

Sympathische Dysregulation bei Patienten mit einer  
REM sleep behavior disorder

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
Strzedulla, Isabella Adrianna  
aus Ratibor (Polen)

Gießen (2020)

Aus dem Medizinischen Zentrum der Neurologie  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
unter der Leitung von Prof. Dr. Manfred Kaps

1. Gutachter: Prof. Dr. Krämer-Best

2. Gutachter: Prof. Dr. Mulert

Tag der Disputation: 02.09.2020

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. REM sleep behavior disorder.....	2
1.1.1. Epidemiologie.....	2
1.1.2. Klinik.....	3
1.1.3. Ätiologie.....	3
1.1.4. Diagnose.....	4
1.1.5. Therapie.....	7
1.1.6. Der REM-Schlaf.....	7
1.1.7. Pathophysiologie.....	8
1.1.8. Autonome Dysfunktionen bei RBD.....	9
1.2. Das autonome Nervensystem.....	10
1.2.1. Das sympathische Nervensystem.....	10
1.2.2. Das parasympathische Nervensystem.....	12
1.3. Die Blutdruckregulation.....	13
1.3.1. Arterieller Barorezeptorreflex.....	14
1.4. Messung von sympathischer Aktivität.....	18
1.5. Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA).....	19
1.5.1. Zentrale Repräsentation der MSNA.....	20
1.5.2. Abgrenzung der MSNA zur SSNA.....	20
1.5.3. Stimulation der MSNA.....	21
1.6. Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	22
2. Material und Methoden.....	23
2.1. Patientenrekrutierung.....	23
2.2. Gesunde Kontrollgruppe.....	24
2.3. Die Mikroneurographie.....	25
2.4. Baroreflexstimulation.....	27
2.4.1. Lower body negative pressure.....	27
2.4.2. Schellong-Test.....	28
2.5. Kardiovaskuläre Parameter.....	28
2.6. Nicht-motorische Symptomparameter.....	28
2.6.1. Parkinson's Disease Nonmotor symptoms questionnaire (PD-NMSQ).....	28
2.6.2. Sniffin-Test.....	29
2.7. Versuchsablauf.....	29

2.8. Statistik .....	30
3. Ergebnisse .....	32
3.1. Epidemiologische Charakteristika .....	32
3.2. Mikroneurographie .....	33
3.2.1. Baseline .....	33
3.2.2. LBNP .....	35
3.3. Kardiovaskuläre Parameter .....	41
3.3.1. Systolischer Blutdruck .....	41
3.3.2. Diastolischer Blutdruck .....	43
3.3.3. Herzfrequenz .....	45
3.4. Schellong-Test .....	47
3.5. Nicht-motorische Symptome .....	50
3.5.1. Parkinson's Disease Nonmotor symptoms questionnaire (PD-NMSQ) .....	50
3.5.2. Sniffin-Test .....	50
4. Diskussion .....	51
Einfluss von Schlafstörungen auf das autonome Nervensystem .....	51
Die MSNA als Biomarker .....	53
5. Zusammenfassung .....	55
5.1. Deutsch .....	55
5.2. Englisch .....	56
Abkürzungsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	III
Literaturverzeichnis .....	V
Anhang .....	XVI

# 1. Einleitung

Ein 67-jähriger Mann berichtet folgenden Traum: »Ich war ein Halfback, der Football spielte. Und nachdem der Quarterback den Ball aus dem Zentrum bekommen hatte, spielte er ihn nach außen zu mir und von mir wurde erwartet nach vorne zu laufen. Da wartete dieser 140 kg schwere Gegner und nach den Regeln stieß ich ihn mit der Schulter aus dem Weg. Als ich zu mir kam, stand ich vor der Kommode und hatte alles, Lampen, Spiegel, hinunter gefegt, bin mit dem Kopf gegen die Wand gestoßen und mit dem Knie gegen die Kommode « (Stuck et al. 2013).

1986 beschrieben Schenck und Mitarbeiter vier Männer im Alter von 67 bis 72 Jahren, die sich selbst oder ihren Ehegatten durch aggressives Verhalten im Schlaf verletzt hatten. Polysomnographisch fiel eine Rapid eye movement (REM)-Schlaf Pathologie auf, die durch variablen Verlust der Kinnatonie, außergewöhnlich intensive Extremitätenbewegung und REM-Dichte (Anzahl von Augenbewegungen) gekennzeichnet war. Dabei konnten stereotype Handbewegungen, wie greifende und suchende Gesten, Schläge und Tritte videographisch aufgezeichnet werden. Sie bezeichneten dies als eine neue Kategorie der Parasomnie (Schenck et al. 1986). Bei dem Krankheitsbild handelt es sich um eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, welche durch das Ausleben von Träumen gekennzeichnet ist, verursacht durch einen Verlust der REM-Schlafatonie. Es wurde die Bezeichnung Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) eingeführt (Schenck et al. 1987). Das Fallbeispiel aus dem Buch „Praxis der Schlafmedizin“ von Stuck stellt dieses Ausleben der Träume exemplarisch dar. Es wird von einer neurodegenerativen Erkrankung ausgegangen, bei der ein Untergang von Neuronen der muskeltonushemmenden Areale im Hirnstamm für die klinische Ausprägung verantwortlich ist. Gleichzeitig ist die Erkrankung stark mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert, vor allem dem Morbus Parkinson (Stuck et al. 2013). Im Verlauf kommt es häufig zur Entwicklung einer Alpha-Synukleinopathie, wie z.B. M. Parkinson oder Lewy-Body-Demenz, die als „Phenoconversion“ bezeichnet wird (Shimohata et al. 2017). Aktuell befassen sich Studien mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Forschungsgebiet mit der Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnose und Therapie eines prodromalen und prämotorischen Stadiums einer Alpha-Synukleinopathie (Oertel et al. 2014). Da die Erkrankung mit sympathischen Fehlregulationen vergesellschaftet ist, liegt das Augenmerk in unserer Studie auf der Funktion des sympathischen Nervensystems bei diesem Krankheitsbild.

## **1.1. REM sleep behavior disorder**

### **1.1.1. Epidemiologie**

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) ist eine in der Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von < 0,5 % (Chiu et al. 2000) vorkommende Parasomnie, die mit Verlust der physiologischen Muskelatonie im Schlaf und Ausagieren von Träumen in Form von verbalen Äußerungen und Bewegungen gekennzeichnet ist (Schenck et al. 1986). Erstmals wurde diese Schlaf-Verhaltensstörung in den 80er Jahren von Schenck und Mahowald beschrieben, sodass sie des Öfteren auch nach dem Erstentdecker als „Schenck-Syndrom“ bezeichnet wird (Schenck et al. 1986). Wichtig ist die potentielle Konversion in eine neurodegenerative Erkrankung (Boeve et al. 2007). Das Krankheitsbild an sich ist komplex und tritt selten bei Kindern (Sheldon und Jacobsen 1998) und meist nach dem 60. Lebensjahr auf (Schenck et al. 1993; Olson et al. 2000). Die bis heute nicht vollständig geklärte Geschlechterverteilung von 9:1 (m:w) (Olson et al. 2000) wird von einigen Autoren durch eine lückenhafte Dokumentation und Unterdiagnostizierung begründet. Bei Frauen unterscheidet sich die klinische Ausprägung durch ein deutlich weniger aggressives Verhalten im Schlaf, wodurch sich die Diagnose der Erkrankung verzögern kann (Bjornara et al. 2013). Meist liegen Jahre zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnose der Erkrankung (Schenck et al. 1986; Sateia 2014). Nach einer Schätzung in der koreanischen Population findet sich die Erkrankung bei bis zu 2% der über 60-jährigen Menschen (Kang et al. 2013). Übertragen auf die Weltbevölkerung, ergibt dies in etwa 35 Millionen Menschen weltweit, allerdings bleibt die Mehrzahl der Fälle unerkant (Sateia 2014). In bestimmten Patientengruppen, wie z.B. mit Alpha-Synuklein-Neuropathologien, ist die Prävalenz der RBD sogar noch höher. Sie tritt bei Patienten mit der Erstdiagnose M. Parkinson mit 51% (Mollenhauer et al. 2013) und bei Multisystematrophie mit bis zu 88% (Palma et al. 2015) auf. Weil viele Patienten mit M. Parkinson initial eine RBD haben, entwickelte sich die Hypothese, dass RBD ein Prodromalstadium einer neurodegenerativen Erkrankung sein könnte (Iranzo et al. 2006). Exogene Faktoren wie Nikotinkonsum, Exposition mit Pestiziden oder traumatische Kopfverletzungen stellen nach Postuma und Mitarbeiter Risikofaktoren sowohl für die RBD als auch für die Parkinson-Krankheit dar (Postuma et al. 2012). Bei jüngeren Erwachsenen (<40 Jahre) ist das Auftreten einer RBD meist im Zusammenhang mit einer Narkolepsie oder der Einnahme von Antidepressiva vergesellschaftet (Boeve 2010; Lloyd et al. 2012). Eine genetische Disposition wird zurzeit aufgrund von familiärer Häufung vermutet (Dauvilliers et al. 2013), konnte aber bisher nicht vollständig bewiesen werden.

### 1.1.2. Klinik

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch eine exzessive Muskelaktivität im Schlaf, welche zum Ausleben von Träumen führt und häufig durch den Partner des Patienten bemerkt wird (Schenck et al. 1987). Dies geschieht meist in der zweiten Nachthälfte, da eine strenge Bindung an den REM-Schlaf vorliegt (Schenck und Mahowald 1996). Die Häufigkeit der Episoden, welche meist unter 60 Sekunden anhalten, kann zwischen einmal pro Woche oder sogar mehrmals in der Nacht variieren. Die Patienten berichten von unangenehmen, von Aggression und Gewalt geprägten Trauminhalten, in denen sie sich oder Andere verteidigen, fliehen, streiten oder fallen (Mahowald et al. 2007; Fernandez-Arcos et al. 2016). Von leichten harmlosen Zuckungen oder kurzen Sätzen bis hin zu heftigem Abwehrverhalten und Schreien im Schlaf ist das Spektrum der Symptome weit gefächert (Boeve 2010). Nicht selten kommt es dabei zu Fremd (64%) - und Eigengefährdung (32%) oder Frakturen (7%) (Olson et al. 2000). Es erfordert daher eine ausführliche (Schlaf-) Anamnese und Fremdanamnese (Oertel et al. 2014). Oft sind sich die Patienten der Schlaf-Verhaltensstörung aber nicht bewusst, sodass die Partner bezüglich der Ereignisse in der Nacht hinzugezogen werden (Fernandez-Arcos et al. 2016) oder ein spezifisches Nachfragen der Symptome benötigt wird (Frauscher et al. 2010). Zielgerichtet können die Symptome mittels spezieller Fragebögen, wie z.B. dem RBD Screening Questionnaire (RBDSQ), ermittelt werden (Stiasny-Kolster et al. 2007).

### 1.1.3. Ätiologie

Unterschieden werden eine idiopathische, symptomatische bzw. sekundäre und akute Form der Erkrankung. Der idiopathischen Form liegt keine ursächliche Erkrankung zugrunde, die symptomatische Form hingegen ist mit den in Tabelle 1 aufgelisteten strukturellen Läsionen im Hirnstamm, wie z.B. Ischämien, Entzündungen und Demyelinisierungen (Iranzo und Aparicio 2009) oder neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson assoziiert (Schenck et al. 1987). Auch liegt häufig gleichzeitig eine Autoimmunerkrankung vor, bei der vor allem die Multiple Sklerose oder das Guillain-Barre-Syndrom zu nennen sind (Ju et al. 2011). Die Einnahme von Antidepressiva (Hoque und Chesson, JR 2010; Ju et al. 2011) sowie der Konsum und Entzug von Alkohol oder Drogen können wiederum akut Symptome einer RBD hervorrufen (Schenck und Mahowald 2005), siehe hierzu Tabelle 2.

**Tabelle 1: Läsionen und Autoimmunkrankheiten, die zu RBD führen können**

	Ischämie	Postoperativ
--	----------	--------------

<b>Läsionen</b>	Multiple Sklerose	Neurinom
	Demyelinisierung	Postenzephalitisch
	Akute Rhombenzephalitis	
<b>Autoimmunkrankheiten</b>	Limbische Enzephalitis	HLA-II-Assoziation
	Multiple Sklerose	Paraneoplasie
	Guillain-Barre-Syndrom	

Aus Oertel et al. 2014.

**Tabelle 2: Medikamente und Substanzen, die eine RBD induzieren können**

<b>Antidepressivum</b>	Sertralin
	Clomipramin
	Fluoxetin
	Mirtazapin
	Venlafaxin
<b>Monoaminoxidase-B-Inhibitor</b>	Selegilin

Aus Oertel et al. 2014.

Interessanterweise entwickeln ca. 81% der idiopathischen RBD-Patienten im Laufe der Jahre eine neurodegenerative Erkrankung vom Typ einer Synukleinopathie wie Morbus Parkinson, Lewy-Body-Demenz oder Multisystematrophie (Schenck et al. 2013). Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von neurodegenerativen Krankheitsbildern, die durch intrazelluläre Ablagerungen des falsch gefalteten Proteins Alpha-Synuklein in den Neuronen gekennzeichnet sind. Während sich die Alpha-Synuklein Ablagerungen bei der Parkinson-Krankheit und Lewy-Body-Demenz in neuronalen Strukturen befinden, liegen diese bei der Multisystematrophie in der Neuroglia (Oertel et al. 2014). Das zeitliche Intervall der Konversion kann zwischen Monaten und Jahrzehnten liegen, allerdings konnte in einer Studie gezeigt werden, dass nach 5 Jahren 18% und nach 10 Jahren nahezu 41% der Patienten eine neurodegenerative Erkrankung entwickelt hatten (Postuma und Montplaisir 2009). In einer prospektiven Studie wurden subtile motorische Dysfunktionen, pathologisches Farbsehen und olfaktorische Dysfunktionen als stärkste Risikofaktoren aufgedeckt (Postuma et al. 2015a).

