCM, 8 kHz, 8 bit, mono) wurde zeitsynchron zu allen Messungen durchgeführt.

2.5 Probandenmatching

Zu jedem Patienten wurde ein gesunder Proband aus der SIESTA Datenbank (95) von gleichem Geschlecht, nahe liegendem Alter und passenden Schlafdaten (Schlafperiodenzeit und Schlafeffizienz) gewählt. Somit besteht die Kontrollgruppe aus 11 gesunden Probanden (9 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter $70 \pm 5,82$ Jahre; Median: 72 Jahre).

Die SIESTA Datenbank enthält 198 polysomnographische Aufnahmen gesunder Probanden zwischen 20 und 95 Jahren (94 Männer, 104 Frauen) (95). Für diese Arbeit wurden allerdings die passenden Probanden für die Kontrollgruppe nur aus 160 Probanden (74 Männer, 86 Frauen) bestimmt, da in dieser Gruppe die Ausreißer (mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert) ausgeschlossen wurden (96).

2.6 Mikrostrukturanalyse

2.6.1 Allgemeines

Die oben genannte Makrostruktur des Schlafes wird als Standard über die v-PSG abgeleitet. Die Mikrostruktur des Schlafes ist hingegen mit aufwendigeren Analysemethoden beurteilbar und wird in der Routine tendenziell nicht bestimmt. Die einzelnen Parameter der Mikrostruktur des Schlafes werden im Verlauf eingehend erläutert. Die Ergebnisse basieren auf der Somnolyzer 24x7 Auswertung (The Siesta Group Schlafanalyse GmbH., Wien, Österreich) (97, 98). Das automatische Klassifikationssystem basiert auf einem zentralen EEG-Kanal, zwei EOG-Kanälen und einem Kinn-EMG-Kanal. Der Somnolyzer 24x7 erstellt unter anderem eine

Qualitätskontrolle aller rohen Daten, einen Algorithmus zur Extraktion verschiedener Eigenschaften (zum Beispiel Dichte und Intensität von Schlafspindeln und Deltawellen im EEG, langsamen und schnellen Augenbewegungen), eine Überprüfung der Glaubhaftigkeit der einzelnen Werte und einen statistischen Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe entsprechenden Alters und Geschlechts. Aufgrund der hohen Zuverlässigkeit und Validität des Somnolyzers 24x7 ist diese Methode in der klinischen Routine und in Schlafstudien anwendbar (97).

Für den Austausch der polygraphisch aufgezeichneten Schlafdaten wurde das europäische Datenformat EDF verwendet (99).

2.6.2 REM-Schlaf-bezogene Variablen

Der Parameter **Zeit in der REM-Phase** beschreibt eine Zusammenfassung aller REM-Episoden inklusive Unterbrechungen < 20 Minuten und wird in Minuten angegeben. Die Variable **Zeit im REM-Schlaf** beschreibt die Zeit, in der sich der Patient aktuell nur im REM-Schlaf befindet und wird in Minuten angegeben. Somit muss die „Zeit im REM-Schlaf“ stets geringer sein als die „Zeit in der REM-Phase“ (100).

Man spricht von phasischem REM-Schlaf, epochenweise bewertet, wenn in einer REM-Epoche mindestens eine schnelle Augenbewegung zu verzeichnen ist. Die **Zeit im phasischen REM-Schlaf** wird in der Literatur in Minuten angegeben (100). In dieser Arbeit wird die Zeit im phasischen REM-Schlaf allerdings in Prozent von der Zeit im REM-Schlaf angegeben.

Alle REM-Schlafepochen ohne schnelle Augenbewegungen werden als tonischer REM-Schlaf bezeichnet. Diese Epochen werden addiert und in der Literatur als **Zeit im tonischen REM-Schlaf** in Minuten zusammengefasst (100). Auch für die Zeit im tonischen REM-Schlaf gilt: in dieser Dissertation wird diese Zeit in Prozent von der Zeit im REM-Schlaf angegeben.

Arousal, oder Weckreaktionen, spielen in der Schlafmedizin eine wichtige Rolle. Kommt es während eines NREM-Stadiums zu einem Arousal, kann sich das Schlafstadium ändern. Zu einem Wechsel des Schlafstadiums kann es auch ohne eine EMG-Erhöhung kommen. Im REM-Schlaf muss allerdings zusätzlich eine größere Körperbewegung zu verzeichnen sein, damit ein Stadienwechsel nach einem Arousal vollzogen werden kann (101). Der **Arousal-Index** gibt die Anzahl der Arousal pro

Stunde des REM-Schlafes an (100). Während des REM-Schlaf auftretende Arousal werden durch die AASM definiert. Dabei kommt es schlagartig zu einem Wechsel von einer rascheren EEG-Frequenz wie Alpha, Theta und/oder Frequenzen höher als 16 Hz. Dazu zählen allerdings keine Spindeln. Dieser Zustand muss über drei Sekunden andauern und es müssen mindestens zehn Sekunden Schlaf vorausgegangen sein. Im REM-Schlaf wird eine Erhöhung des submentalen Muskeltonus für mehr als eine Sekunde als Arousal bezeichnet (55).

Der **Atonie-Index** beruht allein auf die EMG-Aktivität der Kinnmuskulatur. Die Werte der EMG-Amplitude werden in Miniepochen mit einer Länge von einer Sekunde verwendet. Der REM-Schlaf-Atonie-Index (RAI) ist definiert als das Verhältnis des prozentualen Anteils von EMG-Miniepochen mit einer mittleren Amplitude von $\leq 1 \mu\text{V}$ und der Gesamtzahl von Miniepochen (mit Ausnahme derer von $1 < \text{Amplitude} \leq 2 \mu\text{V}$) (102).

Die **REM-Dichte** wird als Zeit von schnellen Augenbewegungen pro Minute der im REM-Schlaf verbrachten Zeit berechnet (100).

Die **Intensität schneller Augenbewegungen** ist die Summe der EOG-Amplituden von Augenbewegungen, pro Minute der im REM-Schlaf mit schnellen Augenbewegungen verbrachten Zeit. Sowohl bei der REM-Dichte als auch bei der Intensität schneller Augenbewegungen gilt: schnelle Augenbewegungen werden berücksichtigt, wenn die Korrelation, die Symmetrie, die Amplitude, die Neigung und die Steilheit der korrespondierenden EOG-Wellen mit vorbestimmten Schwellenwerten übereinstimmen (100).

Neben schnellen werden auch langsame Augenbewegungen während des REM-Schlafes beschrieben. Die **SEM-Dichte** wird als Zeit der langsamen Augenbewegungen (0,1 bis 1 Hz) pro Minute der im REM-Schlaf verbrachten Zeit berechnet (100, 103).

Die **SEM-Intensität** ist die Summe der EOG-Amplituden von Augenbewegungen, pro Minute der im REM-Schlaf mit langsamen Augenbewegungen verbrachten Zeit. Auch bei der SEM-Dichte und SEM-Intensität gilt: langsame Augenbewegungen werden berücksichtigt, wenn die Korrelation, die Symmetrie, die Amplitude, die Neigung und die Steilheit der EOG-Wellen mit vorbestimmten Schwellenwerten übereinstimmen (100).

Die Variablen REM-Dichte, Intensität schneller Augenbewegungen, SEM-Dichte und SEM-Intensität werden mit der Zusatzbezeichnung „P“ (probable) oder „C“ (certain) angegeben. Das bedeutet, dass das „P“ für wahrscheinliche und das „C“ für sichere Augenbewegungen steht. „P“ oder „C“ beziehen sich auf die Schwellenwerte, welche für

die Erkennung der Augenbewegungen verwendet werden. Bei „C-Events“ werden, hinsichtlich der Übereinstimmung mit durch Experten markierte Events, auf die höchstmögliche Spezifität optimiert. Bei „P-Events“ wird der Youden-Index maximiert ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) (104).

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS® Statistics, Version 23.

Aufgrund der geringen Anzahl an RBD-Patienten und mangelnder Normalverteilung der untersuchten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich zwischen den Gruppen, das heißt zwischen den RBD-Patienten und den gesunden Probanden angewendet. Für intra-individuelle Vergleiche (also zwischen den Nächten A, B und C) wurden der Friedman beziehungsweise der Wilcoxon-Test für paarweise Tests verwendet.

Infolge der geringen verfügbaren Fallzahl ist die vorliegende Studie als explorative Pilotstudie angelegt. Ein p -Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Mit den gegebenen Fallzahlen (jeweils $n = 11$) konnten Effektstärken von circa 0,94 für verbundene beziehungsweise 1,26 für unverbundene Vergleiche statistisch nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse wurden in Tabellen und Diagrammen dargestellt. In den Tabellen wurde der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) ($MW \pm SD$), der Median sowie die p -Werte der einzelnen Testverfahren angegeben. Mit dem Statistikprogramm SPSS® erfolgte die Darstellung der Ergebnisse in Form von Boxplots. Im Box- and Whiskers-Plot, kurz Boxplot, werden Median, Interquartilsbereich, Ausreißer und Extremfälle einzelner Parameter zusammengefasst dargestellt. Die schwarzen waagerechten Linien im Kasten zeigen den Median. Die Boxenlänge entspricht dem Interquartilsabstand, welcher durch das 25%- und 75%-Quantil begrenzt wird. Ausreißer sind Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Diese sind mit einem kleinen separaten Punkt markiert. Als Extremwerte

bezeichnet man Fälle mit Werten, die mehr als 3 Balkenlängen von der oberen oder unteren Kante des Balkens entfernt sind. Diese Werte sind an einem Stern erkennbar.

3. Ergebnisse

3.1 Makrostrukturanalyse

Die Bettzeit (TIB), Schlafperiodenzeit (SPT), Gesamtschlafzeit (TST), Schlaffeffizienz, REM-Latenz und die Verteilung der Schlafstadien ergaben beim Vergleich der Nächte Baseline (A), Akutbehandlung (B) und langfristige Behandlung (C) keine signifikanten Unterschiede.

Beim Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der REM-Latenz (s. Tab. 2).

Die REM-Latenz ist bei den RBD-Patienten größer als bei den Gesunden. Statistische Tendenzen (p-Wert < 0,1) zeigen sich bei den Variablen TIB, N2 (TIB) und REM (TST). Die TIB ist bei den Patienten länger als bei der Kontrollgruppe. Die Patienten verbringen weniger Zeit im Schlafstadium N2 (bezogen auf die TIB), allerdings mehr Zeit im REM-Schlaf (bezogen auf die TST) als die Gesunden.