#### **1.1.4. Diagnose**

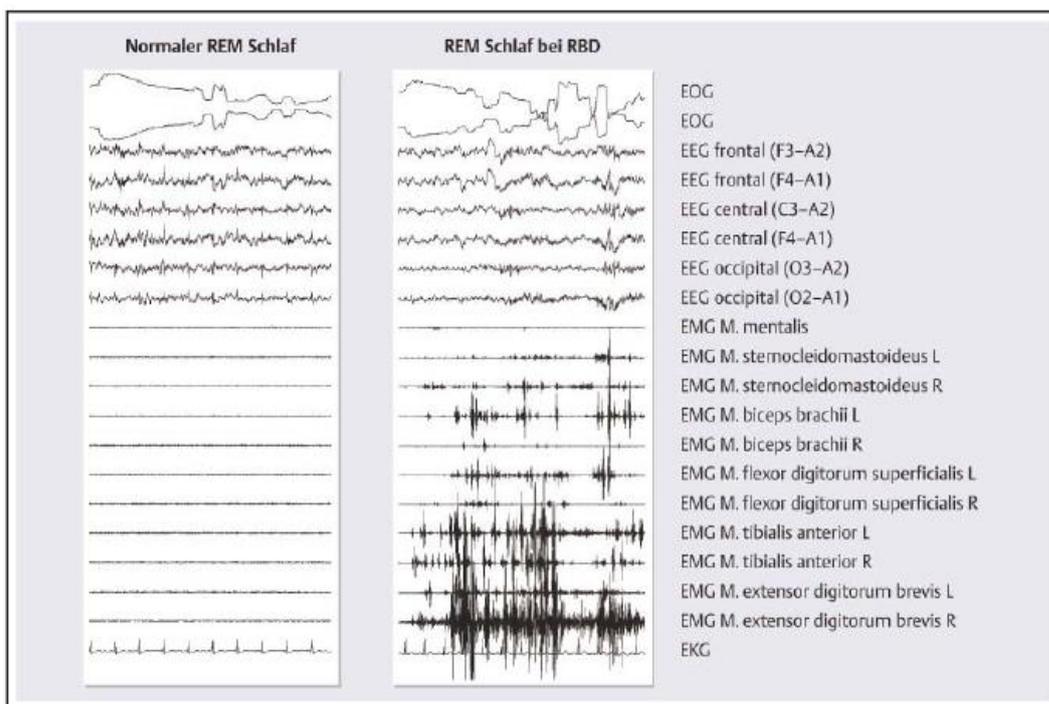
Die Diagnose einer RBD sollte bei allen Patienten mit einem ausagierenden Schlafverhalten in der Vorgeschichte in Erwägung gezogen und mittels einer Polysomnographie (PSG) bestätigt werden (Sateia 2014). Hierzu gehört eine detaillierte

Anamnese mit Augenmerk auf das Schlafverhalten, die neuropsychiatrische Vorgeschichte, sowie eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung des Patienten. In der Anamnese sollten die Medikamente, insbesondere Antidepressiva, sowie mögliche Frühsymptome einer neurodegenerativen Erkrankung, wie z.B. Synkopen oder Geruchsstörungen eruiert werden (Boeve 2010). Die Diagnosestellung beruht letztendlich auf der Anamnese und der Durchführung einer Video-PSG, welche den fehlenden Tonusverlust und Episoden mit Vokalisationen und motorischem Verhalten während der REM-Schlafphasen aufzeichnet (Neikrug und Ancoli-Israel 2012). Auch ohne sichtbares Ausagieren der Träume kann die Diagnose durch das pathognomonische Elektromyogramm (EMG) in Form von abnorm vermehrter tonischer und phasischer Muskelaktivität im Kinn und/oder in den Extremitätenableitungen (Sateia 2014), wie in Abbildung 1 zu erkennen, zuverlässig gestellt werden (Stuck et al. 2013). Die PSG dient gleichzeitig zum Ausschluss anderer zugrundeliegender Parasomnien, die als gängige Differentialdiagnosen Bewegungen im Schlaf hervorrufen können (Oertel et al. 2014). Hierzu zählen REM-assoziierte Parasomnien wie Alpträume, Schlafunterbrechungen wie die periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) oder die obstruktive Schlafapnoe (Boeve 2010), aber auch Non-REM-Parasomnien, wie z.B. der Somnambulismus (Schlafwandeln) und Pavor nocturnus (Nachtangst) (Schenck et al. 1989, Schenck und Mahowald 2005). Bei Verdacht auf eine symptomatische RBD sollte mittels weiterer Zusatzdiagnostik in Form einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) die Genese der Erkrankung ermittelt werden. Während bei der idiopathischen Form in der Bildgebung keine Auffälligkeiten erwartet werden (Oertel et al. 2014), können bei der sekundären Form Ursachen gefunden werden. Zusätzliche Untersuchungen anhand von Bildgebung, Elektroenzephalographie (EEG) und Neurophysiologie sind bei Verdacht auf eine neurodegenerative Ursache zwar sinnvoll, aber zur Diagnosestellung der RBD nicht obligat (Schenck und Mahowald 2005). Tabelle 3 fasst die von der „International Classification of Sleep Disorder“ (ICSD) geforderten Diagnosekriterien für eine RBD zusammen.

**Tabelle 3: RBD-Diagnosekriterien nach ICSD 3 (2014)**

<b>A</b>	Rezidivierende Episoden schlafbezogener Vokalisationen und/oder komplexen motorischen Verhaltens.
<b>B</b>	Die Polysomnografie beweist das Auftreten dieser Episoden im REM-Schlaf oder die Anamnese des Traum-ausagierenden Verhaltens legt ihr Auftreten im REM-Schlaf nahe.
<b>C</b>	Die polysomnografische Aufzeichnung weist REM-Schlaf ohne Atonie („REM without atonia“; RWA) nach.
<b>D</b>	Die Störung lässt sich nicht durch eine andere Schlafstörung, geistige Störung, Medikation oder Substanzgebrauch erklären.

Die Kriterien A bis D müssen erfüllt sein. Aus Satei 2014.



**Abbildung 1: Ausschnitt aus einer Polysomnographie bei normalem REM-Schlaf (links) und bei RBD (rechts)**

Bei dem Patienten mit RBD ist eine massive Vermehrung tonischer und phasischer Muskelaktivität zu erkennen.

Aus Oertel et al. 2014. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. U. H. Oertel.

### **1.1.5. Therapie**

Eine kausale Therapie der Erkrankung ist nicht verfügbar. Nach Ausmaß der Selbst- und Fremdgefährdung ist jedoch eine symptomatische Therapie indiziert, welche auf einer Reduktion, der durch das Ausagieren der Träume potenziellen Gefährdung hinzielt (Sixel-Doring et al. 2014). Nicht pharmakologisch stehen die Aufklärung des Patienten und der Partner im Vordergrund, sowie das Entfernen von möglicherweise gefährdenden Gegenständen im Schlafzimmer (Boeve 2010). Pharmakologisch wird zur initialen Therapie das Melatonin zur Nacht (3-12 mg oral) aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils bevorzugt eingesetzt. Trotz unklarem Wirkmechanismus kann dieses in hoher Dosierung die Anzahl der REM-Phasen mit Atonie erhöhen und die Symptome der Patienten mildern (Boeve et al. 2003; Kunz und Mahlberg 2010). Auf mögliche Nebenwirkungen wie frühmorgendliche Kopfschmerzen, Tagesschläfrigkeit und Halluzinationen sollten die Patienten unter anderem bei der Einnahme achten (Boeve et al. 2003). Als weiteres Mittel kann zur Behandlung in niedriger Dosierung von 0,25-0,5 mg Clonazepam eingesetzt werden (Olson et al. 2000; Schenck et al. 1993). Bei Nicht-Ansprechen kann das Benzodiazepin auf 1 mg, in seltenen Fällen auf 2 mg, gesteigert werden (Block 2008). Durch unerwünschte Nebenwirkungen wie Sedierung, Hypotonie und eine damit assoziierte erhöhte Sturzgefahr, ist es bei älteren oder multimorbiden Patienten begrenzt einsetzbar (Oertel et al. 2014). In einer retrospektiven Studie zeigten Melatonin und Clonazepam zwar einen vergleichbaren guten Effekt, jedoch wurde das Melatonin von den Patienten insgesamt besser vertragen (McCarter et al. 2013). Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (NSRI) und trizyklische Antidepressiva, die zu einer Exazerbation der RBD führen könnten, sollten wenn möglich gemieden oder sogar abgesetzt werden (Schenck und Mahowald 2005).

### **1.1.6. Der REM-Schlaf**

Die Regulation des REM-Schlafes ist komplex und soll daher nur grob dargestellt werden. Anhand von funktionellen über Afferenzen und Efferenzen verbundenen REM-ON-Regionen und REM-OFF-Regionen wird der REM-Schlaf über einen Flip-Flop-Mechanismus gesteuert (Lu et al. 2006). Die Regio praecoeruleus und der Nucleus sublaterodorsalis (SLD) bilden zusammen die REM-ON-Region, die REM-aktive Neurone enthält, die während REM-Schlafphasen aktiv sind (Fraigne et al. 2015). Diese Region aktiviert inhibitorische Wege zur Erzeugung der physiologischen Muskelatonie während des REM-Schlafs. Einer davon beinhaltet die Projektion glutamerger Neurone des SLD zu GABAergen und glycerinerger Neuronen in der ventromedialen Medulla (VMM), die über Hemmung der Alpha-Motoneurone eine Lähmung der

Skelettmuskulatur auf Rückenmarksebene herbeiführen können. Die im ventrolateralen Teil des periaquäduktalen Graus und des lateral pontinen Tegmentums gelegenen Neurone stellen demgegenüber die REM-OFF-Region dar (Lu et al. 2006). Läsionen oder Degenerationen des coeruleus/subcoeruleus Komplexes führen zu einer fehlenden Aktivierung der VMM, wodurch die physiologische Atonie im REM-Schlaf nicht erfolgen kann (Fraigne et al. 2015).

### **1.1.7. Pathophysiologie**

Die eben beschriebene physiologische Muskelatonie während des REM-Schlafs fehlt bei RBD-Patienten und ist am ehesten das Resultat von strukturellen Schädigungen im Pons, die zu einer verminderten Hemmung spinaler Alpha-Motoneurone führen (Boeve et al. 2007; Boeve 2010). Abbildung 2 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar. Bereits 1965 erhielt der französische Schlafforscher Michel Jouvet vergleichbare Erkenntnisse im Tiermodell mit Katzen, indem er operativ durch bilaterale pontine Läsionen nahe des Locus coeruleus eine künstliche REM-Schlafverhaltensstörung erzeugte (Jouvet et al. 1965). Beim Menschen scheint für den Verlust der REM-Schlafatonie, sowohl bei der idiopathischen als auch bei der medikamenteninduzierten RBD, eine Dysfunktion der pontinen REM-On-Kerne im sublaterodorsalen Nucleus, sowie der REM-Off-Kerne im ventrolateralen Teil des periaquäduktalen Graus und des lateral pontinen Tegmentums verantwortlich zu sein (Boeve 2010). Die pars compacta der Substantia nigra, die eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des M. Parkinson hat (Braak et al. 2003, Oertel et al. 2014), wird zur Generierung des REM-Schlafs zwar nicht benötigt, allerdings ist das in den pontinen Kernen gelegene Kontrollzentrum für den REM-Schlaf bei Alpha-Synukleinopathien durch Ablagerung von Synuklein auf zellulärer Ebene sehr wohl betroffen (Boeve 2010). Dies konnte durch Iranzo und Mitarbeiter histopathologisch bei RBD-Patienten post mortem nachgewiesen werden, welche bei den Betroffenen diese Ablagerungen in Form von Lewy-Körperchen gefunden haben und welche für einen Zusammenhang mit Synukleinopathien sprechen (Iranzo et al. 2013). Da die Entwicklung der RBD dem Auftreten der motorischen Symptome im Rahmen von Synukleinopathie um Jahre vorausgehen kann (Schenck und Mahowald 1996; Postuma et al. 2009), beschreiben Claassen und Mitarbeiter die RBD als nicht-motorisches Prodromal von verschiedenen Alpha-Synukleinopathien (Claassen et al. 2010).



In einer großen multizentrischen Studie mit 318 RBD-Patienten konnten durch Ferini-Strambi und Mitarbeiter zahlreiche dieser autonomen Symptome anhand des SCOPA-AUT, einem aus 25 Items bestehenden Fragebogen, gefunden und systematisch gesammelt werden. Probleme mit dem Gastrointestinaltrakt, Harntrakt und den kardiovaskulären Funktionen traten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant häufiger auf (Ferini-Strambi et al. 2014). Damit stellt die autonome Dysfunktion eine Gemeinsamkeit zwischen dem M. Parkinson und der RBD dar. Die genannten autonomen Symptome treten bei RBD-Patienten Jahre vor der Konversion in eine Parkinson-Krankheit auf (Postuma et al. 2013) und steigern damit das Risiko der Patienten für eine Konversion in eine neurodegenerative Erkrankung (Postuma et al. 2015b).

## **1.2. Das autonome Nervensystem**

Lebenswichtige Funktionen des Herzens, Kreislaufs, der Atmung, des Verdauungstraktes und des Urogenitaltraktes werden vom autonomen Nervensystem reguliert. Die Fasern werden in prä- und postganglionär eingeteilt (Haensch 2009). Langley schlug 1921 vor diesen aus zwei hintereinander geschalteten Neuronenpopulationen bestehenden efferenten Teil des autonomen Nervensystems in Sympathikus, Parasympathikus und Enterisches Nervensystem zu unterteilen (Langley und Newport 1921). Der Sympathikus wirkt auf den Körper in Form einer Aktivitätssteigerung (fight and flight), während der Parasympathikus überwiegend in Ruhe- und Regenerationsphasen (rest and digest) aktiv ist (McCorry 2007). Die Effekte der beiden autonomen Nervensysteme, soweit das Organ sympathisch und parasympathisch innerviert wird, sind überwiegend antagonistisch (Schmidt und Lang 2007).

### **1.2.1. Das sympathische Nervensystem**

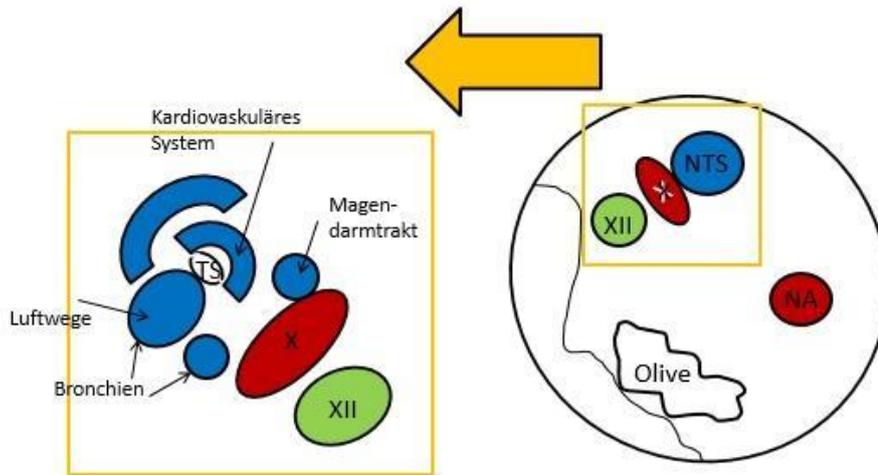
Die im Seitenhorn des Rückenmarks gelegenen Ursprungsneurone des sympathischen Nervensystems erstrecken sich thorakolumbal von C8 bis L1-3. Das Zielgebiet der nachgeschalteten postganglionären Neurone korreliert stark mit der mediolateralen Position, sodass lateral gelegene Neurone die Extremitäten und Leibeswand innervieren, weiter medial gelegene Fasern zu den Eingeweiden ziehen (Haensch 2009). Die Axone der sympathischen präganglionären Neurone in der intermediären Zone des Rückenmarks sind meist dünn myelinisiert oder unmyelinisiert und ziehen über die Vorderwurzel und die Rami communicantes albi zu den prä- und paravertebralen Ganglien, die organfern liegen (Haensch 2009). Bei der präganglionären

Signalübertragung auf die nikotinergen Rezeptoren wird Acetylcholin als Transmitter verwendet. Eine Ausnahme stellt das Nebennierenmark mit seinen chromaffinen Zellen dar, welche direkt durch präganglionäre Neurone des Sympathikus zur Katecholaminsynthese- und ausschüttung angeregt werden (Perlman und Chalfie 1977). In den paravertebralen Ganglien des sympathischen Grenzstrangs, prävertebralen Ganglien des Retroperitoneums, sowie den Beckenganglien befinden sich die postganglionären Neurone des Sympathikus. Hierbei handelt es sich um von Satellitenzellen umgebene und im endoneuralen Bindegewebe eingeflochtene multipolare Nervenzellen. Zur Versorgung des Kopfes und Halses werden die präganglionären Fasern in den Halsganglien umgeschaltet, zu denen das Ganglion cervicale superius, medium und inferius gehören. Über die Rami communicantes grisei oder spezielle Nerven verlassen die nicht-myelinisierten Axone die Grenzstrangganglien und ziehen zu ihren jeweiligen Effektororganen (Haensch 2009). Dadurch sind in jedem peripheren Nerven sympathische postganglionäre Axone vorhanden. Die postganglionären Fasern der prävertebralen Bauchganglien organisieren sich zu Nervengeflechten, sogenannten Plexus. Darunter finden sich der Plexus caroticus, cardiacus, oesophageus, pulmonalis und coelias der jeweiligen Organe im Bauch- und Beckenraum. Die glatte Muskulatur von Blutgefäßen und Hohlorganen, das Erregungsbildungs- und leitungssystem des Herzens, die Mm. errectores pilorum und Drüsen sind Zielstrukturen dieser postganglionären Neurone. Sie verwenden Noradrenalin als Transmitter zur Übertragung auf die Rezeptoren der Erfolgsorgane, der Cotransmitter Neuropeptid Y wird zudem von vasokonstriktorisches Neuronen genutzt (Haensch 2009). Direkten Einfluss auf seine Aktivität erhält der Sympathikus durch übergeordnete Zentren, zu denen der Hypothalamus und die Formatio reticularis im Hirnstamm zählen. Während der Hypothalamus eine Verbindungsstelle zwischen Gehirn und neuroendokriner Regulation bildet, stellen die in der Formatio reticularis und dem bulbären Teils der Pons liegenden Neurone ein zentrales Regulationszentrum für Funktionen des kardiovaskulären Systems, der Atmung und der Verdauung dar (Schmidt und Lang 2007). In diesem System bildet der im Hirnstamm gelegene Nucleus tractus solitarii (NTS) eine wichtige Schaltstelle der viszeralen Afferenzen. Diese unterliegen in ihren Subnuclei einer viszerotropen Organisation (Saper 2002), welche in Abbildung 3 dargestellt ist. Im medialen Teil des NTS enden die Axone des Gastrointestinaltrakts, der laterale Anteil des NTS empfängt die Afferenzen der pulmonalen Mechanorezeptoren. Die Axone der kardiovaskulären Strukturen, wie die Barorezeptoren, projizieren in den dorsomedialen Teil des NTS. Diese zahlreichen Subnuclei empfangen unter anderem auch Informationen vom Hypothalamus, der Amygdala oder den ventralen Thalamuskernen (Saper 2002). Ein weiteres für den

Sympathikus wichtiges Zentrum stellt die rostrale ventrolaterale Medulla (VLM) dar, bei deren Neuronen es sich um kardiovaskuläre Nervenzellen handelt, die für die Regulation der Herzkreislauffunktion und der Atmung zuständig sind. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des arteriellen Perfusionsdrucks, da bei einem Blutdruckabfall der hier gelegene Nucleus ambiguus geringer erregt wird, sodass es zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommt. Die in der rostralen VLM gelegenen C1-Neurone sind an der sympathikotonen Aufrechterhaltung des Blutdrucks beteiligt (Dampney und Horiuchi 2003). Ein Anstieg des Blutdrucks wird durch eine Enthemmung dieser Neurone bewirkt, welche für die Aktivierung von vasokonstriktorisches sympathischen präganglionären Neuronen zuständig sind. In der kaudalen VLM liegen inhibitorischen Interneurone, die zu einer Neuronenpopulation in der rostralen VLM projizieren (Saper 2002) und einen entscheidenden Einfluss auf die sympathoinhibitorische Komponente des Baroreflexes ausüben (Dampney et al. 2003).

### **1.2.2. Das parasympathische Nervensystem**

Der Parasympathikus kann zum eben beschriebenen Teil des Nervensystems als Gegenspieler angenommen werden und besitzt Zentren im Hirnstamm und Sakralmark, sodass es als kraniosakrales System bezeichnet wird (Haensch 2009). Der kraniale Teil setzt sich aus den Kerngebieten der Hirnnerven Nervus (N.) oculomotorius, N. glossopharyngeus, N. vagus und N. facialis zusammen und versorgt die Kopf-Hals-Bereiche, sowie Teile des Thorax und Abdomens über den N. vagus. Der sakrale Teil versorgt mit Hilfe der Rückenmarksegmente S2-4 Strukturen im Darm- und Beckenbereich. Im Gegensatz zum Sympathikus wird sowohl bei der präganglionären als auch bei der postganglionären Umschaltung der Transmitter Acetylcholin verwendet (Haensch 2009). Wichtige vagale Kerngebiete sind der Ncl. dorsalis nervi vagi und der Ncl. ambiguus. Die präganglionären parasympathischen Neurone des Magendarmtrakts organisieren sich im Ncl. dorsalis nervi vagi, während die des Herzens und der Luftwege im Ncl. ambiguus angeordnet sind. Der dorsale Vagus Kern ist durch eine viszerotrope Organisation gekennzeichnet, sodass medial Neurone des Magens und Pankreas liegen und lateral die des Herzens und Caecums (Haensch 2009). Ihre Axone enden im Ncl. tractus solitarii (Saper 2002) und stellen einen wichtigen Bestandteil der Regulation der Kreislauffunktion dar.



NTS: Nucleus tractus solitarii  
 TS: Tractus solitarii  
 NA: Nucleus ambiguus → Herz, Trachea, Bronchien  
 X: Nucleus dorsalis nervi vagi → Magendarmtrakt  
 XII: Nucleus hypoglossus

**Abbildung 3: Projektion vagaler Afferenzen zum Hirnstamm und Lage der präganglionären Neurone im unteren Hirnstamm**

Mit zur Hilfenahme Schmidt und Lang 2007.

### 1.3. Die Blutdruckregulation

Um sich wechselnden Anforderungen der Durchblutung einzelner Organe anzupassen, benötigt der Körper eine übergeordnete Kreislaufregulation, die zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks notwendig ist (Schmidt und Lang 2007). Das Produkt aus totalem peripheren Widerstand und Herzzeitvolumen, welches sich hingegen aus Herzfrequenz und Schlagvolumen zusammensetzt, bildet den arteriellen Mitteldruck. In Ruhe unterliegt die Herzfrequenz vor allem der Kontrolle des parasympathischen Nervensystems, während der Gefäßtonus überwiegend sympathisch vermittelt wird. Der Sympathikus schafft es über Vasokonstriktion, Zunahme der Herzfrequenz und Herzkraft einen Anstieg des Blutdrucks herbeizuführen, der Parasympathikus kann lediglich über eine Verlangsamung der Herzfrequenz den Blutdruck senken (Hick und Hick 2016). Das parasympathische System reagiert jedoch zügig auf Blutdruckabfälle mit einer nachlassenden Aktivität und damit einer Beschleunigung der Herzfrequenz, während die Wirkung des sympathischen Systems mit einer Verzögerung eintritt und durch seine zunehmende Aktivität mit peripherer Widerstandszunahme erst nach 15 bis 20 Sekunden zu einem Blutdruckanstieg führt. Der Parasympathikus hebt den Blutdruck nur leicht an, sodass eine isolierte Parasympathikusläsion die Blutdruckregulation nicht erheblich beeinflusst (Diehl et al. 2013) und wenig zur Regulation der Blutgefäße beiträgt (Thomas 2011).

Das Vasomotorzentrum, das Vasodilatationszentrum und das kardioinhibitorische Zentrum stellen die drei Funktionsgebiete zur Regulation des Blutdrucks in der Medulla oblongata dar. Die Aktivität der vasokonstriktorischen Sympathikusfasern und die Steigerung der Herzfrequenz über sympathische Efferenzen werden durch das Vasomotorzentrum reguliert, welches mit dem Vasodilatationszentrum über Rückkopplungskreise verbunden ist. Die Senkung der Herzfrequenz durch den parasympathischen Einfluss des N. vagus am Herzen wird durch das kardioinhibitorische Zentrum im Nucleus ambiguus gesteuert (Hick und Hick 2016). Eine kontinuierliche Spontanaktivität der sympathischen Kardiomotoneurone und der Vasokonstriktorneurone wird durch sympathoexzitatorische Neurone in der rostralen Medulla oblongata (RVLM) erzeugt (Schmidt und Lang 2007) und konnte im Tierexperiment (Ross et al. 1984) bewiesen werden. Die Regulation der zentralen Mechanismen zur Anpassung der kardiovaskulären Funktionen wird je nach Wirkungseintritt und Dauer in eine kurzfristige und langfristige Regulation eingeteilt. Zu den kurzfristigen Mechanismen gehören der Barorezeptorenreflex, die arteriellen Chemorezeptoren und die Ischämieaktion des zentralen Nervensystems. Dabei werden die Veränderungen der sympathischen Aktivität innerhalb von Sekunden oder Minuten bewerkstelligt (Dampney et al. 2002). Durch Anpassungen des durch die Niere gesteuerten Blutvolumens können langfristige Regulationen des Blutdrucks erfolgen. Dafür stellt die Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch das antidiuretische Hormon und Aldosteron, die salz- und wasserretinierend wirken, die wichtigsten Mechanismen dar (Cowley, JR 1992; Schmidt und Lang 2007). Entscheidend in der Zusammenschau für diese Arbeit ist der Barorezeptorreflex.

### **1.3.1. Arterieller Barorezeptorreflex**

Der arterielle Barorezeptorreflex stellt einen geschlossenen Regelkreis zur Konstanzhaltung des Blutdrucks dar. Um sich bei akuten Abweichungen des arteriellen Blutdrucks schnell wieder dem Ausgangsdruckwert anzunähern, wird reflektorisch der periphere Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen verändert (Schmidt und Lang 2007). Die inverse Beziehung zwischen der Herzfrequenz und dem arteriellen Blutdruck wurde 1863 erstmals von Marey beschrieben und stellt das Fundament des Baroreflexes dar (Marey 1863). Bei den Barorezeptoren selbst handelt es sich um freie Nervenendigungen, die in der Gefäßwand an der Grenze der Adventitia zur Media liegen und als Mechanorezeptoren auf Dehnung in der Gefäßwand reagieren. Sie zeigen sich in ihrem Verhalten proportional-differentiell, dies bedeutet, dass der Wert des mittleren arteriellen Blutdrucks und die Blutdruckänderungen gleichzeitig registriert werden können. Die bekanntesten Barorezeptoren sind im Karotissinus und Aortenbogen

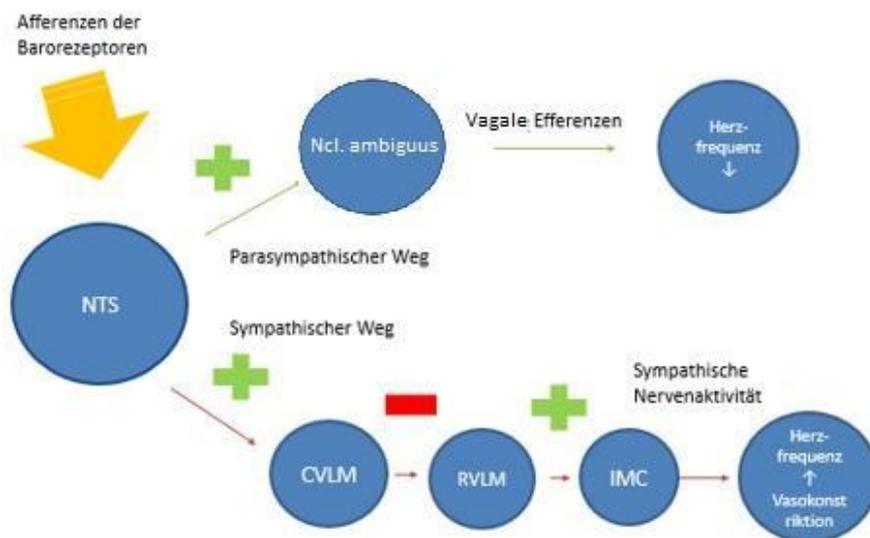
lokalisiert (Guyton et al. 1999). Sie fungieren als Sensoren eines negativen Feedbacksystems zur Kontrolle von Blutdruckveränderungen über einen autonomen Reflexbogen (Fadel und Raven 2012). Dabei werden die Informationen von den im Karotissinus gelegenen Barorezeptoren über den N. glossopharyngeus, die aus dem Aortenbogen über den N. vagus weitergeleitet (Aicher und Randich 1990). Myelinisierte A-Fasern, sowie kleine unmyelinisierte C-Fasern sind an der Signalweiterleitung beteiligt, die nach Seagard in Typ I und II klassifiziert werden (Wehrwein und Joyner 2013; Seagard et al. 1990). Diese genannten Afferenzen gelangen zum NTS, der zentralen Schaltstelle des Baroreflexes (Dampney und Horiuchi 2003). Ein Verlust dieses afferenten Schenkels wird als Baroreflexversagen bezeichnet und führt zu extremen Blutdruckschwankungen (Jordan et al. 2000). Die primäre Integrationsstelle für den Kreislauf und den Baroreflex stellt das in der Medulla oblongata gelegene Kreislaufzentrum (Dampney und Horiuchi 2003). Die hier ausgelöste Freisetzung von Glutamat führt zur Erregung der Neurone des NTS. Nach Integration werden die Informationen auf polysynaptischen Wegen zu anderen medullären Zentren weitergeleitet, die Herz und Blutgefäße über den sympathischen und parasympathischen Weg kontrollieren können. Siehe Abbildung 4.

NTS = Nucleus tractus solitarii

RVLM = rostrale ventrolaterale Medulla

CVLM = kaudale ventrolaterale Medulla

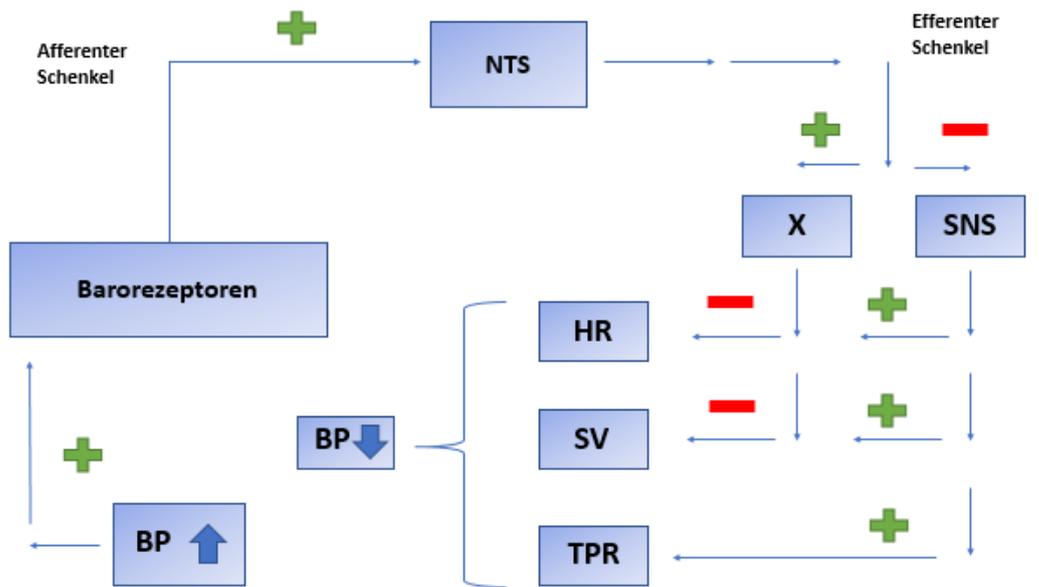
IMC = intermediolaterale Zellkolumne



**Abbildung 4: Eigene schematische Darstellung des arteriellen Baroreflexes**

Die eben beschriebenen parasympathischen und sympathischen Wege fassen den efferenten Schenkel des arteriellen Baroreflexes zur Beeinflussung der Blutgefäße und des Herzens zusammen. Dabei wird der kardiale Schenkel zur Anpassung der Herzfrequenz überwiegend über die parasympathischen Efferenzen gesteuert, der vaskuläre Schenkel in Form einer peripheren Vasokonstriktion vor allem über die sympathischen Efferenzen (Wehrwein und Joyner 2013). Beim parasympathischen Weg gelangen die präganglionären Fasern des N. vagus zum Herzen, in welchem die Umschaltung auf postganglionäre Nerven erfolgt (Wehrwein und Joyner 2013). Diese wirken an nikotinerger cholinergener Rezeptoren, die die Herzqualitäten negativ beeinflussen und vor allem die Herzfrequenzsenkung herbeiführen (Li et al. 2010). Beim sympathischen Weg projizieren Interneurone in der RVLM zu den präganglionären intermediolateralen Zellen des Rückenmarks, in welchen die Umschaltung auf postganglionäre Neurone erfolgt. Deren noradrenerger Einfluss führt am Herzen zu einer Anregung im Sinne einer positiven Inotropie und Chronotropie, an den Gefäßen wird über Aktivierung der Alpha-Rezeptoren eine Vasokonstriktion ausgelöst. Insgesamt führt dies zu einem erhöhten Herzzeitvolumen, einem Anstieg des Blutdrucks und einer Perfusionssteigerung (Wehrwein und Joyner 2013). Dysfunktionen des efferenten Schenkels können zu einer schweren orthostatischen Hypotonie führen, die als autonomes Versagen bezeichnet wird (Jordan et al. 2002).

Insgesamt kann der Baroreflex als ein negatives Feedbacksystem zur Regulation des Blutdrucks und der Herzfrequenz angesehen werden. Veränderungen des Blutdrucks werden schon innerhalb eines Herzzyklus durch Anpassung der Herzfrequenz beantwortet (Smit et al. 1996). Die Bezeichnung der negativen Feedbackschleife gilt insbesondere für den sympathischen efferenten Schenkel, da die Erhöhung des Blutdrucks zu einer Senkung des sympathischen Gefäßtonus und damit zu einer Vasodilatation, beziehungsweise der Abfall des Blutdrucks zur Steigerung der sympathischen Aktivität führt. Die Veränderungen ausgelöst durch den parasympathischen Schenkel, welcher durch Stimulation der Barorezeptoren aktiviert wird, sind genau gegensätzlich und können als positive Feedbackschleife bezeichnet werden (Wehrwein und Joyner 2013). Siehe hierzu Abbildung 5.