Eine Analyse mit Adjustierung bezüglich der TIB ergab keine Änderung der Ergebnisse.

Variablen	Patienten		Patienten Nacht C ^x	Kontroll- gruppe ^x
	Nacht A ^x	p-Wert ^{**} Gr.vgl.		
TIB (in min)	523,91 ± 67,13 532,5	0,062	546,09 ± 60,87 563	477,05 ± 8,27 478
SPT (in min)	465,91 ± 62,22 478,5	0,27	484,59 ± 51,38 500	452,18 ± 20,27 457
REM-Latenz (in min)	106,59 ± 74,68 75	0,035	94,5 ± 43,76 88	57,77 ± 19,47 56,5
N2 (TIB) (in min)	38,27 ± 8,89 37,4	0,056	37,15 ± 5,67 38,3	44,36 ± 6,49 46
REM (TST) (in min)	21,76 ± 5,72 21,6	0,091	21,66 ± 4,63 21,7	16,84 ± 4,7 15,2

Tabelle 2: Makrostrukturen. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, ^xMittelwert ± Standardabweichung, Median, ^{**}Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht C: langfristige Behandlung. Die Zeit, in der sich der Patient zur Messung im Bett befindet (TIB), die Zeit vom Schlafbeginn bis zur ersten Epoche REM-Schlaf (REM-Latenz) und die Anzahl in Minuten in REM ist bei unseren Patienten mit RBD größer als bei der gesunden Kontrollgruppe. Melatonin scheint keinen Effekt auf die untersuchten Makrostrukturen des Schlafes zu haben.

3.2 Mikrostrukturanalyse

Da die Dauer der REM-Phasen im REM-Schlaf im Laufe der Nacht normalerweise zunimmt, wurden alle Variablen der Mikrostrukturanalyse nicht nur insgesamt (REM-Phase 0), sondern auch für jede REM-Phase (1-6) einzeln analysiert.

In allen Nächten der RBD Patienten und unserer gesunden Probanden konnte die REM-Phase 1 nachgewiesen werden. Die REM-Phase 2 konnte nur noch in 32 Nächten bei unseren Patienten mit RBD und in allen 11 Nächten bei unserer gesunden Kontrollgruppe erreicht werden. In 28 Nächten unserer Patienten und in 10 Nächten unserer Kontrollgruppe wurde eine 3. REM-Phase durchlaufen. Die REM-Phase 4 konnte nur noch in 18 Nächten bei den RBD-Patienten und in 9 Nächten bei unserer Kontrollgruppe erreicht werden. Die 5. REM-Phase wurde in 8 (RBD-Patienten) und 5 Nächten (Kontrollgruppe) nachgewiesen. Die REM-Phase 6 wurde in zwei Nächten bei unseren RBD-Patienten erreicht.

Betrachtet man **alle REM-Phasen zusammengefasst**, haben Patienten mit RBD eine geringere Anzahl an schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf (Zeit im phasischen REM-Schlaf) als die gesunde Kontrollgruppe ($p = 0,04$). Die Patienten mit RBD weisen einen niedrigeren Atonie-Index ($p < 0,001$) auf als unsere gesunde Kontrollgruppe. Auch die REM-Dichte ist bei den RBD-Patienten geringer als bei den Gesunden ($p = 0,028$). Die SEM-Intensität ist bei unseren Patienten mit RBD in der Baseline-Nacht höher als bei den gesunden Probanden ($p = 0,04$). Bezüglich der Weckreaktionen ergibt sich kein signifikantes Ergebnis (s. Tab. 3).

Variablen	Patienten		Patienten		Kontroll- gruppe ^x
	Nacht A ^x	p-Wert ^{**} Gr.vgl.	Nacht B ^x	Nacht C ^x	
Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent)	47,22 ± 15,45 47,85	0,04	34,05 ± 26,36 30,91	22,16 ± 14,37 16,39	62,33 ± 13,39 60,61
Zeit im tonischen REM-Schlaf (in Prozent)	52,78 ± 15,45 52,15	0,04	65,95 ± 26,36 69,09	77,84 ± 14,37 83,61	37,67 ± 13,39 39,39
Arousal-Index (in h ⁻¹)	14,03 ± 10,94 9,91	0,401	11,66 ± 10,6 5,74	13,6 ± 13,27 7,42	10,24 ± 8,98 8,28
Atonie-Index	0,55 ± 0,37 0,66	<0,001	0,47 ± 0,36 0,57	0,63 ± 0,2 0,62	0,96 ± 0,03 0,97
REM-C-Dichte	0,11 ± 0,06 0,1	0,028	0,09 ± 0,13 0,06	0,03 ± 0,03 0,02	0,19 ± 0,07 0,18
Intensität schneller Augenbewegungen, C (in µV/m)	531,22 ± 337,15 490,23	0,101	499,14 ± 842,43 239,66	121,86 ± 132,01 52,46	870,47 ± 455,92 932,58
SEM-C-Intensität (in µV/m)	329,43 ± 187,2 329,14	0,04	293,36 ± 266,54 175,06	278,82 ± 335,77 132,4	171,49 ± 101,92 161,51

Tabelle 3: Mikrostrukturen, alle REM-Phasen. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, ^xMittelwert ± Standardabweichung, Median, ^{**}Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Patienten mit RBD haben eine geringere Anzahl an schnellen Augenbewegungen, eine höhere motorische Aktivität und eine geringere REM-Dichte als die gesunde Kontrollgruppe. Betrachtet man alle REM-Phasen zusammengefasst, scheint Melatonin keine signifikante Wirkung auf die Mikrostrukturvariablen zu haben.

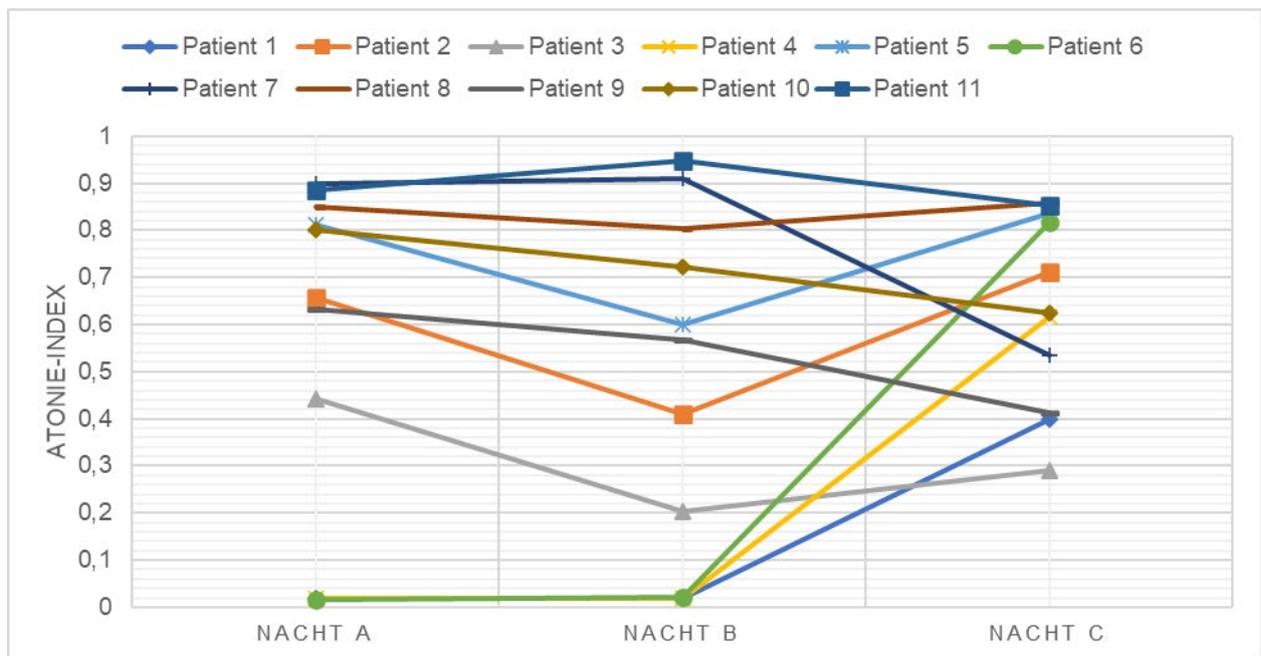


Abbildung 1: Einzeldarstellung des Atonie-Indexes der einzelnen Patienten im Nächtevergleich bezogen auf alle REM-Phasen zusammengefasst.

Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung.

Vergleicht man die einzelnen Parameter zwischen den Nächten ergibt sich bei keiner Variablen ein signifikanter Unterschied. Sowohl für die motorische Aktivität (s. Abb. 2) als auch für die Anzahl der Weckreaktionen (s. Abb. 3) lassen sich unter Therapie mit Melatonin keine statistischen Tendenzen erkennen. Betrachtet man den Atonie-Index der einzelnen Patienten im Nächtevergleich (s. Abb. 1) fällt auf, dass dieser bei den Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