BP = Blutdruck    NTS = Nucleus tractus solitarii    SV = Schlagvolumen    X = N. vagus

HR = Herzfrequenz    SNS = Sympathisches Nervensystem    TPR = totaler peripherer Widerstand

**Abbildung 5: Der Barorezeptorreflex als negative Feedbackschleife**

#### **1.4. Messung von sympathischer Aktivität**

Die Aktivität des sympathischen Nervensystems ist anspruchsvoll und lässt sich mittels direkter und indirekter Messverfahren erfassen. Nicht invasive Methoden basieren auf der Abschätzung der autonom-nervösen Wirkung auf die peripheren Endorgane. Hierzu zählen die Herzfrequenzanalyse, sowie physiologisch messbare Parameter wie die Herzfrequenz und der Blutdruck. Diese geben jedoch die Aktivität nur indirekt wieder, da sie multiplen Regulationsmechanismen unterworfen sind. Die Methode der Mikroneurographie und die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentration im Blut zählen zu den direkten Messverfahren der sympathischen Aktivität (Hinghofer-Szalkay 2017).

Der arterielle Blutdruck unterliegt permanenten Schwankungen. Beeinflusst wird die zirkadiane Blutdruckvariabilität durch abwechselnd körperliche Aktivitäts- und Ruhephasen, das emotionale Befinden, mentale und psychische Beanspruchungen oder Entspannung und psychosoziale Einflüsse (Middeke 2011). Der Blutdruck stellt somit nur einen ungenauen Parameter für die Aktivität des autonomen Nervensystems dar. Die rhythmischen Schwankungen von Schlag zu Schlag der Herzfrequenz bei unterschiedlichen Anforderungen durch die Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus können bei der Analyse der Herzratenvariabilität quantifiziert werden und stellen eine bewährte nicht invasive Methode zur Untersuchung des autonomen Nervensystems dar (Akselrod et al. 1981). Hierfür können über einen kurzen (wenige Minuten) oder langen Zeitraum (24h-EKG) QRS-Komplexe über ein Elektrokardiogramm (EKG) automatisch detektiert und als normal-to-normal (NN) Intervall bezeichnet werden. Durch Methoden zur Messung des Zeit- und Frequenzbereichs kann die Herzratenvariabilität (HRV) genauer beschrieben werden. In der Spektralanalyse werden zwei Frequenzbereiche der Schwankungen erfasst. Zwischen 0,15 Hz und 0,4 Hz liegen die Schwankungen im Hochfrequenzbereich (High frequency, HF-Band) und unterliegen dem Einfluss des Parasympathikus bzw. dessen vagalem Anteil am Herzen. Der Niederfrequenzbereich (low frequency, LF-Band) befindet sich zwischen 0,04 Hz und 0,15 Hz und wird sympathisch als auch vagal beeinflusst. Die HRV Analyse als Marker der sympathischen Aktivität wird deshalb als kontrovers angesehen, da die LF Komponente sowohl sympathische als auch parasymphatische Einflüsse widerspiegelt. Die LF/HF Ratio ist jedoch ein guter Indikator für die sympatho-vagale Balance (Task force of European Society of Cardiology 1996). Eine klassische Methode zur Untersuchung der Funktion des autonomen Nervensystems stellt die Untersuchung von Katecholaminen im Blut dar. Da ca. 90% des im Blut vorhandenen Noradrenalins aus sympathischen Nervenendigungen und nur ein kleiner Anteil aus dem Nebennierenmark stammt, spiegelt die Messung der Noradrenalin-Konzentration im Blut die sympathische

Aktivität ziemlich gut wider (Schmidt und Lang 2007). Weil die Plasmakonzentration aber von der Geschwindigkeit der Freisetzung und der Entfernung des Noradrenalins abhängig ist, stellt dies ein ungenaues Verfahren dar (Anlauf und Bock 2013). Durch intravenöse Infusion von radioaktiv markiertem Noradrenalin kann der Übertritt von der Synapse in das Plasma sichtbar und messbar gemacht werden, allerdings kann hier dann keine Aussage über den Ort der Ausschüttung getroffen werden (Esler et al. 1982). Der diffundierte Anteil des Noradrenalins im Blut steigt bei verstärkter Aktivität des sympathischen Nervensystems z.B. bei körperlicher Anstrengung und stellt ein genaueres Maß für die efferente Aktivität des Sympathikus dar (Esler 1993).

Bei der Baroreflexsensitivität (BRS) handelt es sich um die Effektivität des eben beschriebenen Regelkreises des Baroreflexes, die durch die Baroreflex-vermittelten Veränderungen der Herzfrequenz in ms/mmHg angegeben wird. Quantifiziert wird sie klinisch anhand von Veränderungen der Sinusknotenfrequenz als Reaktion auf Blutdruckschwankungen. Eine Stellgröße der BRS ist die Aktivität der Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße. Diese kann mittels Mikroneurographie als muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) dargestellt werden. Die von Smyth und Mitarbeiter entwickelte Methode, bei der durch intravenöse Gabe von Phenylephrin eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt wird, stellt eines der möglichen invasiven Verfahren dar. Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Gabe des Phenylephrins werden anschließend auf einer Schlag-zu-Schlag Basis aufgezeichnet und aufeinander bezogen (Smyth et al. 1969), woraus die Einheit ms (Zunahme des RR-Intervalls) pro mmHg (Anstieg des systolischen Blutdrucks) resultiert. Der Normalwert liegt im Bereich von 13 bis 18ms/mmHg, von einer signifikanten Reduktion spricht man bei Werten von unter 3ms/mmHg (Hohnloser 1999).

### **1.5. Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)**

Die muscle sympathetic nerve activity (MSNA) stellt eine beträchtliche Stellgröße des Baroreflexes dar, die mittels Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße im Muskelbett spontane Blutdruckschwankungen reguliert (Hart et al. 2010) und durch mikroneurographische Messungen quantifiziert werden kann (Vallbo und Hagbarth 1968). Sie repräsentiert den sympathischen, vaskulären Schenkel der Baroreflex-Antwort, bei der über Noradrenalin an den Alpha-1-Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur bewirkt wird, welche einen Blutdruckanstieg zur Folge hat (McCorry 2007). Intraindividuell ist die MSNA konstant und reproduzierbar, interindividuell zeigen sich jedoch Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Dies stellten Sundlöf und Wallin 1977 bei ihrer Studie zur Variabilität der MSNA in ruhenden, liegenden Männern fest. Veränderungen der MSNA wurden bei

kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen gefunden. In frühen Aufzeichnungen der MSNA konnte beispielsweise bei Patienten mit essentieller Hypertonie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte MSNA in Ruhe gemessen werden (Wallin et al. 1973). Auch Patienten mit Herzinsuffizienz fielen bei intraneuraler Aufzeichnung mit einer erhöhten sympathischen Aktivität auf (Leimbach et al. 1986).

### **1.5.1. Zentrale Repräsentation der MSNA**

In vielen Tierstudien konnten bereits ausgesprochen wichtige zentrale Integrationsstellen des Baroreflexes detektiert werden. Nach direkter Aktivierung des NTS durch die Barorezeptoren, gelangen exzitatorische Signale zur kaudalen VLM, die zu einer Hemmung der rostralen VML führen (Dampney und Horiuchi 2003). Macefield und Henderson gelang es 2010 in einer real time fMRT Studie kombiniert mit der Mikroneurographie einige dieser Hirnregionen beim Menschen zu identifizieren. Sie stellten fest, dass eine Erhöhung der MSNA mit einer erhöhten neuronalen Aktivität in der RVLM und mit einer abnehmenden neuronalen Aktivität im Sinne einer Deaktivierung im NTS und der kaudalen VML einherging. Der NTS, die CVLM und RVLM spielen somit eine Schlüsselrolle in der Baroreflexregulation (Macefield und Henderson 2010, 2016). Eine PET Studie konnte ergänzend die ventrolaterale Medulla und den orbitofrontalen Cortex als wichtige Areale in der Baroreflex-vermittelten Kontrolle der MSNA entdecken (Kramer et al. 2014).

### **1.5.2. Abgrenzung der MSNA zur SSNA**

Die inverse Beziehung und kardiale Rhythmik zwischen arteriellem Blutdruck und der MSNA, ließ darauf schließen, dass diese von arteriellen Barorezeptoren moduliert werden muss. Eine Stimulation der Barorezeptoren bei ansteigendem Blutdruck führt über die bereits beschriebenen Mechanismen zu einer Hemmung sympathischer Neurone und macht sich in der Mikroneurographie als Suppression der MSNA sichtbar (Sundlof und Wallin 1978). Dieser Zusammenhang lässt sich anhand einer temporären Barorezeptor Deafferentation oder einem bilateralen lokalen Anästhesie-Block der afferenten Bahnen (N. vagus und glossopharyngeus) des Baroreflexes verbildlichen, die beide zu einer Erhöhung der MSNA und dem Verlust der kardialen Kopplung und inversen Beziehung der Blutdruckvariationen führen würden (Lundin et al. 1989). Die skin sympathetic nerve activity (SSNA) hat im Vergleich zur MSNA eine höhere Variabilität der Amplitude und Frequenz. Sie unterliegt mentalem Stress und dem Einfluss äußerer Stimuli (taktile und akustische Stimulation, thermische Reizung, Schreck), sowie ist ihr Anstieg unabhängig vom kardialen Kreislauf (Delius et al. 1972;

Wallin und Fagius 1988). Diese ist hilfreich bei der Abgrenzung beider Nervenaktivitäten (Vallbo et al. 2004).

### **1.5.3. Stimulation der MSNA**

Anderson und Mitarbeiter konnten herausfinden, dass mentaler Stress, wie z.B. beim Kopfrechnen, die MSNA erhöht, obwohl zeitgleich ein Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks stattfindet. Dies erklärten sie dadurch, dass Stress zu einer nachhaltigen Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt (Anderson et al. 1991). Die inspiratorische Apnoe ist ein weiteres Beispiel für eine Stimulation der MSNA, bei der durch Senkung des venösen Rückstroms zum Herzen und die einsetzende Hypoxie und Hyperkapnie, Chemorezeptoren aktiviert werden, die wiederum zu einer Erhöhung der MSNA führen (Delius et al. 1972). Pharmakologisch lässt sich der Anstieg der MSNA durch den Baroreflextest nach Eckberg provozieren. Im ersten Schritt wird der Blutdruck durch vasodilatierende Substanzen wie Nitroprussidnatrium gesenkt, welches im zweiten Schritt reflektorisch die Gegenregulation durch Aktivierung der Barorezeptoren zur Folge hat. Der Blutdruckabfall bewirkt eine Erhöhung der MSNA durch den efferenten sympathischen Schenkel des Baroreflexes (Eckberg und Sleight 1992). Das Herbeiführen eines Unterdrucks an der unteren Extremität durch eine luftdichte Kammer (Lower body negative pressure) kann gleichermaßen durch einen Blutdruckabfall zur kompensatorischen Erhöhung der MSNA führen (Baily et al. 1990) und wurde in unserer Studie zur Aktivierung des Baroreflexes verwendet.

## **1.6. Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Die mit 81% relativ hohe Konversionsrate der RBD in Synukleinopathien (Schenck et al. 2013) und die lange Zeitspanne zwischen Diagnose und Konversion führen zu der Frage nach Biomarkern, die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine anstehende Konversion darstellen könnten (Högl und Stefani 2017). In der Entwicklung neuroprotektiver Behandlungen der Parkinson-Krankheit liegt der Fokus in aktuellen Studien auf den frühen Stadien der Erkrankung, die eine optimale Bedingung zur Intervention bieten würden (Postuma und Berg 2016). Weitere präklinische Marker für den M. Parkinson sind die Hyposmie, autonome Dysfunktionen wie Obstipation, visuelle Störungen und Depressionen (Oertel et al. 2013). Eine Hyposmie hat mit über 80% eine hohe Sensitivität, weist jedoch eine geringe Spezifität auf (Oertel et al. 2013). Die Krankheit RBD repräsentiert im Vergleich dazu einen Biomarker mit hoher Spezifität (Schenck et al. 2013). Die Erfassung von autonomen Dysfunktionen bei RBD wurde vorhin wegen der Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen thematisiert. Die bisherigen Studien bedienten sich allerdings indirekter Methoden, wodurch die Aussagekraft geschwächt wurde. Durch die Mikroneurographie können direkt neurale sympathische Signale erfasst werden und somit subklinische Störungen des Baroreflex-Regelkreises bei RBD-Patienten erkannt und mittels MSNA quantifiziert werden.

Im Rahmen dieser Dissertation werden drei wesentliche Fragestellungen in Bezug auf die Krankheit RBD betrachtet. Erstens wird untersucht, ob bei RBD-Patienten Auffälligkeiten der Regulation des Baroreflexes nachgewiesen werden können. Zweitens wird geprüft, ob bei RBD-Patienten eine sympathische Dysregulation vorliegt, die mittels MSNA gemessen werden kann. Abschließend wird in dieser Arbeit diskutiert, ob die MSNA zukünftig als Marker für Krankheitsprogression verwendet werden kann. Der primäre Endpunkt der Studie ist definiert durch die Untersuchung des Baroreflexes mittels Mikroneurographie und die damit verbundene Messung der MSNA in Ruhe und während der Baroreflexstimulation (LBNP) zur Detektion von Veränderungen zwischen RBD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

## **2. Material und Methoden**

An der randomisierten Studie nahmen insgesamt 21 Probanden freiwillig teil, darunter 11 Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung und 10 gesunde Kontrollpersonen. Die Patienten und Probanden waren alters- und geschlechts-gematcht (Patienten: 9 ♂, 2 ♀, Alter: Mittelwert 61±5, IQR 52-68; Probanden: 6 ♂, 4 ♀, Alter: Mittelwert 56±8, IQR 39-68). Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen begutachtet und genehmigt (Ethik-Votum: 161/11).

### **2.1. Patientenrekrutierung**

Im Jahr 2015 befanden sich im Marburger Universitätsklinikum 158 RBD-Patienten ambulant zur Behandlung ihrer REM-Schlafverhaltensstörung. Die Rekrutierung für die Studie erfolgte mit Hilfe der Ambulanz für Bewegungsstörungen führenden Ärzte Prof. Dr. Dr. W.H. Oertel und PD Dr. Ch. Best. Die Diagnose der Erkrankung wurde zuvor mittels Anamnese und einer obligaten Video-Polysomnographie bestätigt.

In die Studie wurden männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren mit der nach den internationalen Diagnosekriterien festgelegten Diagnose RBD (Sateia 2014) eingeschlossen, die der freiwilligen Teilnahme an der Studie in einer schriftlichen Einverständniserklärung (siehe Anhang Seite XVI-XVIII) zustimmten. Vorschädigungen des linken N. peroneus in der motorischen Neurographie, Einnahme von Blutverdünnern (direkte oralen Antikoagulantien oder Marcumar) sowie Medikamenten, die das autonome Nervensystem beeinflussen und die fehlende Einwilligungsfähigkeit der Personen führten unter anderem zum Ausschluss aus der Studie (siehe Tabelle 4.). 49 in Frage kommende Patienten wurden telefonisch kontaktiert und die Eignung und Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie ermittelt. Nach ausführlicher Medikamentenanamnese und Aufklärung der Patienten zum Ablauf der Studie erhielten diese ein Schreiben, in welchem sie über Zweck und Ziele der Studie aufgeklärt wurden. Die Patienten wurden sowohl schriftlich als auch mündlich über die Risiken der Untersuchungsmethoden aufgeklärt und bestätigten diese Kenntnisnahme mit ihrer Unterschrift. Bei 15 Patienten wurde eine Mikroneurographie durchgeführt. Bei 11 von diesen Patienten gelang die Aufzeichnung der MSNA aus dem N. peroneus. Bei den anderen 4 Patienten musste die Mikroneurographie wegen Schmerzen abgebrochen werden oder der Datensatz war aus technischen Gründen nicht auswertbar. Die restlichen 11 Patienten erhielten dem Ablauf zu entnehmen eine Mikroneurographie in Ruhe und unter LBNP, sowie einen Schellong-Test. Bei drei Patienten musste die Messung ohne Baroreflexstimulation erfolgen, da der Körperbau der Patienten dieses Messverfahren (siehe 2.4.1.) nicht zuließ.

**Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die Studie**

Verschädigung des N. peroneus (Ausschluss durch Elektroneurographie)
Bekannte Polyneuropathie
Einnahme von Blutverdünnern (direkte orale Antikoagulantien oder Marcumar)
Patienten mit M. Parkinson
Vorliegen einer malignen Erkrankung
Vorliegen von weiteren hirnorganischen Erkrankungen
Schwangerschaft oder Stillzeit
Unfähigkeit das Studienprotokoll einzuhalten
Beschränkte oder vollständig aufgehobene Geschäftsfähigkeit
Akute Suizidalität oder Fremdgefährdung
Schlechter Allgemeinzustand

## **2.2. Gesunde Kontrollgruppe**

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollen erfolgte über Aushänge und Rundmails an Mitarbeiter der Justus-Liebig-Universität, sowie Angehörige der Patienten selbst. Zu den Einschlusskriterien gehörten gesunde männliche und weibliche Personen zwischen 40 und 80 Jahren mit schriftlicher Einverständniserklärung (siehe Anhang XVI-XVIII) zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Durch eine leere Anamnese wurde die Gesundheit der Probanden angenommen. Über eine motorische Elektroneurographie des linken N. peroneus kam es im Voraus der Mikroneurographie zum Ausschluss einer Nervenschädigung. Durch mündliche Befragung wurde eine den Sympathikus beeinflussende Medikation ausgeschlossen. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie beim Patientenkollektiv (siehe Tabelle 4). Der Ablauf der Studie mit Mikroneurographie, Baroreflexstimulation und Schellong-Test ist dem RBD-Patientenkollektiv zu entnehmen. Bei 4 der teilnehmenden Probanden konnte keine adäquate Nadelposition zur Ableitung der Nervenaktivität gefunden werden. Innerhalb der restlichen 8 Probanden konnte bei einer Person keine Baroreflexstimulation mittels LBNP erfolgen. Bei einer weiteren Person musste nach Aufzeichnung der Mikroneurographie der Ablauf abgebrochen werden, da dieser zur Toilette musste.

### 2.3. Die Mikroneurographie

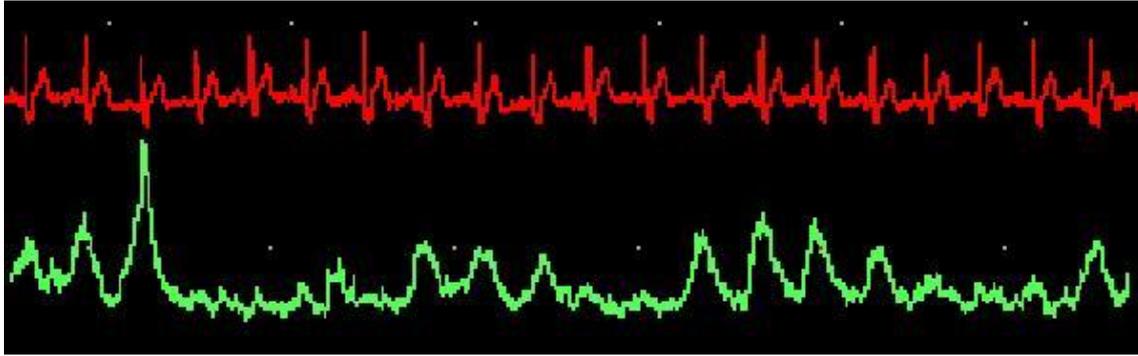
Bei der Mikroneurographie handelt es sich um eine in Schweden von 1965 bis 1966 vom Department of Clinical Neurophysiology des Akademischen Krankenhauses in Uppsala entwickelte minimalinvasive Methode zur quantitativen Erfassung von Nervenaktivität (Vallbo und Hagbarth 1967). Potentiale einzelner (single-unit Mikroneurographie) und mehrerer (multi-unit Mikroneurographie) Nervenfasern können mittels dieser Technik aufgezeichnet werden (Vallbo et al. 2004). Die sympathische Mikroneurographie entspricht einer multi-unit Mikroneurographie, da hier die efferenten Entladungen von postganglionären sympathischen C-Fasern, die Innervation der Widerstandsgefäße des Muskelbettes (MSNA) oder der Haut (SSNA) gemessen werden können. Direkte Informationen über die neuronale Kontrolle von autonomen Effektororganen können damit gewonnen werden (Mano et al. 2006). Ermöglicht werden die Messungen durch Legen einer sterilisierten Wolfram-Mikroelektrode mit einem Schaftdurchmesser von 0,2 mm und einem Spitzen-Durchmesser von 5  $\mu\text{m}$  (Abb.7) in den jeweiligen Nervenfaszikel.



**Abbildung 6: Die Wolfram-Mikroelektrode als Aufnahme-elektrode der Mikroneurographie**

Das Auffinden des N. peroneus, der sich durch seinen oberflächlichen Verlauf gut zur Ableitung eignet, findet über Palpation des Fibulaköpfchens und elektrischer Stimulation im Bereich der Hautoberfläche mittels einer Metallelektrode statt (ähnlich der Elektroneurographie). Die Referenzelektrode zur Erdung, mit geringerer Impedanz als die Arbeitselektrode, befand sich ca. 2-3 cm von der abzuleitenden Stelle. Nach Einsetzen und Vorschieben der Aufnahmelektrode (Impedanz 20-100 k $\Omega$ ) in den sympathischen Muskelfaszikel konnten durch Verstärkung des Signals sympathische Bursts am Computer mit entsprechender Software dargestellt werden (siehe Abb. 8). Die 5000-fache Amplifikation des intraneuralen Signals wurde durch Vor-

und Hauptverstärker erreicht. Die Filterung der Signale erfolgte mit einer Bandbreite von 0,7 – 2 kHz, die Integration mit einer Zeitkonstante von 100 ms.



**Abbildung 7: Aufzeichnung der MSNA im N. peroneus durch die Mikroneurographie**

Mit freundlicher Genehmigung Dr. med. G. Lautenschläger.

Die sympathische Mikroneurographie eröffnet ein Tool zur Bestimmung neuronaler Funktionen und Dysfunktionen, wie z.B. der Blutdruckregulation, Thermoregulation oder einer Schlafapnoe (Mano et al. 2006). Aufgrund der Zeitaufwendigkeit und Empfindlichkeit der Methode (Vallbo et al. 2004) ist die Durchführbarkeit im klinischen Alltag schwierig und momentan auf spezialisierte Forschungslabors beschränkt. Komplikationen sind selten zu befürchten. In einer prospektiven Studie konnten Eckberg und Mitarbeiter zeigen, dass die Mehrheit der Patienten keine Symptome nach der Durchführung einer Mikroneurographie aufwies. Falls jedoch Symptome auftraten, begannen diese meist nach einer intraneuralen Suchzeit von mehr als 45 Minuten und verschwanden nahezu innerhalb von 14 Tagen spontan. Nach wiederholter Anwendung in geringen Intervallabständen (< 1 Monat) konnten mögliche Komplikationen auftreten, wie Parästhesien, Schmerzen oder Taubheitsgefühl im Innervationsgebiet des zu untersuchenden Nerven (Eckberg et al. 1989). Um die genannten Komplikationen zu vermeiden, wurde die intraneurale Suchzeit auf maximal 30 Minuten begrenzt. Messwiederholungen waren im Untersuchungsprotokoll nicht vorgesehen. Obwohl die Mikroneurographie momentan keine feste Funktion in der Diagnostik gefunden hat, ist sie eine etablierte wissenschaftliche Untersuchungsmethode für zahlreiche Studien zu kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen oder Pathomechanismen der Blutdruckregulation (Vallbo et al. 2004).

Bei korrekter Platzierung konnte die Entladung von sympathischen Fasern als Summenpotentiale aufgezeichnet werden und wird als Bursts bezeichnet. Definiert wird die MSNA durch die Burstfrequenz (Bursts pro Minute), die die sympathische Aktivität an den Effektororganen anzeigt und die Burstinzidenz (Bursts pro 100 Herzschläge), welche die zentrale sympathische Kontrolle wiedergibt (Sundlöf und Wallin 1977). Vallbo und Mitarbeiter konnten durch die Mikroneurographie ein pulssynchrones und blutdruckabhängiges Verhalten der MSNA beobachten (Vallbo und Hagbarth 1968;

Delius et al. 1972). Die Erhöhung des Blutdrucks hatte eine Aktivierung des Baroreflexes und eine reduzierte Entladung der Efferenzen zur Folge, der Abfall des Blutdrucks wiederum eine erhöhte Entladung (Sundlof und Wallin 1978). Durch Normalisierung der MSNA zur Ruhephase können Stimulus-induzierte Veränderungen mittels LBNP (siehe 2.4.1.) sichtbar gemacht werden.

## **2.4. Baroreflexstimulation**

### **2.4.1. Lower body negative pressure**

Zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems in Form der Baroreflexstimulation wurde die etablierte Methode der Lower body negative pressure (LBNP) gewählt (Baily et al. 1990). Durch Erzeugung eines Unterdrucks in einer luftdicht abgeschlossenen Kammer, in der sich die Probanden mit der unteren Extremität bis zum mittleren Teil des Abdomens befanden (Abb.9), wird der Baroreflex stimuliert. Dieser Unterdruck wurde mit Hilfe einer Vakuumpumpe ausgelöst und für 10 Minuten konstant bei -40 mmHg gehalten. Als Resultat des sinkenden intrathorakalen Drucks wird der Baroreflex stimuliert und die Vasokonstriktoren der Widerstandsgefäße zur Konstanthaltung des Blutdrucks aktiviert (Sundlöf und Wallin 1978). Hierbei wählten wir die Stimulationsreize zur Exposition so niedrig, dass nach ausgelöster sympathischer Aktivierung eine Hämostase problemlos vom Körper aufrechterhalten werden konnte. Die physiologische Orthostasereaktion wird mit der LBNP durch zahlreiche Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und MSNA quantifiziert (Esch et al. 2007).



**Abbildung 8: Foto der Kammer zur Erzeugung des Unterdrucks (LBNP)**

### **2.4.2. Schellong-Test**

Zum Erfassen einer orthostatischen Hypotension führten wir bei den Probanden im Anschluss an die Mikroneurographie den nach Schellong beschriebenen Test zur Regulationsprüfung des Kreislaufs durch. Hierzu wurden der Blutdruck (systolisch und diastolisch) und die Herzfrequenz in Ruhe (Baseline) sowie direkt nach dem Aufstehen in minütlichen Abständen für insgesamt 5 Minuten mit Hilfe eines elektronischen Blutdruckgeräts [WEPA, Hillscheid in Deutschland] am Oberarm gemessen. Eine Pathologie wurde laut American Autonomic Society definiert durch einen Abfall des SBP um >20 mmHg oder des DBP um >10 mmHg (Freeman et al. 2011).

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase) versackt das Blut in den Kapazitätsgefäßen der Beine, wodurch der venöse Rückstrom zum Herzen abnimmt. Dadurch sinken der zentralvenöse Druck und das Schlagvolumen, woraus ein kurzfristiges Absinken des Blutdrucks resultiert. Die verminderte Erregung der Barorezeptoren löst zum Anstieg des Blutdrucks die Gegenregulation in Form von Vasokonstriktion und Anstieg der Herzfrequenz aus (Hick und Hick 2016).

## **2.5. Kardiovaskuläre Parameter**

Zur Darstellung kardiovaskulärer Parameter erhielt jeder Proband während der Untersuchung fortlaufend ein 3-Kanal-EKG, welches für die Aufzeichnung der Herzaktivität zuständig war. Ebenfalls wurden kontinuierliche Messungen der Herzfrequenz, des diastolischen und systolischen Blutdrucks mit einer digitalen Blutdruckmanschette [WEPA, Hillscheid in Deutschland] am Oberarm des Patienten durchgeführt.

## **2.6. Nicht-motorische Symptomparameter**

### **2.6.1. Parkinson's Disease Nonmotor symptoms questionnaire (PD-NMSQ)**

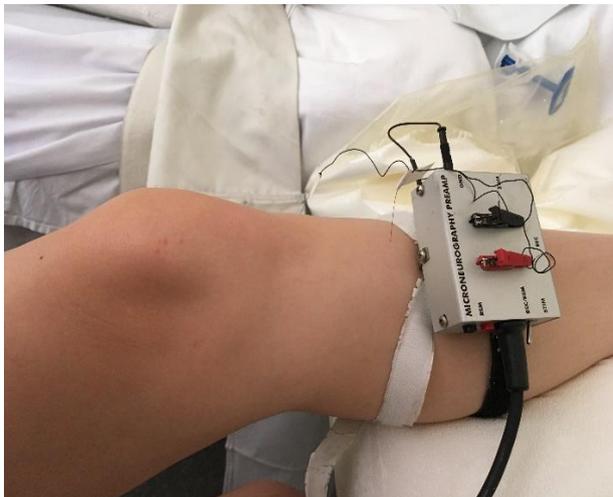
Aufgrund der Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen ließen wir die Patienten nach Abschluss der Experimente den standardisierten Fragebogen PD-NMSQ zur globalen Erfassung des Schweregrades nicht-motorischer Symptome bei M. Parkinson ausfüllen. Es handelt sich um einen Patientenfragebogen mit 30 qualitativen Fragen zu den wichtigsten nicht-motorischen Funktionsstörungen aus 9 verschiedenen Domänen wie z.B. dem Gastrointestinaltrakt, den Sinnesmodalitäten oder neuropsychiatrischen Symptomen (Storch et al. 2010). Dabei sollten die Patienten angeben, ob im letzten Monat die genannten autonomen Symptome aufgetreten waren. Der Fragebogen befindet sich im Anhang auf Seite XX.

## 2.6.2. Sniffin-Test

Beim Sniffin-Test handelt es sich um einen standardisierten Geruchstest zur Ermittlung von Störungen der Geruchswahrnehmung- und Diskrimination mittels sogenannter Sniffin-Sticks. Hierbei werden Stiftkörper, die mit Duftstoffen gefüllt sind, dem Patienten zum Riechen vorgehalten. Die Ergebnisse des Tests werden anhand des TDI-Scores (score of threshold, discrimination and identification) repräsentiert, der die Summe der ermittelten Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerte bildet. Eine Normosmie ist definiert als 10. Perzentile des TDI-Scores einer 16- bis 35-jährigen Normalpopulation (Hummel et al. 2007). Zu diagnostischen Zwecken wurde bei den Patienten vor Beginn der Studie im Rahmen der klinischen Routine dieser Test durchgeführt.

## 2.7. Versuchsablauf

Vor Beginn der mikroneurographischen Aufzeichnung erhielten die Probanden die Aufforderung zu einer 2-stündigen Nahrungskarenz, sowie den Verzicht auf koffeinhaltige Getränke (Fagius 2003). Alle Messungen fanden in einem ruhigen Labor mit konstanter Raumtemperatur (21°C) statt, vergleichbar mit dem von Hornyak und Mitarbeiter beschriebenen Setting (Hornyak et al. 1991). Nach Lagerung des Probanden



**Abbildung 9: Linkes Bein positioniert auf einem Vakuumkissen. Abgebildet sind Vorverstärker, Ableitelektrode und Referenzelektrode**

in bequemer Position auf der Untersuchungsliege im unteren Teil der LBNP Box, wurde das zu messende linke Bein auf einem Vakuumkissen positioniert (Abb.10). Der N. peroneus wurde durch elektrische Reize anhand der entsprechenden motorischen Reaktion aufgesucht und der Verlauf des Nervs mit einem roten Filzstift markiert. An der Stelle mit der größten Muskelantwort erfolgte das Legen der Ableitelektrode. Unter niedriger elektrischer Stimulation wurde die

Ableitelektrode in den Muskelfaszikel des N. peroneus gelegt. Gab ein Proband starke Schmerzen beim Auffinden des Nervs mittels der Wolframnadel an oder nahm das Aufsuchen mehr als 45 Minuten in Anspruch, wurde die Untersuchung abgebrochen, um mögliche Komplikationen (siehe 2.3.) zu vermeiden.