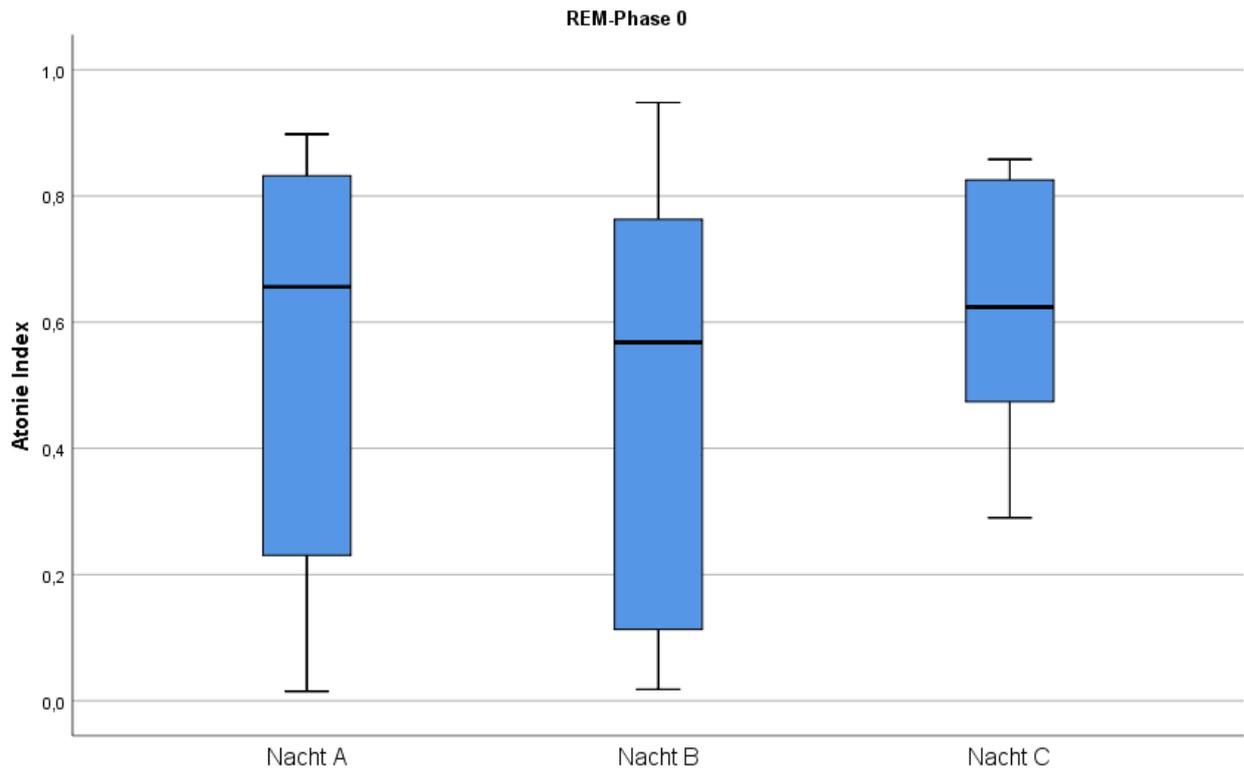


Abbildung 2: Boxplot des Atonie-Indexes im Nächtevergleich.
 $p = 0,643$. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Die Veränderung innerhalb der Patienten zeigt keine statistische Signifikanz.

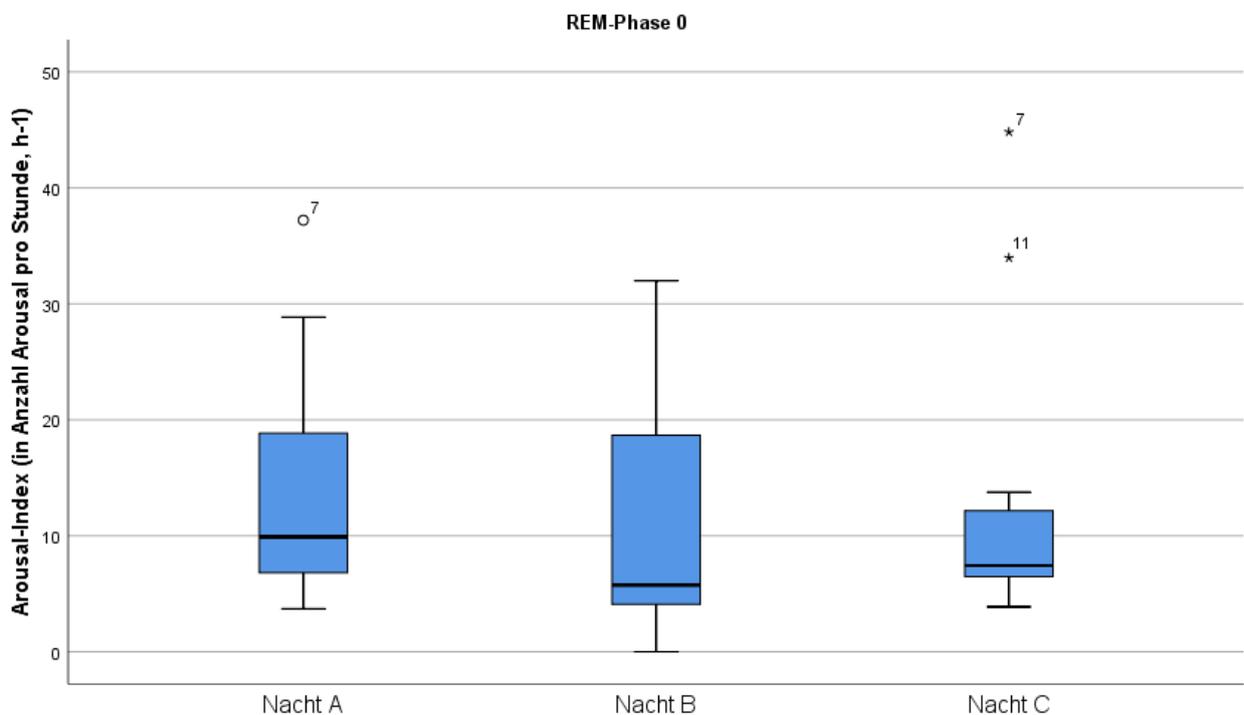


Abbildung 3: Boxplot des Arousal-Indexes (in Anzahl Arousal pro Stunde, h^{-1}) im Nächtevergleich.
 $p = 0,351$. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Es zeigt sich kein Behandlungseffekt von Melatonin.

Variablen	Patienten		Patienten		Kontrollgruppe ^x
	Nacht A ^x	p-Wert ^{**} Gr.vgl.	Nacht B ^x	Nacht C ^x	
Zeit im REM-Schlaf (in min)	22,59 ± 12,43 19	0,045	14 ± 7,05 11	21,55 ± 12,52 15,5	14,5 ± 12,19 8,5
Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent)	48,61 ± 19,41 52,54	0,961	29,44 ± 32,75 18,18	21,57 ± 21,18 18	50,57 ± 20,62 50
Zeit im tonischen REM-Schlaf (in Prozent)	51,39 ± 19,41 47,46	0,961	70,56 ± 32,75 81,82	78,43 ± 21,18 82	49,43 ± 20,62 50
Atonie-Index	0,51 ± 0,36 0,59	<0,001	0,53 ± 0,4 0,64	0,67 ± 0,32 0,78	0,96 ± 0,04 0,98
REM-C-Dichte	0,1 ± 0,06 0,12	0,847	0,09 ± 0,16 0,02	0,03 ± 0,04 0,02	0,12 ± 0,09 0,09
Intensität schneller Augenbewegungen, C (in µV/m)	431,66 ± 305,06 509,99	0,699	513,27 ± 1119 55,22	84,56 ± 104,57 39,92	516,27 ± 475,47 281,41
SEM-P-Dichte	0,22 ± 0,12 0,19	0,04	0,09 ± 0,1 0,06	0,2 ± 0,23 0,17	0,11 ± 0,07 0,1
SEM-C-Intensität (in µV/m)	425,74 ± 313,52 417,06	0,013	161,34 ± 258,14 30,69	417,2 ± 565,14 204,7	144,42 ± 108,34 103,72

Tabelle 4: Mikrostrukturen, REM-Phase 1. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, *Mittelwert ± Standardabweichung, Median, **Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Patienten mit RBD haben eine höhere motorische Aktivität als die gesunde Kontrollgruppe und verbringen mehr Zeit im REM-Schlaf. Betrachtet man die REM-Phase 1, scheint Melatonin keine signifikante Wirkung auf die Mikrostrukturvariablen zu haben.

In der **REM-Phase 1** ist die Zeit im REM-Schlaf bei unseren Patienten in der Baseline-Nacht höher als bei unseren gesunden Probanden. Die RBD-Patienten weisen einen niedrigeren Atonie-Index auf. Die SEM-Dichte und SEM-Intensität sind bei den Patienten in der Baseline-Nacht höher als bei der Kontrollgruppe (s. Tab. 4). In der REM-Phase 1 ergibt der Vergleich zwischen den drei Nächten für keinen Parameter ein signifikantes Ergebnis.

In der **REM-Phase 2** zeigt sich, dass Patienten mit RBD eine höhere motorische Aktivität als die gesunde Kontrollgruppe haben (s. Tab. 5).

Variablen	Patienten		Patienten		Kontrollgruppe ^x
	Nacht A ^x	p-Wert ^{xx} Gr.vgl.	Nacht B ^x	Nacht C ^x	
Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent)	51,32 ± 18,41 46,51	0,292	41,05 ± 24,17 50,79	15,85 ± 9,63 13,04	59,71 ± 18,29 66,67
Zeit im tonischen REM-Schlaf (in Prozent)	48,68 ± 18,41 53,49	0,292	58,95 ± 24,17 49,21	84,15 ± 9,63 86,96	40,29 ± 18,29 33,33
Arousal-Index (in h ⁻¹)	11,37 ± 10,6 8,28	0,936	15,17 ± 13,21 10,15	11,75 ± 17,13 8	12,25 ± 15,18 8,37
Atonie-Index	0,53 ± 0,37 0,65	<0,001	0,49 ± 0,37 0,52	0,74 ± 0,29 0,85	0,96 ± 0,04 0,97
REM-C-Dichte	0,11 ± 0,1 0,07	0,105	0,1 ± 0,11 0,08	0,02 ± 0,01 0,01	0,18 ± 0,1 0,17
Intensität schneller Augenbewegungen, C (in µV/m)	509,93 ± 539,86 228,75	0,151	470,72 ± 581,71 420,32	58,02 ± 46,88 46,85	834,44 ± 693,09 573,51
SEM-P-Dichte	0,15 ± 0,09 0,18	0,332	0,2 ± 0,15 0,16	0,09 ± 0,06 0,08	0,1 ± 0,05 0,08
SEM-P-Intensität (in µV/m)	360,25 ± 237,71 425,96	0,133	469,26 ± 360,88 423,2	167,09 ± 129,05 163,6	175,1 ± 99,24 158,37

Tabelle 5: Mikrostrukturen, REM-Phase 2. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, ^xMittelwert ± Standardabweichung, Median, ^{xx}Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Patienten mit RBD haben eine höhere motorische Aktivität als die gesunde Kontrollgruppe. Melatonin scheint dazu zu führen, dass die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf abnimmt (signifikant). Auch die schnelle Augenbewegungsintensität und schnelle Augenbewegungsdichte nehmen unter Therapie mit Melatonin ab (signifikant). Die motorische Aktivität nimmt unter Melatonin ab (nicht signifikant). Insgesamt zeigt sich ein Dauereffekt. Bezüglich des Arousal-Indexes ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse.

In der REM-Phase 2 zeigen sich, im Gegenteil zu allen anderen REM-Phasen, beim Vergleich der drei Nächte signifikante Ergebnisse.