Um auszuschließen, dass es sich um die Erfassung der sympathischen Hautinnervation (SSNA) und nicht wie gewollt der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) handelt, wurden taktile Reize in Form von Fußberührungen gesetzt, die zu keiner Veränderung der Bursts führen sollten. Kam es durch die Berührungen zu einem Anstieg der sichtbaren Potenziale, musste die Lage der Elektrode korrigiert werden. War die Platzierung erfolgreich und gab der Probanden keine Parästhesien an, folgte das 10-minütige Erfassen der Ruhebaseline. Im Anschluss an die Baseline wurde die LBNP Box luftdicht abgeschlossen und erneut eine Baseline aufgezeichnet, da eine mögliche Verschiebung der Nadel nicht auszuschließen war. Anschließend wurde die Baroreflexstimulation mit einem Unterdruck von - 40 mmHg für weitere 10 Minuten durchgeführt. Während der gesamten Aufzeichnung lagen die Probanden im entspannten Zustand bei gedimmtem Licht. Es wurde minütlich der Blutdruck erfasst und das EKG kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer 5-minütigen Ruhephase zur Erholung der sympathischen Aktivität wurden die angelegte Box und Nadel am Bein des Probanden entfernt. Nach weiteren 3 Minuten Pause wurde der Proband aufgefordert aufzustehen, sodass im Rahmen des Schellong-Tests minütlich der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen werden konnten. Die Analyse der aufgezeichneten Daten erfolgte durch eine eigens hierfür entwickelte Software des Instituts für Klinische Neurophysiologie der Sahlgrenska Akademie Göteborg, die eine automatische Identifikation der MSNA Bursts ermöglichte, sowie durch visuelle Kontrolle der Versuchsleiterin. Das Untersuchungsprotokoll ist dem Anhang auf Seite XIX zu entnehmen.

## **2.8. Statistik**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung des Softwareprogramms SPSS Statistics (IBM, Version 23.0 for Windows). Es wurden zunächst die Rohdaten und anschließend die normalisierten Werte ausgewertet. Bei der Normalisierung wurde den Baselinewerten der Wert „1“ zugewiesen. Um relevante Differenzen in der MSNA (Burstfrequenz und Burstinzidenz) zwischen den RBD-Patienten und gesunden Kontrollen aufzudecken, erfolgte die Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA). Post-hoc-Tests identifizierten Unterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Probengrößenberechnung wurde auf mindestens 80% Power gelegt, basierend auf einem 5%igen Signifikanzlevel führte dies zur Anzahl von insgesamt 20 Personen (jeweils 10 in einer Gruppe) für die Studie. Verletzungen der Voraussetzung der Sphärizität wurden mit der Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade korrigiert. Als Test auf Normalverteilung der Datensätze wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test

eingesetzt, die Varianzenhomogenität wurde mit dem Levene-Test geprüft. Entsprechend kamen parametrische (t-Test) und nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test und Pearson) zum Einsatz. P-Werte von  $<0,05$  wurden als signifikant gewertet. Die Darstellung der Werte erfolgte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SEM) bei Normalverteilung. Bei nicht normalverteilten Datensätzen nutzten wir die Mediane und Interquartil Range (IQR).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Epidemiologische Charakteristika

Die Unterschiede zwischen den RBD-Patienten und den gesunden Kontrollen bezüglich der epidemiologischen Daten sind in keinem Merkmal signifikant. Vergleicht man die Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe in den kardiovaskulär gemessenen Parametern, wie systolischer ( $p = 0,99$ ) und diastolischer ( $p = 0,18$ ) Blutdruck sowie Herzfrequenz ( $p = 0,76$ ), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 5). Beide Gruppen können daher als vergleichbar betrachtet werden.

**Tabelle 5: Epidemiologische und klinische Daten bei RBD-Patienten und gesunden Kontrollen**

Variable	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	p-Wert
Alter (Jahre)	61 ± 5	56 ± 8	0,14
Geschlecht (m/w)	9/2	4/6	0,43
Gewicht (kg)	83,1 ± 13,7	79,2 ± 8,1	0,47
Größe (m)	1,74 ± 0,08	1,72 ± 0,09	0,74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 3,4	26,7 ± 2,1	0,52
SBP (mmHg)	137 ± 14	137 ± 7	0,99
DBP (mmHg)	82 ± 9	86 ± 3	0,18
HR (Schläge/min)	72 ± 7	70 ± 13	0,76

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD). Keine signifikanten Unterschiede zwischen RBD-Patienten und gesunden Kontrollen bezüglich der epidemiologischen und klinischen Daten.

## **3.2. Mikroneurographie**

### **3.2.1. Baseline**

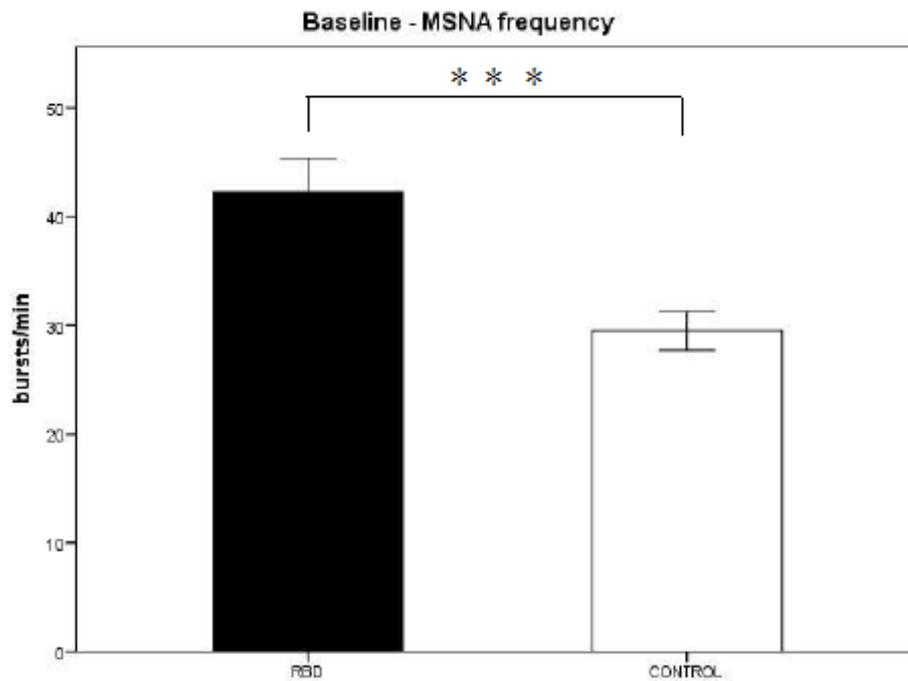
#### a) Burstfrequenz

Bei der Aufzeichnung der Baseline zeigte sich, dass die RBD-Patienten in Ruhe mit durchschnittlich  $42 \pm 5$  Bursts/min eine signifikant höhere Burstfrequenz im Vergleich zu den gesunden Kontrollen mit durchschnittlich  $30 \pm 3$  Bursts/min aufwiesen (t-Test;  $p \leq 0,001$ ). Siehe Abbildung 10.

#### b) Burstinzidenz

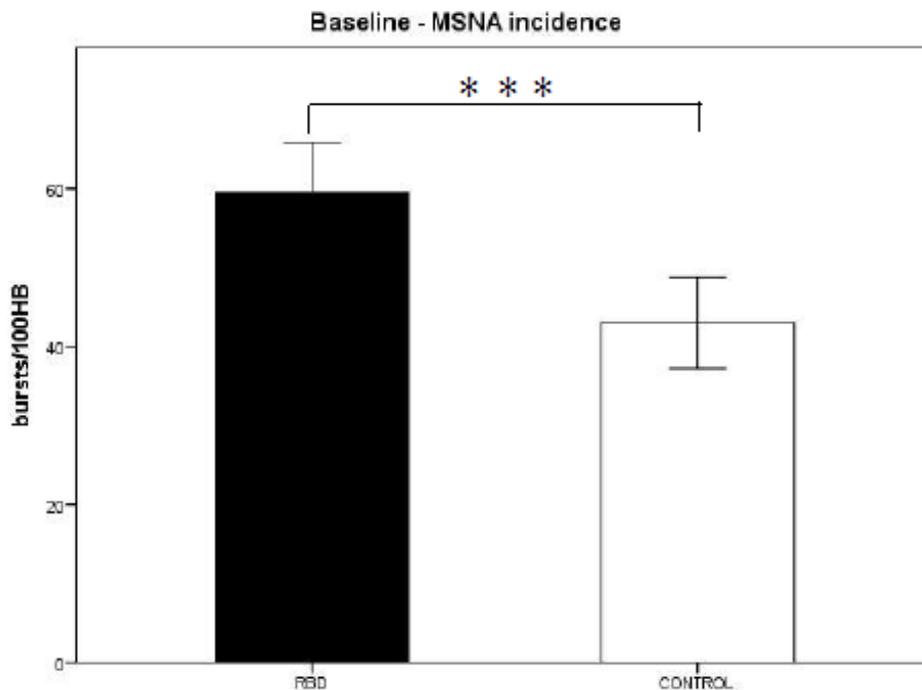
Bei der Aufzeichnung der Baseline zeigte sich, dass die RBD-Patienten in Ruhe mit durchschnittlich  $60 \pm 10$  Bursts pro 100 Herzschläge eine signifikant höhere Burstinzidenz im Vergleich zu den gesunden Kontrollen mit durchschnittlich  $43 \pm 10$  Bursts pro 100 Herzschläge aufwiesen (t-Test;  $p \leq 0,001$ ). Siehe Abbildung 11.

**Abbildung 10: MSNA Burstfrequenz während der Baseline**



Signifikant höhere Burstfrequenz (Bursts/min.) während der Baseline bei RBD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (t-Test;  $p^{***} \leq 0,001$ ).

**Abbildung 11: MSNA Burstinzidenz während der Baseline**



Signifikant höhere Burstinzidenz (Bursts/100 Herzschläge) während der Baseline bei RBD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (t-Test;  $p^{***} \leq 0,001$ ).

### 3.2.2. LBNP

#### a) Burstfrequenz

##### *aa) Rohdaten*

Die Burstfrequenz zeigte sich, wie bereits zuvor in der Baseline, bei RBD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen während der LBNP Stimulation signifikant höher ( $F = 54,507$ ;  $p \leq 0,001$ , siehe Abbildung 12.1 und Tabelle 6). Dies konnte in Post-hoc-Tests zu jedem Messzeitpunkt nachgewiesen werden ( $p \leq 0,03$ ).

Betrachtet man den Verlauf der Burstfrequenz während der LBNP Stimulation, unterscheidet sich dieser zwischen beiden Gruppen ( $F = 3,667$ ,  $p = 0,003$ ). Bei den gesunden Kontrollen stieg die Burstfrequenz im Vergleich zur Baseline innerhalb der ersten drei Minuten der Stimulation rasant an (t-Test; Minute 1:  $p \leq 0,001$ ; Minute 2:  $p = 0,012$ ; Minute 3:  $p = 0,009$ ) und erreichte nach einigen Minuten wieder annähernd die Werte der Baseline (siehe Abbildung 12.1). Bei RBD-Patienten hingegen stieg die Burstfrequenz im Vergleich zur Baseline in der Minute 3 ( $p = 0,027$ ), Minute 4 ( $p = 0,033$ ), Minute 5 ( $p = 0,003$ ) und Minute 10 ( $p = 0,05$ ) signifikant an. Hier fehlt der deutliche Anstieg zu Beginn der Stimulation und die Burstfrequenz bleibt nahezu konstant erhöht.

##### *ab) Normalisierte Daten*

Werden die Messungen nach Normalisierung im Vergleich zur Baseline betrachtet, fallen ebenso Unterschiede im Verlauf beider Gruppen auf ( $F = 3,753$ ;  $p = 0,003$ ). Bei RBD-Patienten stieg die Burstfrequenz im Vergleich zur Baseline in der Minute 3 ( $p = 0,028$ ), Minute 4 ( $p = 0,035$ ), Minute 5 ( $p = 0,004$ ) und Minute 10 ( $p = 0,05$ ) an, während sie bei den gesunden Kontrollen in den ersten drei Minuten (t-Test; Minute 1:  $p = 0,001$ ; Minute 2:  $p = 0,011$ ; Minute 3:  $p = 0,01$ ) anstieg (siehe Abbildung 13.2.). Interessanterweise zeigen aber die gesunden Kontrollen signifikant höhere Werte der Burstfrequenz in den ersten beiden Minuten (t-Test; Minute 1:  $p = 0,006$ ; Minute 2:  $p = 0,036$ ) der LBNP Stimulation im Gegensatz zu RBD-Patienten. In den Minuten 3 bis 10 konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (siehe Abbildung 12.2 und Tabelle 6). Diese Messungen führen zu der Schlussfolgerung, dass die Stimulus-induzierten Veränderungen durch die LBNP nur bei den gesunden Kontrollen nachzuweisen sind.

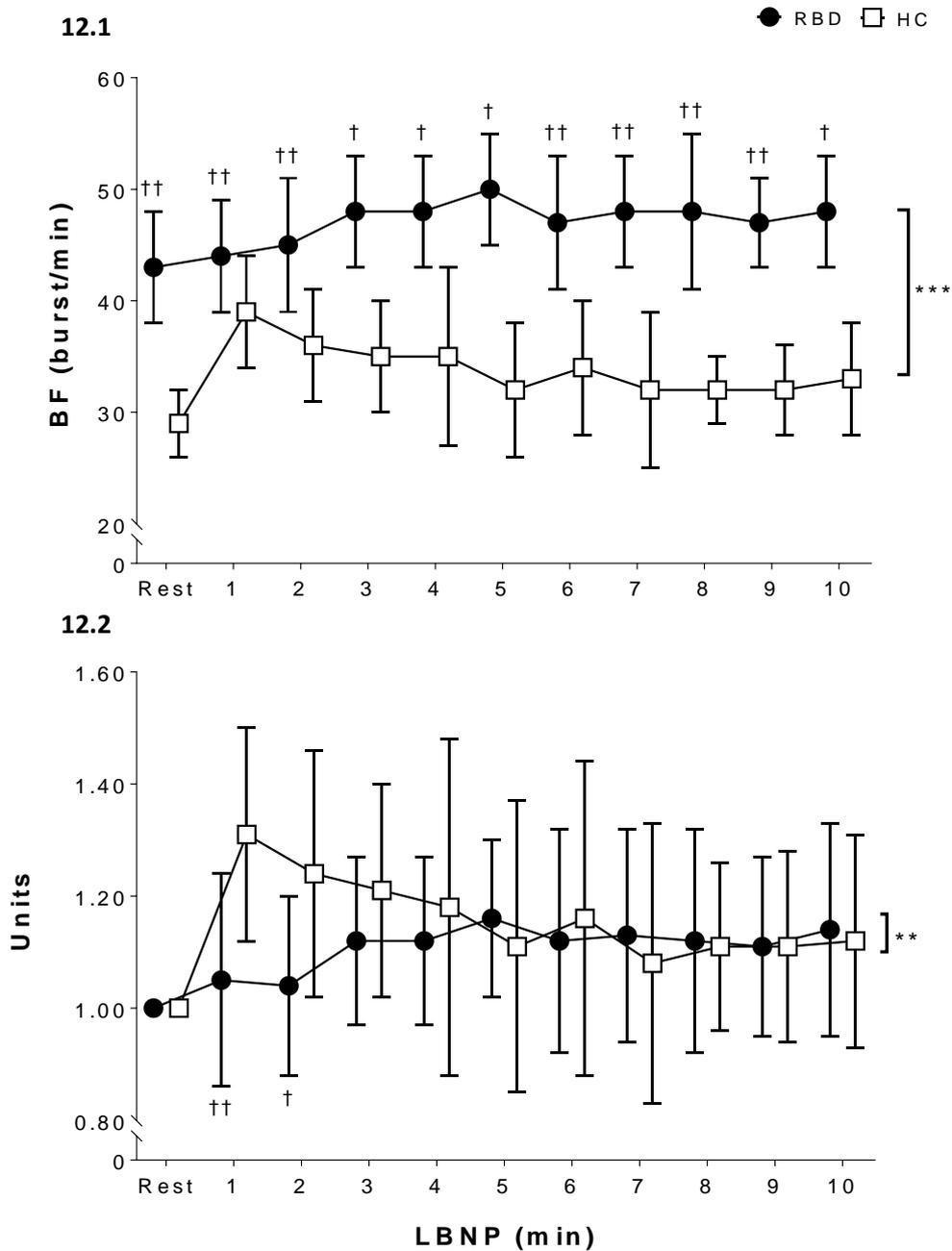
**Tabelle 6: MSNA Burstfrequenz während der Baseline und 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline**

Zeit	BF (Bursts/min)			BF normalisiert (units)		
	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	p	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	p
<b>Baseline</b>	43 ± 5	29 ± 1	<0,001***	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	-
<b>Min. 1</b>	44 ± 5	39 ± 2	0,03*	1,05 ± 0,19	1,31 ± 0,19	0,006**
<b>Min. 2</b>	45 ± 6	36 ± 2	0,006**	1,04 ± 0,16	1,24 ± 0,22	0,04*
<b>Min. 3</b>	48 ± 5	35 ± 1	<0,001***	1,12 ± 0,15	1,21 ± 0,19	0,30
<b>Min. 4</b>	48 ± 5	35 ± 3	0,001**	1,12 ± 0,15	1,18 ± 0,30	0,58
<b>Min. 5</b>	50 ± 5	32 ± 2	<0,001***	1,16 ± 0,14	1,11 ± 0,26	0,56
<b>Min. 6</b>	47 ± 6	34 ± 2	<0,001***	1,12 ± 0,20	1,16 ± 0,28	0,70
<b>Min. 7</b>	48 ± 5	32 ± 2	<0,001***	1,13 ± 0,19	1,08 ± 0,25	0,59
<b>Min. 8</b>	48 ± 7	32 ± 1	<0,001***	1,12 ± 0,20	1,11 ± 0,15	0,88
<b>Min. 9</b>	47 ± 4	32 ± 1	<0,001***	1,11 ± 0,16	1,11 ± 0,17	0,99
<b>Min. 10</b>	48 ± 5	33 ± 1	<0,001***	1,14 ± 0,19	1,12 ± 0,19	0,89

Werte angegeben als Mittelwert ± SD; \*\*\* = p < 0,001 \*\* = p < 0,01 \* = p < 0,1;

Signifikant höhere BF bei RBD-Patienten in allen Minuten der LBNP im Vergleich zu gesunden Kontrollen (p ≤ 0,001). Nach Normalisierung der Werte zur Baseline signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nur in den ersten zwei Minuten (Minute 1: p = 0,006; Minute 2: p = 0,04) der LBNP.