Die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf nimmt von der Baseline-Nacht (A) zu der Nacht unter langfristiger Behandlung mit Melatonin (C) und von der Nacht unter Akutbehandlung mit Melatonin (B) zu der Nacht unter langfristiger

Behandlung (C) bei unseren RBD-Patienten signifikant ab (s. Abb. 4). Die Zeit im tonischen REM-Schlaf zeigt folglich die entgegengesetzte Tendenz ($p = 0,003$).

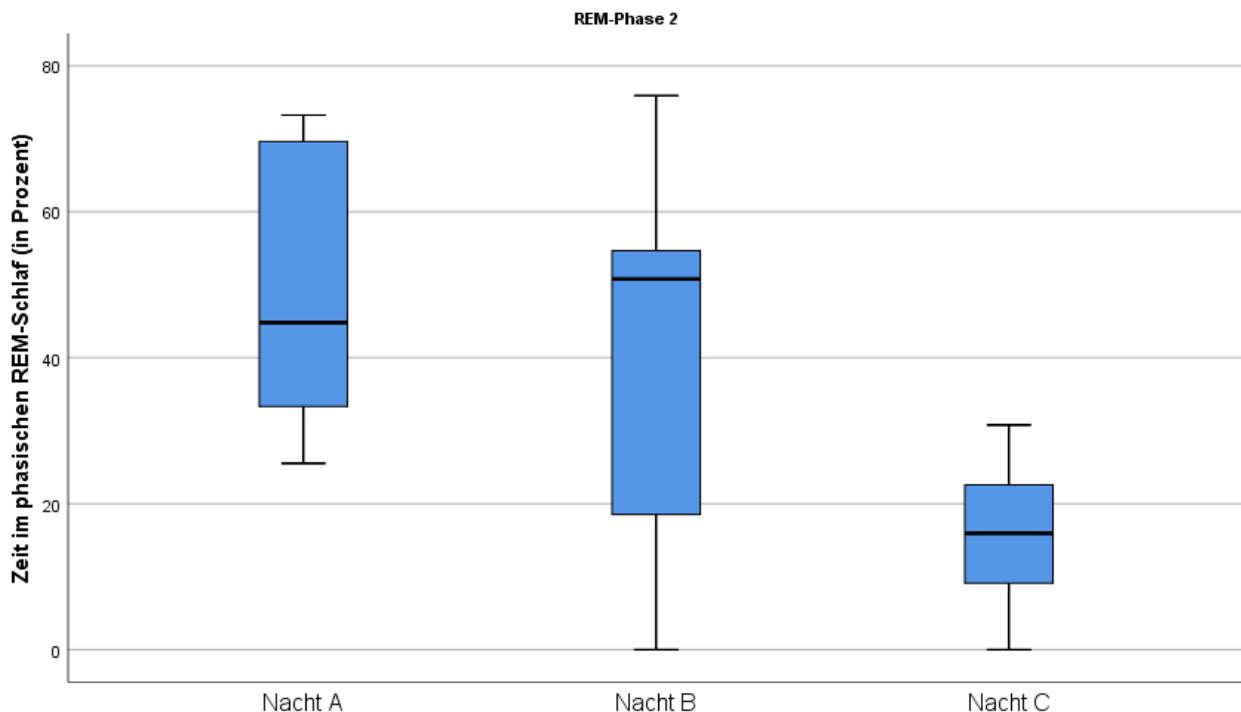


Abbildung 4: Boxplot der Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent) im Nächtevergleich. $p = 0,003$; $p = 0,432$ (A-B); $p = 0,001$ (A-C); $p = 0,02$ (B-C). Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Melatonin scheint dazu zu führen, dass die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf abnimmt. Es zeigt sich ein Dauereffekt von Melatonin.

Von der Baseline-Nacht zu der Nacht unter langfristiger Behandlung und von der Nacht unter Akutbehandlung zu der Nacht unter langfristiger Behandlung nehmen die REM-Dichte ($p = 0,006$) (s. Abb. 5) und Intensität schneller Augenbewegungen ($p = 0,018$) signifikant ab.

Die SEM-Dichte nimmt von der Nacht unter Akutbehandlung zu der Nacht unter langfristiger Behandlung signifikant ab ($p = 0,027$) (s. Abb. 6). Von der Baseline-Nacht zu der Nacht unter langfristiger Behandlung ($p = 0,042$) und von der Nacht unter Akutbehandlung zu der Nacht unter langfristiger Behandlung ($p = 0,01$) nimmt die SEM-Intensität signifikant ab.

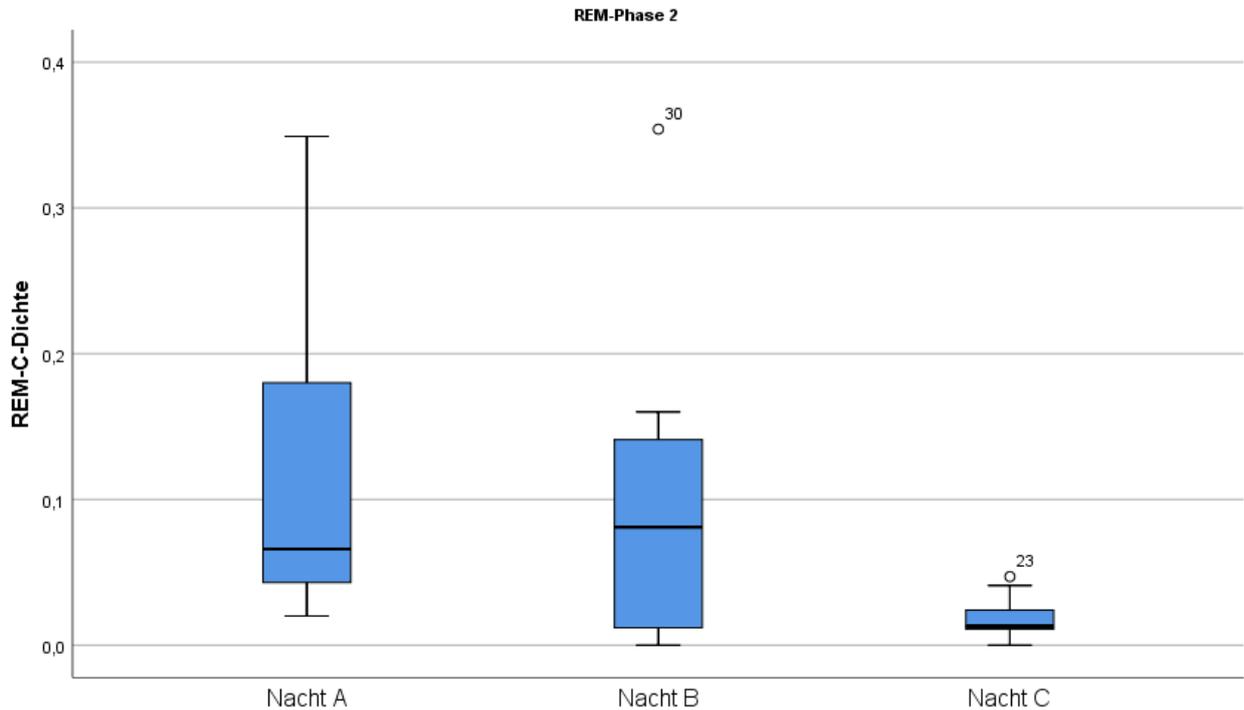


Abbildung 5: Boxplot der REM-C-Dichte im Nächtevergleich.
 $p = 0,006$; $p = 0,695$ (A-B); $p = 0,001$ (A-C); $p = 0,037$ (B-C). Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Die schnelle Augenbewegungsichte nimmt unter Therapie mit Melatonin ab. Melatonin hat einen Dauereffekt.

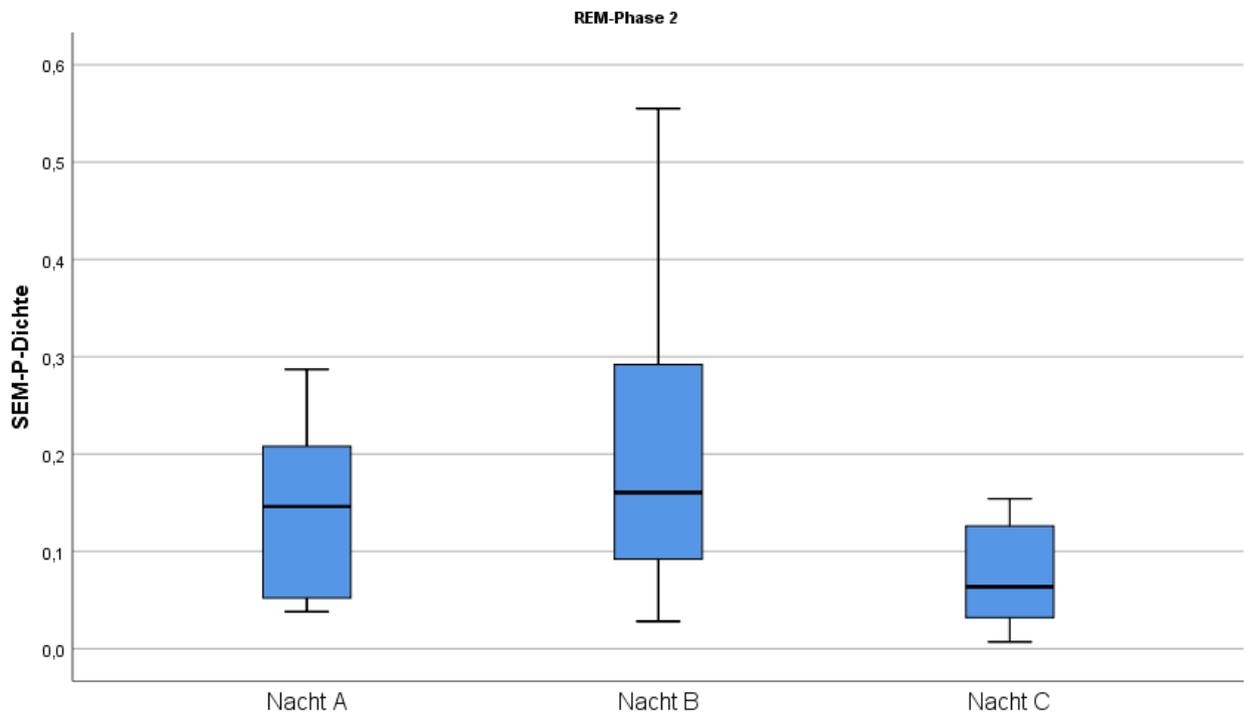


Abbildung 6: Boxplot der SEM-P-Dichte im Nächtevergleich.
 $p = 0,046$; $p = 0,375$ (A-B); $p = 0,067$ (A-C); $p = 0,027$ (B-C). Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Die Dichte der langsamen Augenbewegungen nimmt unter Therapie mit Melatonin ab. Es zeigt sich ein Dauereffekt von Melatonin.

Trotz fehlender Signifikanz ist erkennbar, dass der Atonie-Index unter Therapie mit Melatonin zunimmt (s. Abb. 7). Es zeigt sich eine statistische Tendenz ($p = 0,064$).

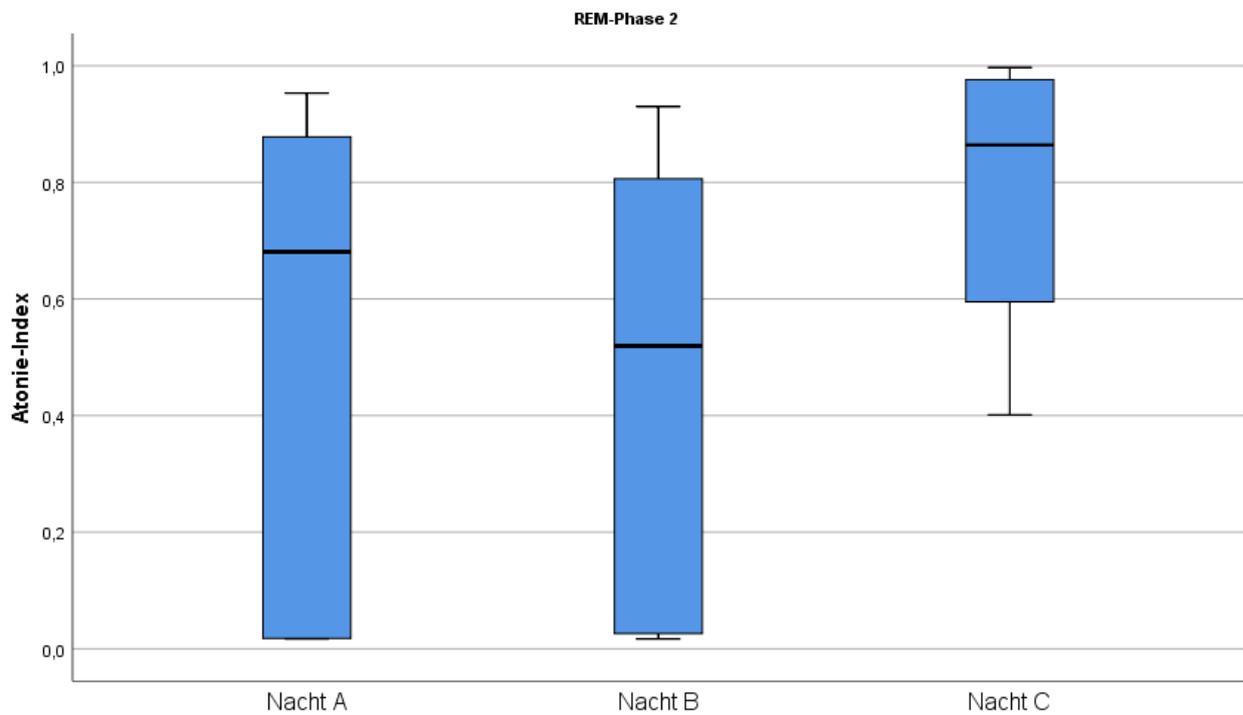


Abbildung 7: Boxplot des Atonie-Indexes im Nächtevergleich.

$p = 0,064$. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Die motorische Aktivität nimmt unter Therapie mit Melatonin ab (nicht signifikant).

Variablen	Patienten		Patienten		Kontroll- gruppe*
	Nacht A*	p-Wert** Gr.vgl.	Nacht B*	Nacht C*	
Zeit in der REM-Phase (in min)	28,5 ± 12,14 28	0,006	21 ± 7,51 22,75	25,7 ± 21,98 16,5	15,1 ± 5,46 13
Zeit im REM-Schlaf (in min)	25,65 ± 12,54 22,25	0,004	15,63 ± 5,89 12,25	19,7 ± 15,89 14	13,25 ± 4,4 12,25
Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent)	45,79 ± 18,7 44,77	0,043	32,37 ± 21,46 31,03	28,37 ± 23,53 21,63	58,88 ± 11,92 56,98
Zeit im tonischen REM-Schlaf (in Prozent)	54,21 ± 18,7 55,23	0,043	67,63 ± 21,46 68,97	71,63 ± 23,53 78,37	41,12 ± 11,92 43,02
Atonie-Index	0,59 ± 0,4 0,8	<0,001	0,48 ± 0,38 0,45	0,66 ± 0,22 0,69	0,97 ± 0,02 0,97
REM-C-Dichte	0,1 ± 0,07 0,08	0,014	0,06 ± 0,06 0,05	0,04 ± 0,06 0,02	0,15 ± 0,06 0,14
Intensität schneller Augenbewegungen, C (in µV/m)	529,7 ± 455,67 336,2	0,218	295,87 ± 331,9 182,9	225,58 ± 340,47 72,21	707,24 ± 482,33 567,14
SEM-P-Dichte	0,18 ± 0,11 0,14	0,019	0,12 ± 0,09 0,07	0,11 ± 0,07 0,12	0,09 ± 0,05 0,1
SEM-P-Intensität (in µV/m)	408,87 ± 242,9 325,23	0,009	260,56 ± 243,5 139,61	240,03 ± 191,14 233,97	168,55 ± 105,51 172,08

Tabelle 6: Mikrostrukturen, REM-Phase 3. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, *Mittelwert ± Standardabweichung, Median, **Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Patienten mit RBD verbringen mehr Zeit im REM-Schlaf, haben eine geringere Anzahl an schnellen Augenbewegungen, eine höhere motorische Aktivität, eine geringere REM-Dichte und eine höhere SEM-P-Dichte und -Intensität als die gesunde Kontrollgruppe. Betrachtet man die REM-Phase 3, scheint Melatonin keine signifikante Wirkung auf die Mikrostrukturvariablen zu haben.

In der **REM-Phase 3** ist bei den RBD-Patienten in der Baseline-Nacht, im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die Zeit in der REM-Phase von längerer Dauer. Patienten mit RBD verbringen mehr Zeit im REM-Schlaf, haben eine geringere Anzahl an schnellen Augenbewegungen, eine höhere motorische Aktivität, eine geringere REM-Dichte und eine höhere SEM-P-Dichte und -Intensität als die gesunden Probanden (s. Tab. 6). In der REM-Phase 3 ergibt der Nächtevergleich keine signifikanten Unterschiede.

In der **REM-Phase 4** zeigt sich, dass Patienten mit RBD eine höhere motorische Aktivität als die gesunde Kontrollgruppe haben (s. Tab. 7). Der Vergleich der Nächte ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Variablen	Patienten		Patienten		Kontrollgruppe ^x
	Nacht A ^x	p-Wert ^{**} Gr.vgl.	Nacht B ^x	Nacht C ^x	
Zeit im phasischen REM-Schlaf (in Prozent)	45,34 ± 12,79 50	0,088	29,25 ± 26,7 39,76	26,07 ± 33,52 14,77	66,81 ± 17,48 73,17
Zeit im tonischen REM-Schlaf (in Prozent)	54,66 ± 12,79 50	0,088	70,75 ± 26,7 60,24	73,93 ± 33,52 85,23	33,19 ± 17,48 26,83
Atonie-Index	0,63 ± 0,38 0,7	0,012	0,46 ± 0,33 0,44	0,66 ± 0,31 0,71	0,95 ± 0,06 0,98
REM-C-Dichte	0,1 ± 0,04 0,11	0,112	0,05 ± 0,04 0,06	0,04 ± 0,06 0,02	0,21 ± 0,13 0,15
Intensität schneller Augenbewegungen, C (in µV/m)	482,76 ± 272,39 437,15	0,147	207,15 ± 207,28 217,66	218,73 ± 378,66 56,24	935,47 ± 624, 59 761,19

Tabelle 7: Mikrostrukturen, REM-Phase 4. Gr.vgl. = Gruppenvergleich, ^xMittelwert ± Standardabweichung, Median, ^{**}Mann-Whitney-Test; signifikante Ergebnisse in Fettdruck. Nacht A: Baseline; Nacht B: Akutbehandlung; Nacht C: langfristige Behandlung. Patienten mit RBD haben eine höhere motorische Aktivität als die gesunde Kontrollgruppe. Der Vergleich der Nächte ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man in der **5. REM-Phase** die Gruppen, ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse. Bezüglich des Vergleiches zwischen den Nächten sind nicht genügend Fälle vorhanden, um einen p-Wert zu ermitteln. Dasselbe gilt für alle Variablen der **6. REM-Phase**.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Gruppenvergleich. Der Atonie-Index ist bei den Patienten mit RBD geringer als bei der gesunden Kontrollgruppe. Bezüglich der Anzahl an Weckreaktionen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf ist bei den RBD-Patienten geringer als bei der gesunden Kontrollgruppe. Des Weiteren weisen die RBD-Patienten eine geringere schnelle Augenbewegungsdichte und -intensität, allerdings eine höhere langsame Augenbewegungsdichte und -intensität während des REM-Schlafes auf. Die Makrostrukturanalyse zeigt, dass die REM-Latenz bei unserer gesunden Kontrollgruppe kürzer als bei den Patienten ist. Des Weiteren ist die im Bett verbrachte Zeit bei den RBD-Patienten länger als bei den Gesunden. Hingegen verbringen die Patienten weniger Zeit im Schlafstadium 2 und mehr Zeit im REM-Schlaf.

Nächtevergleich. Patienten mit RBD tendieren, zumindest in der 2. REM-Phase, unter Melatoninbehandlung zu einem wachsenden Atonie-Index. In allen anderen REM-Phasen zeigen sich keine Effekte. Bezüglich des Arousal-Indexes ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Des Weiteren nimmt unter Melatoninbehandlung die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf ab. RBD-Patienten haben unter Therapie eine geringere schnelle Augenbewegungsdichte und -intensität. Außerdem zeigt sich eine Verkleinerung der langsamen Augenbewegungsdichte und -intensität unter Melatoninbehandlung. Diese Ergebnisse sind lediglich in der 2. REM-Phase signifikant.