**Abbildung 12.1 und 12.2: MSNA Burstfrequenz während der 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline**



MANOVA: \* $p > 0,05$ ; \*\*  $p > 0,01$ ; \*\*\*  $p > 0,001$ ; t-Test: †  $p > 0,05$ ; ††  $p > 0,01$ ; †††  $p > 0,001$   
 HC = health control

Deutlicher Anstieg der BF im Vergleich zur Baseline in den ersten Minuten der LBNP bei gesunden Kontrollen. Insgesamt signifikant höhere BF bei RBD-Patienten (siehe Abb. 12.1). Nach Normalisierung der Daten zur Baseline signifikante Unterschiede der BF zwischen den Gruppen nur während der ersten zwei Minuten der LBNP (siehe Abb. 12.2).

## b) Burstinzidenz

### *ba) Rohdaten*

Die Burstinzidenz zeigte sich ähnlich wie die Burstfrequenz bei RBD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen während der LBNP Stimulation signifikant höher ( $F = 21,988$ ;  $p \leq 0,001$ , siehe Abbildung 13.1 und Tabelle 7). Dies konnte in Post-hoc-Tests bis auf die Minute 2 zu jedem Messzeitpunkt nachgewiesen werden ( $p \leq 0,02$ ). Auch hier unterscheidet sich der Verlauf der Burstinzidenz während der LBNP Stimulation zwischen beiden Gruppen ( $F = 3,519$ ;  $p = 0,004$ ). Bei den gesunden Kontrollen stieg die Burstinzidenz im Vergleich zur Baseline in den ersten drei Minuten der Stimulation rasant an (t-Test; Minute 1:  $p = 0,002$ ; Minute 2:  $p = 0,006$ ; Minute 3:  $p = 0,003$ ) und erreichte nach einigen Minuten wieder annähernd die Werte der Baseline (siehe Abbildung 13.1). Bei RBD-Patienten stieg die Burstinzidenz im Vergleich zur Baseline nur in der Minute 4 ( $p = 0,039$ ) und Minute 5 ( $p = 0,001$ ) signifikant an. Hier fehlt der deutliche Anstieg zu Beginn der Stimulation und die Burstinzidenz bleibt nahezu konstant erhöht.

### *bb) Normalisierte Daten*

Werden die Messungen nach Normalisierung im Vergleich zur Baseline betrachtet, konnten wieder signifikante Unterschiede im Verlauf der LBNP Stimulation zwischen beiden Gruppen gemessen werden ( $F = 3,540$ ;  $p = 0,008$ ). Bei RBD-Patienten stieg die Burstinzidenz im Vergleich zur Baseline in der Minute 4 ( $p = 0,048$ ) und Minute 5 ( $p = 0,017$ ) an. Bei den gesunden Kontrollen ist dies in der Minute 1 bis 3 (t-Test; Minute 1:  $p = 0,002$ ; Minute 2:  $p = 0,006$ ; Minute 3:  $p = 0,004$ ;) zu erkennen (siehe Abbildung 14.2.) Im Weiteren fiel die gesunden Kontrollen durch signifikant höhere Werte der Burstinzidenz in der ersten Minute (t-Test; Minute 1:  $p = 0,02$ ) der LBNP Stimulation auf. In den Minuten 2 bis 10 konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen entdeckt werden (siehe Abbildung 13.2 und Tabelle 7). Diese Messungen führen zu der Schlussfolgerung, dass die Stimulus-induzierten Veränderungen durch die LBNP nur bei den gesunden Kontrollen nachzuweisen sind.

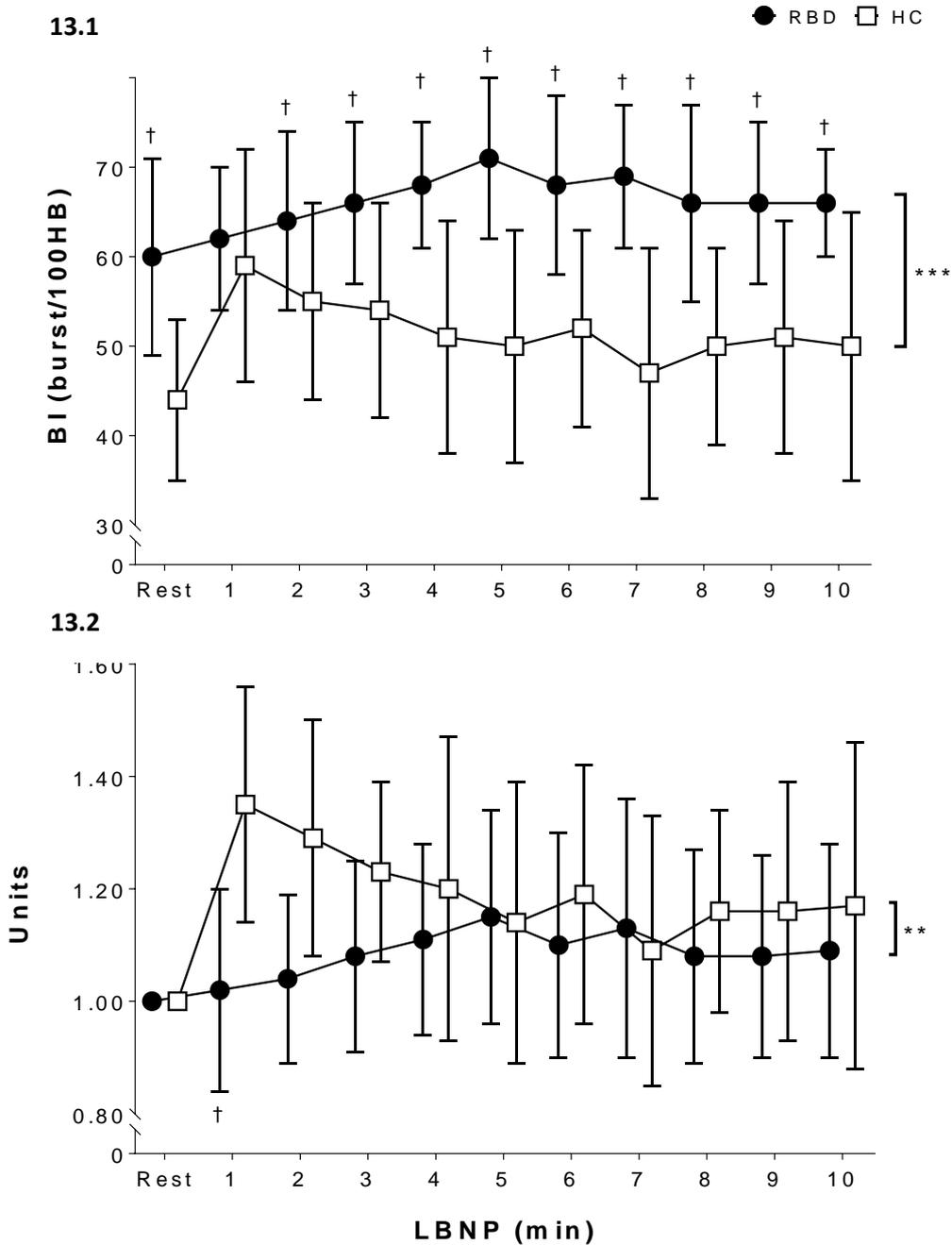
**Tabelle 7: MSNA Burstinzidenz während der Baseline und 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline**

Zeit	BI (Bursts/ 100 HB)			BI normalisiert (units)		
	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	p	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	p
<b>Baseline</b>	60 ± 11	44 ± 9	0,001**	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	-
<b>Min. 1</b>	62 ± 8	59 ± 13	0,15	1,02 ± 0,18	1,35 ± 0,21	0,02 *
<b>Min. 2</b>	64 ± 10	55 ± 11	0,02 *	1,04 ± 0,15	1,29 ± 0,21	0,06
<b>Min. 3</b>	66 ± 9	54 ± 12	0,004**	1,08 ± 0,17	1,23 ± 0,16	0,26
<b>Min. 4</b>	68 ± 7	51 ± 13	0,001**	1,11 ± 0,17	1,20 ± 0,27	0,73
<b>Min. 5</b>	71 ± 9	50 ± 13	<0,001***	1,15 ± 0,19	1,14 ± 0,25	0,59
<b>Min. 6</b>	68 ± 10	52 ± 11	0,004**	1,10 ± 0,20	1,19 ± 0,23	0,98
<b>Min. 7</b>	69 ± 8	47 ± 14	<0,001***	1,13 ± 0,23	1,09 ± 0,24	0,40
<b>Min. 8</b>	66 ± 11	50 ± 11	<0,001***	1,08 ± 0,19	1,16 ± 0,18	0,89
<b>Min. 9</b>	66 ± 9	51 ± 13	0,001**	1,08 ± 0,18	1,16 ± 0,23	0,77
<b>Min. 10</b>	66 ± 6	50 ± 15	<0,001***	1,09 ± 0,19	1,17 ± 0,29	0,81

Werte angegeben als Mittelwert ± SD; \*\*\* = p < 0,001 \*\* = p < 0,01 \* = p < 0,1;

Signifikant höhere BI bei RBD-Patienten in fast allen Minuten der LBNP im Vergleich zu gesunden Kontrollen (p ≤ 0,001). Nach Normalisierung der Werte zur Baseline signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur in der ersten Minute (Minute 1: p = 0,02) der LBNP.

**Abbildung 13.1 und 13.2: Burstinzidenz während der 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline**



MANOVA: \*p > 0,05; \*\* p > 0,01; \*\*\* p > 0,001; t-Test: † p > 0,05; †† p > 0,01; ††† p > 0,001

HC = health control

Deutlicher Anstieg der BI in den ersten Minuten der LBNP bei gesunden Kontrollen. Signifikant höhere BI bei RBD (siehe Abb. 13.1). Nach Normalisierung der Daten zur Baseline signifikante Unterschiede der BI nur während der ersten Minute der LBNP (siehe Abb. 13.2).

### 3.3. Kardiovaskuläre Parameter

#### 3.3.1. Systolischer Blutdruck

##### a) Baseline

Der durchschnittliche systolische Blutdruck (SBP) während der Baseline lag bei den RBD-Patienten bei  $137 \pm 10$  mmHg und bei den gesunden Kontrollen  $137 \pm 7$  mmHg. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (t-Test;  $p = 0,80$ ). Siehe Tabelle 8 und Abbildung 14.

##### b) LBNP

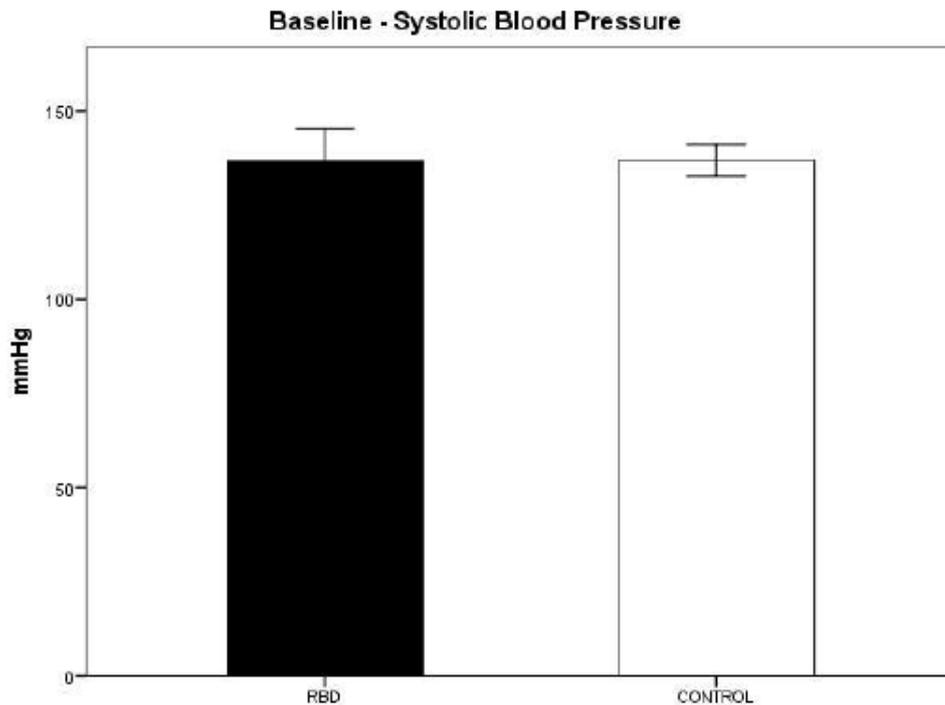
Während der 10-minütigen LBNP Stimulation zeigte sich bis auf die Minute 9 zu keinem weiteren Zeitpunkt der Messung ein signifikanter SBP zwischen beiden Gruppen (MANOVA; nicht signifikant). Siehe Tabelle 8 und Abbildung 15.

**Tabelle 8: Systolischer Blutdruck (SBP) während der Baseline und LBNP**

Zeit	Systolischer Blutdruck (mmHg)		p-Wert
	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	
Baseline	$137 \pm 10$	$137 \pm 2$	0,80
1 min	$135 \pm 8$	$140 \pm 10$	0,22
2 min	$140 \pm 11$	$142 \pm 8$	0,40
3 min	$132 \pm 13$	$137 \pm 9$	0,49
4 min	$135 \pm 12$	$139 \pm 8$	0,40
5 min	$130 \pm 10$	$136 \pm 6$	0,23
6 min	$136 \pm 13$	$138 \pm 10$	0,31
7 min	$131 \pm 12$	$140 \pm 8$	0,12
8 min	$134 \pm 14$	$138 \pm 7$	0,16
9 min	$132 \pm 11$	$137 \pm 6$	0,04 *
10 min	$134 \pm 12$	$139 \pm 6$	0,08

Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  SD. \*  $p \leq 0,05$ . Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im SBP während der Baseline ( $p = 0,80$ ) und bis auf die Minute 9 in der LBNP-Stimulation (MANOVA; nicht signifikant).