Die Variablen Zeit in der REM-Phase und Zeit im REM-Schlaf zeigen bei unseren RBD-Patienten keine Unterschiede. Das bedeutet, dass für diese Parameter kein Melatoninbehandlungseffekt erkennbar ist.

Des Weiteren scheint Melatonin weniger einen Akuteffekt (A-B), sondern eher einen Dauereffekt (A-C und B-C) zu haben.

4.2 Methodendiskussion

Die Diagnose der REM-Schlafverhaltensstörung wurde klinisch und mithilfe der vPSG nach den Diagnosekriterien der ICSD 3 gestellt (18). Die vPSG gilt als Goldstandard in der Diagnostik der RSWA. In 84% der Fälle war eine einmalige vPSG ausreichend, eine sichere Diagnose der RBD zu stellen (18, 23). Die Schlafstadien aller Patienten und gesunden Probanden wurden von derselben Person und nach AASM-Standard ausgewertet (55). Angesichts der Ähnlichkeit der unterschiedlichen Schlafstadien ist eine übereinstimmende Einordnung dieser bei der visuellen Datenauswertung ein schwieriger Prozess, welcher durch menschliche Fehleinschätzung gekennzeichnet ist.

Eine Auswertungssoftware weicht bei der Errechnung der Werte von den genau definierten Rahmenbedingungen nicht ab. Aufgrund der hohen Zuverlässigkeit und Validität des Somnolyzers 24x7 ist diese Methode in der klinischen Routine und in Schlafstudien anwendbar (97). In einer Studie konnten bereits Referenzwerte für Mikrostrukturen des REM-Schlafes, ausgewertet mit dem Somnolyzer 24x7, für gesunde Personen angegeben werden (100).

Für die Fragestellung konnten nur Patienten eingeschlossen werden, die eine Baseline-Nacht, eine Nacht unter Akutbehandlung sowie eine Nacht unter langfristiger Behandlung mit Melatonin aufwiesen. Für die letzte Nacht war Voraussetzung, dass die Patienten regelmäßig Melatonin eingenommen haben. Diesen Fakt konnten wir nur anamnestisch erfragen und waren somit auf die Compliance der Patienten angewiesen. Des Weiteren lagen bei unseren RBD-Patienten zwischen den ersten drei Nächten im Schlaflabor und der polysomnographischen Folgeuntersuchung unterschiedlich lange Zeiträume. Der geringste Zeitraum liegt bei fünf Monaten, der längste bei vier Jahren. Im Mittel lagen $2,07 \pm 1,17$ Jahre (Median: 2 Jahre) zwischen erstmaliger Melatonineinnahme und der Folgeuntersuchung. Dies kann zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Makro- und Mikrostrukturanalyse führen, da aufgrund des Dauereffektes von Melatonin bei längerer Melatonineinnahme auch von einem verstärkten Behandlungseffekt auszugehen ist (87).

Für die Analyse wurde von der Erstuntersuchung die zweite Nacht als Baseline und die dritte Nacht als Akutbehandlung verwendet. Für die langfristige Behandlung wurde die zweite Nacht der polysomnographischen Folgeuntersuchung gewählt. Somit kann die erste Nacht möglicherweise First night-Effekte zeigen, während bei der Folgenacht dies nicht der Fall war. First night-Effekt bedeutet eine Besserung des Schlafes in der zweiten Nacht als Folge der Adaption an die Untersuchungsbedingungen (105). Dieser Effekt kann die Aussagekraft der Studie beeinträchtigen.

Ein Problem retrospektiver Analysen ist, dass Variablen, die für eine Fragestellung gewählt werden, dann oft nicht verfügbar sind. Für die formulierten Forschungsfragen ergab sich mit 11 RBD-Patienten und 11 gesunden Probanden eine sehr kleine Fallzahl. Dennoch konnten einige statistisch signifikante Ergebnisse im Gruppenvergleich und im Nächtevergleich in der zweiten REM-Phase erzielt werden.

Die TIB wird vom Untersucher vorgegeben. Somit wird diese Variable nicht durch die Charakteristika der Patienten beeinflusst. Die Qualität des Schlafes hängt auch von der Zeit ab, in der sich der Patient zur Messung im Bett befindet (106). Eine Analyse mit Adjustierung bezüglich der TIB ergab jedoch keine Änderung der Ergebnisse.

Es wurden in erster Linie Patienten untersucht, die sich klinisch nicht verbessert und somit keinen Behandlungserfolg durch exogenes Melatonin hatten. Damit erklärt sich, zumindest zum Teil, der nicht signifikante Effekt.

Es stellt sich außerdem die Frage, wie gesund die Kontrollgruppe wirklich ist, da zum Beispiel eine REM-Latenz von durchschnittlich 57 Minuten abweichend ist. OSAS, PLMD und RLS verändern das Schlafverhalten und können so zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Makro- und Mikrostrukturanalyse führen.

Problematisch erscheint weiterhin die unterschiedliche Krankheitsausprägung unserer RBD-Patienten. Einige Patienten können an einer mildereren, andere hingegen an einer stärker ausgeprägten Form der RBD leiden. Auch dies kann zu unterschiedlichen Ergebnissen der Makro- und Mikrostrukturanalyse führen. Allerdings weisen unsere 11 Patienten bei der RBD-SS im Mittel einen Wert von $2.0 \pm 0,29$ (Median: 2.0) auf. Die

Standardabweichung ist relativ gering. Somit scheinen unsere RBD-Patienten an ähnlich ausgeprägten Formen der RBD zu leiden.

Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, lagen bei einigen Patienten komorbide Schlafstörungen vor (OSAS, PLMD, RLS). Eine Behandlung dieser Komorbiditäten, während des Untersuchungszeitraumes, kann die Beweiskraft der Studie beeinträchtigen.

4.3 Ergebnisdiskussion

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, welche Wirkungen exogenes Melatonin auf die REM-Schlafverhaltensstörung hat. Es wurden zwei Hypothesen formuliert: 1.) Melatonin bewirkt eine Abnahme der motorischen Aktivität im Schlaf; 2.) Melatonin hat eine geringe Akutwirkung und einen Dauereffekt.

Melatonin scheint keine Wirkung auf die untersuchten Makrostrukturen des Schlafes zu haben. In einer Metaanalyse wurden Schlaflatenz, Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz untersucht, mit ebenfalls nur geringem Effekt von Melatonin (107). Arbeiten mit exogenem Melatonin legen nahe, dass Melatonin keine allgemeine Wirkung auf Schlaf hat. Melatonin wirkt spezifisch über den SCN stabilisierend auf das circadiane System im Sinne der Stärkung der circadianen Amplitude (108-110) und verbessert damit indirekt nächtlichen Schlaf (87). Der REM-Schlaf ist stark durch das circadiane System bestimmt (110-112). Melatonin reduziert das REM-Schlafdefizit um 50 Prozent im Vergleich zu Placebo. Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Besserung der Tagesbefindlichkeit, eine Normalisierung der REM-Kontinuität und Verstärkung der Temperaturabnahme während des Schlafes (87). In der vorliegenden Dissertation zeigt sich zumindest in der 2. REM-Phase eine statistische Tendenz bezüglich der motorischen Aktivität im REM-Schlaf. Die Wirksamkeit von Melatonin überdauert die Behandlungszeit mit Melatonin um mindestens vier Wochen (87). Diese Arbeit zeigt, dass Melatonin weniger einen Akuteffekt, sondern eher einen Dauereffekt zu haben scheint. Eine überdauernde Wirkung wurde nicht untersucht. Der Effekt von Melatonin ist also kein akut pharmakologischer, sondern ein indirekter, der über das circadiane System zu wirken scheint. Melatonin synchronisiert offenbar das circadiane System (113).

Melatonin wirkt auf die motorische Aktivität im Schlaf. Wie in Kapitel 1.1.5.2 beschrieben, zeigten Kunz et al. (65, 81), Takeuchi et al. (82), Bonakis et al. (83) und Nomura et al. (84) eine Abnahme der motorischen Aktivität unter Einnahme von Melatonin oder Melatonin-Rezeptor-Agonisten. Esaki et al. konnten keinen statistisch signifikanten Effekt eines Melatonin-Rezeptor-Agonisten auf die RSWA aufzeigen (85). In der vorliegenden Studie zeigt sich lediglich in der 2. REM-Phase eine statistische

Tendenz: der Atonie-Index nimmt in dieser REM-Phase im Nächtevergleich zu, das heißt RBD-Patienten tendieren unter Melatoningabe zu einer wachsenden Muskelatonie, die motorische Aktivität nimmt ab. Dies zeigt sich nur als Dauereffekt. Im Gegenteil, bei erstmaliger Einnahme von Melatonin (Akutbehandlung) nimmt die motorische Aktivität zu. Dieser Effekt könnte durch die phasenverschiebende Wirkung des Melatonins zu erklären sein (114). In allen anderen REM-Phasen zeigt sich bezüglich des Atonie-Indexes jedoch kein Effekt.

Der Arousal-Index liegt bei Gesunden, die 60 oder älter sind, bei $11,3 \pm 6,9$. Somit liegen die Kontrollgruppe und die Patienten innerhalb des Normbereiches (100). Ein erhöhter Arousal-Index wäre bei den RBD-Patienten zu erwarten gewesen (86). Der Arousal-Index ergibt bei den RBD-Patienten im Vergleich zu den Gesunden keinen signifikanten Unterschied. Es lässt sich auch keine statistische Tendenz darstellen. Auch unter Melatoninbehandlung zeigt sich keine Veränderung des Arousal-Indexes. Somit scheint Melatonin den Arousal-Index in dieser Studie nicht zu beeinflussen. Für die Genese von Arousal im Schlaf ist unter anderem die Aktivität der Amygdala von besonderer Bedeutung. Von Aktivitäten der Amygdala ausgehend laufen neuronale Impulse als Verstärkung oder Hemmung zwischen verschiedenen Hirnstrukturen wie Hypothalamus, Hirnstamm und Kortex hin und her. Diese werden im Hirnstamm und der Formatio reticularis aufsteigend oder vom Kortex absteigend kortikospinal generiert. Diese Impulse können dann motorisch efferent umgesetzt werden (115). Wenn Melatonin spezifisch über den SCN stabilisierend auf das circadiane System wirkt (113), wäre eine Veränderung des Arousal-Indexes unter Behandlung mit Melatonin zu erwarten gewesen. Somit scheint das Auftreten von Arousal bei RBD nicht obligatorisch.

Melatonin führt zumindest in der 2. REM-Phase offenbar dazu, dass die Anzahl der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf abnimmt. Auch die schnelle Augenbewegungsdichte und -intensität nehmen unter Therapie mit Melatonin in der 2. REM-Phase ab. Zugleich stellt sich die Frage, ob diese Abnahme der schnellen Augenbewegungsdichte und -intensität die klinische Verbesserung repräsentiert. Es gibt in der Literatur keine konkreten Hinweise, dass die pathologische motorische Aktivität der RBD-Patienten meistens im phasischen REM-Schlaf stattfindet. Wenn dies der Fall wäre, dann würde sich eine klinische Verbesserung der RBD in einer Abnahme der

Augenbewegungsdichte und -intensität sowie in der weniger im phasischen REM-Schlaf verbrachten Zeit zeigen. Das würde aber auch bedeuten, dass sich die Werte von der gesunden Kontrollgruppe „wegbewegen“. Es scheint also, dass Melatonin nicht unbedingt zu einer Normalisierung der Mikrostrukturvariablen führt.

Der Referenzbereich der schnellen Augenbewegungsdichte liegt zwischen 0,11 bis 0,21 (100). In allen REM-Phasen, mit Ausnahme der ersten, liegt der Wert der gesunden Kontrollgruppe innerhalb dieses Referenzbereiches. RBD-Patienten liegen in der Regel unterhalb des Referenzbereiches. Eine retrospektive Studie unterstützt diese Ergebnisse und hat gezeigt, dass auch Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom eine geringere REM-Dichte aufweisen (116).

Neben schnellen treten im REM-Schlaf auch langsame Augenbewegungen auf (117). Dabei sind die Dichte und Intensität der langsamen Augenbewegungen bei unseren Patienten höher als bei unserer Kontrollgruppe, somit haben wir in Bezug zu den schnellen Augenbewegungen ein entgegengesetztes Ergebnis.

Interessanterweise nehmen, in der 2. REM-Phase, sowohl die Dichte und Intensität der schnellen als auch der langsamen Augenbewegungen unter Medikation mit Melatonin ab. Die Werte der langsamen Augenbewegungen bewegen sich somit auf unsere gesunde Kontrollgruppe zu. Bezüglich der Dichte der schnellen Augenbewegungen hat eine andere Arbeit gezeigt, dass auch der Dopaminagonist Pramipexol zu einer geringeren Dichte der schnellen Augenbewegungen führt. 80 Prozent der Patienten mit RBD erreichten mit Pramipexol eine Besserung der Symptomatik und eine Verringerung der REM-Dichte (118). Allerdings bleibt festzuhalten, dass die physiologische Bedeutung der schnellen und langsamen Augenbewegungen noch nicht geklärt ist und bis heute kontrovers debattiert wird.

Melatonin scheint Effekte auf die REM-Schlaf Phasenlänge im Verlauf der Nacht zu haben. Dabei liegt der höchste Anstieg der Phasenlänge in den REM-Phasen 3 und 4 (87). In dieser Arbeit scheint Melatonin eine besondere Wirkung auf die 2. REM-Phase zu haben. Es stellt sich also die Frage, ob Melatonin zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Nacht eine besondere Wirkung auf den REM-Schlaf hat.

Es könnte nun argumentiert werden, dass die Fallzahl in der 2. REM-Phase geringer ist als in der 1. REM-Phase. Es konnte jedoch die 2. REM-Phase in 32 von 33 Nächten bei unseren Patienten mit RBD und in allen 11 Nächten bei unserer gesunden

Kontrollgruppe erreicht werden. An der Fallzahl kann dieser Unterschied also nicht liegen.

Die erste REM-Phase ist jedoch von sehr kurzer Dauer (16) und könnte bei allen Teilnehmern in der Intensität zu sehr variieren, um noch signifikante Unterschiede zu finden.

Die Fallzahl in der 3. REM-Phase ist wesentlich geringer als in der 1. REM-Phase. In 28 Nächten unserer Patienten und in 10 Nächten unserer Kontrollgruppe wurde eine 3. REM-Phase durchlaufen. Möglicherweise könnte dieser zahlenmäßige Unterschied dazu führen, dass nur in der zweiten REM-Phase signifikante Ergebnisse zu verzeichnen sind. Daraus kann man schließen, dass sich die 2. REM-Phase möglicherweise am besten eignet, solche Unterschiede darzustellen.

4.4 Fazit und Ausblick

Erkrankungen wie RLS, Narkolepsie und PLMD profitieren von der Behandlung mit Melatonin (87). Somit scheint Melatonin bei ätiologisch unterschiedlichen Erkrankungen zu wirken. Dies unterstützt die Annahme, dass Melatonin auf einen basalen Mechanismus der Schlaf-Wach Regulation einwirkt. Anscheinend normalisiert Melatonin die Koordination circadian rhythmisierter Parameter (113). Welche genaue Wirkung Melatonin auf das circadiane System hat, muss weiterhin erforscht werden.

Diese Dissertation beschäftigt sich als eine der ersten Arbeiten mit der Mikrostrukturanalyse basierend auf der Somnolyzer 24x7 Auswertung bei Patienten mit RBD. Dementsprechend liegen bisher keine Vergleichsdaten vor.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Tendenz, die weitere Studien rechtfertigen. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der retrospektiven Analyse haben die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse explorativen Charakter. Weitere unabhängige Folgestudien mit einer größeren Fallzahl müssen folgen. Bis dahin sollte unbeantwortet bleiben, ob Melatonin, im Sinne einer evidenzbasierten Medizin, eine Alternative zu Clonazepam darstellt.

Literaturverzeichnis

1. Pape H-C. Rhythmen des Gehirns: Elektroenzephalographische und neurale Korrelate des Verhaltens. In: Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S, eds., Physiologie. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2005:835-847.
2. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 8.
3. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of reproduction*. 1998; 3: 13-22.
4. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 10f.
5. Utiger RD. Melatonin--the hormone of darkness. *The New England journal of medicine*. 1992; 327: 1377-9.
6. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 4.
7. Van Cauter E, Plat L, Leproult R, Copinschi G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Hormone research*. 1998; 49: 147-52.
8. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Progress in neurobiology*. 1987; 29: 219-59.
9. Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *The American journal of physiology*. 1999; 277: R1152-63.
10. Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee CC, van der Horst GT, Hastings MH, Reppert SM. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science (New York, NY)*. 2000; 288: 1013-9.
11. Nishino H. [Activity of neurons of the hypothalamic suprachiasmatic nuclei and circadian rhythms: the role of the suprachiasmatic nuclei in rhythmic activities of neurons in the lateral hypothalamic area and ventromedian nuclei and the control of the pineal gland]. *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 1976; 72: 941-54.
12. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*. 1997; 389: 512-6.
13. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002; 418: 935-41.
14. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science (New York, NY)*. 2002; 295: 1070-3.

15. Möhler H. Pharmakotherapie von Schlafstörungen und Erregungszuständen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al., eds., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Deutschland: Elsevier GmbH, 2009:275-281.
16. Birbaumer N, Schmidt R. Wach-Schlaf-Rhythmus und Aufmerksamkeit. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M, eds., Physiologie des Menschen. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2010:181-200.
17. Robert Koch Institut. Schlafstörungen [Internet]. 2005 [zitiert 21. Februar 2020]. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fachinformationen_rki-bericht.php?language=german
18. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual., 3rd ed Westchester: IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
19. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986; 9: 293-308.
20. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012; 9: 753-75.
21. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010; 6: 85-95.
22. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, Montplaisir J, Boeve B. REM sleep behaviour disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2018; 4: 19.
23. Fernandez-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*. 2016; 39: 121-32.
24. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002; 25: 120-38.
25. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, Postuma RB, Marelli S, Iranzo A, Arnulf I, Hogl B, Manni R, Miyamoto T, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Zucconi M, Rancoita PM, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Stiasny-Kolster K, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *Journal of neurology*. 2014; 261: 1112-8.
26. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, Ahlskog JE, Caselli RJ, Jacobson S, Sabbagh M, Adler C, Woodruff B, Beach TG,

- Iranzo A, Gelpi E, Santamaria J, Tolosa E, Singer C, Mash DC, Luca C, Arnulf I, Duyckaerts C, Schenck CH, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Parisi JE, Dugger B, Murray ME, Dickson DW. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep medicine*. 2013; 14: 754-62.
27. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001; 57: 456-62.
28. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*. 2013; 36: 1147-52.
29. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1184: 15-54.
30. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997; 58: 369-76; quiz 77.
31. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, Toriel J, Tobback N, Andries D, Preisig M, Vollenweider P, Postuma R, Heinzer R. Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep*. 2017.
32. Nihei Y, Takahashi K, Koto A, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Sato H, Seki M, Iwasawa S, Suzuki N. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *Journal of neurology*. 2012; 259: 1606-12.
33. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51: 526-9.
34. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002; 59: 585-9.
35. Dauvilliers Y, Postuma RB, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Hogl B, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Fantini ML, Puligheddu M, Jennum P, Sonka K, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger M, Desautels A, Wolfson C, Pelletier A, Montplaisir J. Family history of idiopathic REM behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2013; 80: 2233-5.
36. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, Dauvilliers Y, Oertel W, Iranzo A, Ferini-Strambi L, Arnulf I, Hogl B, Manni R, Miyamoto T, Mayer G, Stiasny-Kolster K, Puligheddu M, Ju Y, Jennum P, Sonka K, Santamaria J, Fantini ML, Zucconi M, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Cochen De Cock V,

Wolfson C. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2012; 79: 428-34.

37. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomena F, Vilas D, Llado A, Gaig C, Santamaria J. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013; 12: 443-53.

38. Limousin N, Dehais C, Gout O, Heran F, Oudiette D, Arnulf I. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep medicine*. 2009; 10: 1059-62.

39. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, Garcia-Lorenzo D, Leu-Semenescu S, Vidailhet M, Lehericy S, Arnulf I. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain : a journal of neurology*. 2016; 139: 1180-8.

40. Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, Pita Lobo P, Poupon C, Benali H, Arnulf I, Vidailhet M, Lehericy S. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2013; 136: 2120-9.

41. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain : a journal of neurology*. 2007; 130: 2770-88.

42. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *The European journal of neuroscience*. 2002; 16: 1959-73.

43. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*. 2006; 5: 572-7.

44. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Annals of neurology*. 2006; 59: 449-58.

45. Foguem C, Kamsu-Foguem B. Neurodegeneration in tauopathies and synucleinopathies. *Revue neurologique*. 2016.

46. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. 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 medicine*. 2013; 14: 744-8.

47. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, Gelpi E, Vilaseca I, Sanchez-Valle R, Llado A, Gaig C, Santamaria J. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one*. 2014; 9: e89741.
48. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*. 2011; 69: 811-8.
49. Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD, Anderson ML, Mahowald MW. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. *Biological psychiatry*. 1996; 40: 422-5.
50. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, Konofal E, Walker M, Oudiette D, Tabrizi S, Durr A. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Archives of neurology*. 2008; 65: 482-8.
51. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, Derenne JP, Agid Y. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*. 2005; 28: 349-54.
52. Iranzo A, Munoz E, Santamaria J, Vilaseca I, Mila M, Tolosa E. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18: 1179-83.
53. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep medicine reviews*. 1997; 1: 57-69.
54. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*. 2004; 318: 121-34.
55. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications American Academy of Sleep Medicine. 2007.
56. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, Ehrmann L, Sola N, Salamero M, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J, Hogl B. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012; 35: 835-47.
57. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992; 15: 173-84.
58. Halasz P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *Journal of sleep research*. 2004; 13: 1-23.
59. Ferri R, Fulda S, Allen RP, Zucconi M, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Frauscher B, Garcia-Borreguero D, Hirshkowitz M, Hogl B, Inoue Y, Jahangir A,

Manconi M, Marcus CL, Picchietti DL, Plazzi G, Winkelman JW, Zak RS. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep medicine*. 2016; 26: 86-95.

60. Sixel-Doring F, Schweitzer M, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Intraindividual variability of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a comparative assessment using a new REM sleep behavior disorder severity scale (RBDSS) for clinical routine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2011; 7: 75-80.

61. Feuerstein TJ. Antikonvulsiva, Konvulsiva - Pharmakotherapie der Epilepsien. In: Aktories K FU, Hofmann F, Starke K, ed., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München, Deutschland: Elsevier GmbH, 2009:283-293.

62. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. 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. *Journal of sleep research*. 1993; 2: 224-31.

63. Gugger JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007; 41: 1833-41.

64. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain : a journal of neurology*. 2000; 123 (Pt 2): 331-9.

65. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1999; 14: 507-11.

66. Ferri R, Marelli S, Ferini-Strambi L, Oldani A, Colli F, Schenck CH, Zucconi M. An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*. 2013; 14: 24-9.

67. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 60: 616-31.

68. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, Silber MH, Olson EJ, Tippmann-Peikert M. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*. 2013; 14: 237-42.

69. Salzman B. Gait and balance disorders in older adults. *American family physician*. 2010; 82: 61-8.

70. Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. *Journal of sleep research*. 1999; 8: 321-2.

71. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *The American journal of anatomy*. 1981; 162: 287-313.
72. Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Munoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science (New York, NY)*. 1999; 284: 502-4.
73. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 15-16.
74. Zatz M. Sensitivity and cyclic nucleotides in the rat pineal gland. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1978: 97-114.
75. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological reviews*. 2010; 62: 343-80.
76. Lacoste B, Angeloni D, Dominguez-Lopez S, Calderoni S, Mauro A, Fraschini F, Descarries L, Gobbi G. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain. *Journal of pineal research*. 2015; 58: 397-417.
77. Hunt AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML. Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *American journal of physiology Cell physiology*. 2001; 280: C110-8.
78. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 26.
79. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 1997; 19: 91-102.
80. Brooks PL, Peever JH. Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011; 31: 7111-21.
81. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *Journal of sleep research*. 2010; 19: 591-6.
82. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, Kotorii T, Ohshima H, Ohshima M, Maeda H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2001; 55: 267-9.
83. Bonakis A, Economou NT, Papageorgiou SG, Vagiakis E, Nanas S, Paparrigopoulos T. Agomelatine may improve REM sleep behavior disorder symptoms. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012; 32: 732-4.

84. Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, Nakashima K. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013; 52: 2123-6.
85. Esaki Y, Kitajima T, Koike S, Fujishiro H, Iwata Y, Tsuchiya A, Hirose M, Iwata N. An Open-Labeled Trial of Ramelteon in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016; 12: 689-93.
86. Kunz D, Bes F. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. *Neuropsychobiology*. 1997; 36: 211-4.
87. Kunz D, Mahlberg R, Muller C, Tilmann A, Bes F. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; 89: 128-34.
88. Kunz D. Melatonin in rapid eye movement sleep behavior disorder: why does it work? *Sleep medicine*. 2013; 14: 705-6.
89. Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *The American journal of physiology*. 1997; 272: R1189-96.
90. Van Den Heuvel CJ, Reid KJ, Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Physiology & behavior*. 1997; 61: 795-802.
91. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Jr., Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *Journal of pineal research*. 2000; 29: 193-200.
92. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS, Jr. The absolute bioavailability of oral melatonin. *Journal of clinical pharmacology*. 2000; 40: 781-4.
93. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Bhatnagar KP, Cardinali DP. Melatonin, immune function and cancer. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*. 2011; 5: 109-23.
94. Schäfer T. Schlaf- und Atmungsstörung. In: Greulich W, Schäfer D, eds., *Parkinson: Schlaf und Atmung*. Berlin/Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2000.
95. Klosch G, Kemp B, Penzel T, Schlogl A, Rappelsberger P, Trenker E, Gruber G, Zeitlhofer J, Saletu B, Herrmann WM, Himanen SL, Kunz D, Barbanj MJ, Roschke J, Varri A, Dorffner G. The SIESTA project polygraphic and clinical database. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 2001; 20: 51-7.
96. Dorffner G, Vittr M, Anderer P. The effects of aging on sleep architecture in healthy subjects. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015; 821: 93-100.

97. Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Woertz M, Miazhynskaia T, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J, Barbanoj MJ, Danker-Hopfe H, Himanen SL, Kemp B, Penzel T, Grozinger M, Kunz D, Rappelsberger P, Schlogl A, Dorffner G. An E-health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: validation study of the Somnolyzer 24 x 7 utilizing the Siesta database. *Neuropsychobiology*. 2005; 51: 115-33.
98. Anderer P, Moreau A, Woertz M, Ross M, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Heller E, Schmidt A, Boeck M, Moser D, Kloesch G, Saletu B, Saletu-Zyhlarz GM, Danker-Hopfe H, Zeitlhofer J, Dorffner G. Computer-assisted sleep classification according to the standard of the American Academy of Sleep Medicine: validation study of the AASM version of the Somnolyzer 24 x 7. *Neuropsychobiology*. 2010; 62: 250-64.
99. Kemp B, Varri A, Rosa AC, Nielsen KD, Gade J. A simple format for exchange of digitized polygraphic recordings. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1992; 82: 391-3.
100. Danker-Hopfe H, Gruber G, Olbert E, Dorffner G, Anderer P. Variations in microstructures of REM sleep. Gender-specific differences and age-related variation. *Somnologie* 2015; 19:12-21.
101. Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2013; 17: 122-30.
102. Ferri R, Rundo F, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*. 2010; 11: 947-9.
103. Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol*. 1955; 8: 1-10.
104. Gruber G. Personal Communication. 24.01.2017.
105. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966; 2: 263-6.
106. Wild CJ, Nichols ES, Battista ME, Stojanoski B, Owen AM. Dissociable effects of self-reported daily sleep duration on high-level cognitive abilities. *Sleep*. 2018; 41.
107. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2005; 9: 41-50.
108. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics--drugs that shift rhythms. *Pharmacology & therapeutics*. 1996; 69: 15-36.
109. Swaab DF. Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it". *Neurobiology of aging*. 1991; 12: 317-24.

110. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 30.
111. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995; 15: 3526-38.
112. Bes FW, Jobert M, Cordula Muller L, Schulz H. The diurnal distribution of sleep propensity: experimental data about the interaction of the propensities for slow-wave sleep and REM sleep. *Journal of sleep research*. 1996; 5: 90-8.
113. Dieter Kunz: Melatonin und Schlaf-Wach Regulation, Habil., Charité – Universitätsmedizin Berlin 2006, S. 32f.
114. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet (London, England)*. 1991; 337: 1121-4.
115. Berridge CW. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain research reviews*. 2008; 58: 1-17.
116. Schroeder LA, Rufra O, Sauvageot N, Fays F, Pieri V, Diederich NJ. Reduced Rapid Eye Movement Density in Parkinson Disease: A Polysomnography-Based Case-Control Study. *Sleep*. 2016; 39: 2133-39.
117. Pizza F, Fabbri M, Magosso E, Ursino M, Provini F, Ferri R, Montagna P. Slow eye movements distribution during nocturnal sleep. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011; 122: 1556-61.
118. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012; 226: 177-81.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Wobetzky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Melatonin als Therapeutikum der REM-Schlafverhaltensstörung. Eine polysomnographische Bewertung“ (engl.: *Melatonin as a treatment option for rapid eye movement [REM] sleep behavior disorder [RBD]. A polysomnographic analysis.*) 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; 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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

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

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Kunz danke ich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas sowie geduldige Begleitung der Dissertation.

Bei Herrn Frederik W. Bes, Ph.D. möchte ich mich ganz herzlich für die hervorragende Betreuung bedanken, der mir zu jedem Zeitpunkt mit Rat und Tat zur Seite stand, mich unterstützte und mit konstruktiver Kritik stets weiterhalf.

Für die vertrauensvolle und sehr gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Herrn Georg Gruber und seinen Kollegen der „The Siesta Group Schlafanalyse GmbH“, Wien ganz herzlich.

Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux vom „Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie“ danke ich für die Ratschläge und kritische Durchsicht meiner statistischen Auswertung.

Ein großes Dankeschön gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der „Klinik für Schlaf- und Chronomedizin“ im St. Hedwig-Krankenhaus, die stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Meinen Eltern Sybille und Bernd Wobetzky sowie meiner Familie möchte ich für die unaufhaltsame Motivation und Unterstützung von Herzen danken; ohne sie wäre das Studium der Humanmedizin nicht möglich gewesen.

Ich danke auch meiner Freundin Julia, meinen Freunden und Kollegen, die für mich den perfekten Ausgleich geschaffen haben.

Große Dankbarkeit empfinde ich auch gegenüber jenen Menschen, die die Fertigstellung dieser Dissertation nicht mehr erleben durften.