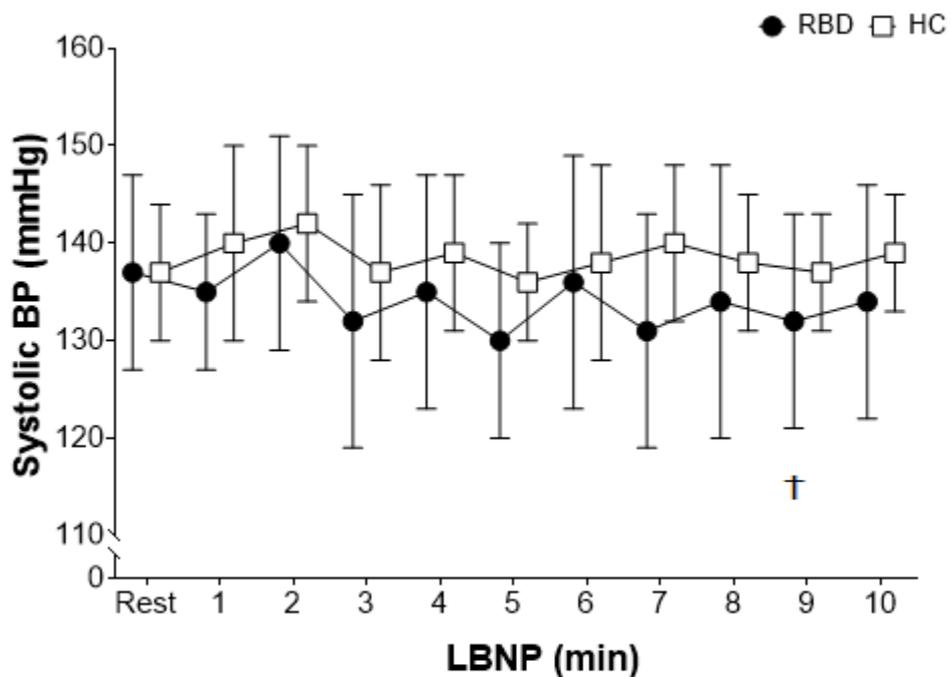
**Abbildung 14: Systolischer Blutdruck (SBP) während der Baseline**



Keine signifikanten Unterschiede zwischen den RBD-Patienten und den gesunden Kontrollen im SBP während der Baseline ( $p = 0,80$ ).

t-Test: †  $p > 0,05$ ; HC = health control

**Abbildung 15: Systolischer Blutdruck (SBP) während der LBNP**



Bis auf die Minute 9 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im SBP während der LBNP (MANOVA, nicht signifikant).

### 3.3.2. Diastolischer Blutdruck

#### a) Baseline

Der durchschnittliche diastolische Blutdruck (DBP) während der Baseline lag bei den RBD-Patienten bei  $82 \pm 3$  mmHg und bei den gesunden Kontrollen  $87 \pm 2$  mmHg. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (t-Test;  $p = 0,12$ ). Siehe Tabelle 9 und Abbildung 16.

#### b) LBNP

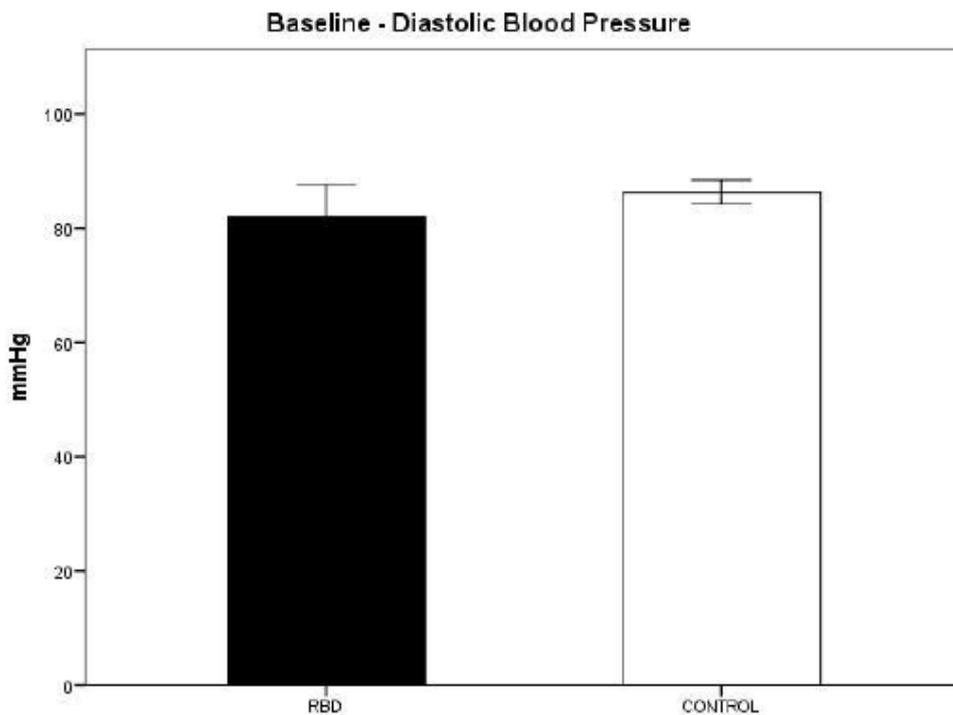
Während der 10-minütigen LBNP Stimulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (MANOVA; nicht signifikant). Post-hoc-Tests deckten in den Minuten 1,5,6 und 7 bei den RBD-Patienten signifikant niedrigere Werte des DBP auf (siehe Tabelle 9 und Abbildung 17), allerdings war der DBP bei beiden Gruppen im weiteren Verlauf konstant.

**Tabelle 9: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der Baseline und LBNP**

Zeit	Diastolischer Blutdruck (mmHg)		p-Wert
	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	
Baseline	$82 \pm 3$	$87 \pm 2$	0,12
1 min	$82 \pm 1$	$88 \pm 2$	0,03*
2 min	$81 \pm 4$	$85 \pm 2$	0,19
3 min	$78 \pm 3$	$86 \pm 2$	0,13
4 min	$80 \pm 3$	$87 \pm 2$	0,11
5 min	$78 \pm 3$	$86 \pm 2$	0,03*
6 min	$79 \pm 3$	$86 \pm 2$	0,04*
7 min	$78 \pm 2$	$86 \pm 3$	0,04*
8 min	$79 \pm 3$	$85 \pm 2$	0,13
9 min	$78 \pm 3$	$86 \pm 2$	0,06
10 min	$80 \pm 3$	$87 \pm 2$	0,11

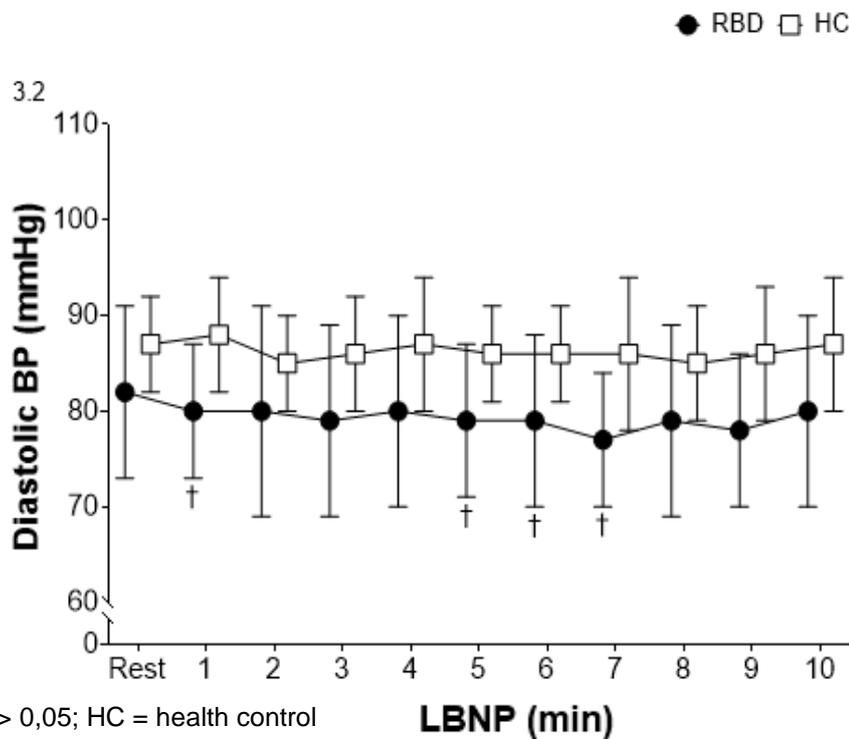
Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  SD. \*  $p \leq 0,05$ . Keine signifikanten Unterschiede des DBP in der Baseline ( $p = 0,12$ ) oder während der LBNP (MANOVA; nicht signifikant). In der Minute 1,5,6 und 7 signifikant niedrigere Werte des DBP bei RBD-Patienten (Post-hoc-Tests).

**Abbildung 16: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der Baseline**



Keine signifikanten Unterschiede zwischen RBD-Patienten und gesunden Kontrollen im DBP während der Baseline (t-Test;  $p = 0,12$ ).

**Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der LBNP**



t-Test: †  $p > 0,05$ ; HC = health control

Keine signifikanten Unterschiede des DBP während der LBNP (MANOVA; nicht signifikant). In der Minute 1,5,6 und 7 signifikant niedrigere Werte bei RBD-Patienten, insgesamt jedoch in beiden Gruppen konstanter Verlauf des DBP.

### 3.3.3. Herzfrequenz

#### a) Baseline

Die durchschnittliche Herzfrequenz (HR) während der Baseline lag bei den RBD-Patienten bei  $72 \pm 2$  (Herzschläge/min) und bei den gesunden Kontrollen  $70 \pm 4$  (Herzschläge/min). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (t-Test;  $p=0,68$ ). Siehe Tabelle 10 und Abbildung 18.

#### b) LBNP

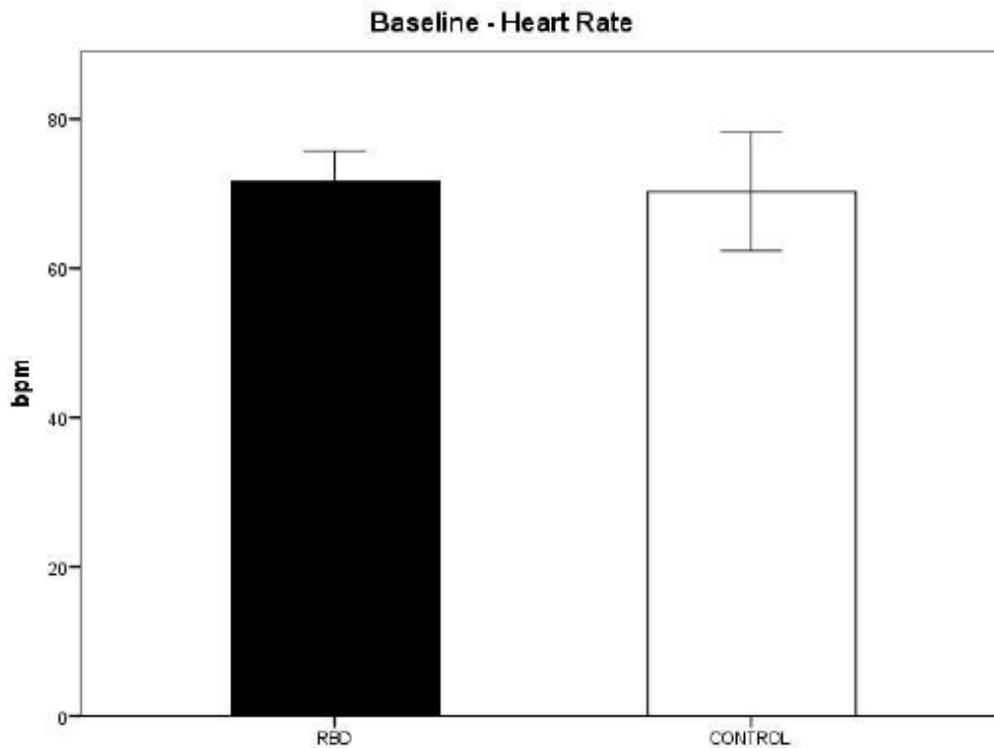
Während der 10-minütigen LBNP Stimulation fanden sich bei der Herzfrequenz (HR) keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (MANOVA; nicht signifikant). Siehe Tabelle 10 und Abbildung 19.

**Tabelle 10: Herzfrequenz (HR) während der Baseline und LBNP**

Zeit	Herzfrequenz (Herzschläge/min)		p-Wert
	RBD (n=11)	Kontrolle (n=10)	
<b>Baseline</b>	$72 \pm 7$	$70 \pm 13$	0,68
<b>1 min</b>	$68 \pm 6$	$70 \pm 13$	0,97
<b>2 min</b>	$70 \pm 10$	$68 \pm 12$	0,81
<b>3 min</b>	$72 \pm 13$	$71 \pm 13$	0,97
<b>4 min</b>	$70 \pm 8$	$71 \pm 13$	0,13
<b>5 min</b>	$71 \pm 9$	$69 \pm 14$	0,66
<b>6 min</b>	$69 \pm 8$	$72 \pm 14$	0,33
<b>7 min</b>	$71 \pm 10$	$71 \pm 14$	0,36
<b>8 min</b>	$71 \pm 9$	$69 \pm 13$	0,90
<b>9 min</b>	$72 \pm 10$	$70 \pm 13$	0,74
<b>10 min</b>	$69 \pm 6$	$70 \pm 12$	0,63

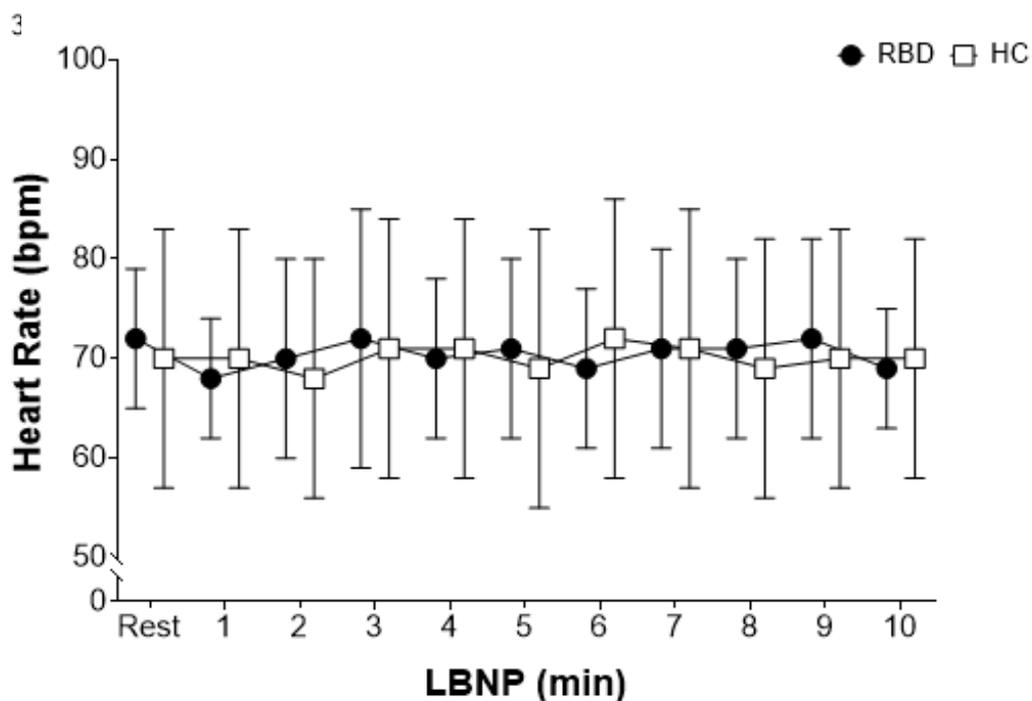
Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  SD. Keine signifikanten Unterschiede der HR zwischen beiden Gruppen während der Baseline ( $p = 0,68$ ) und LBNP (MANOVA, nicht signifikant).

**Abbildung 18: Herzfrequenz (HR) während der Baseline**



Keine signifikanten Unterschiede zwischen RBD-Patienten und gesunden Kontrollen in der HR während der Baseline (t-Test;  $p = 0,68$ ).

**Abbildung 19: Herzfrequenz (HR) während der LBNP**



Keine signifikanten Unterschiede zwischen RBD-Patienten und gesunden Kontrollen (HC) in der HR während der LBNP (MANOVA; nicht signifikant).

### **3.4. Schellong-Test**

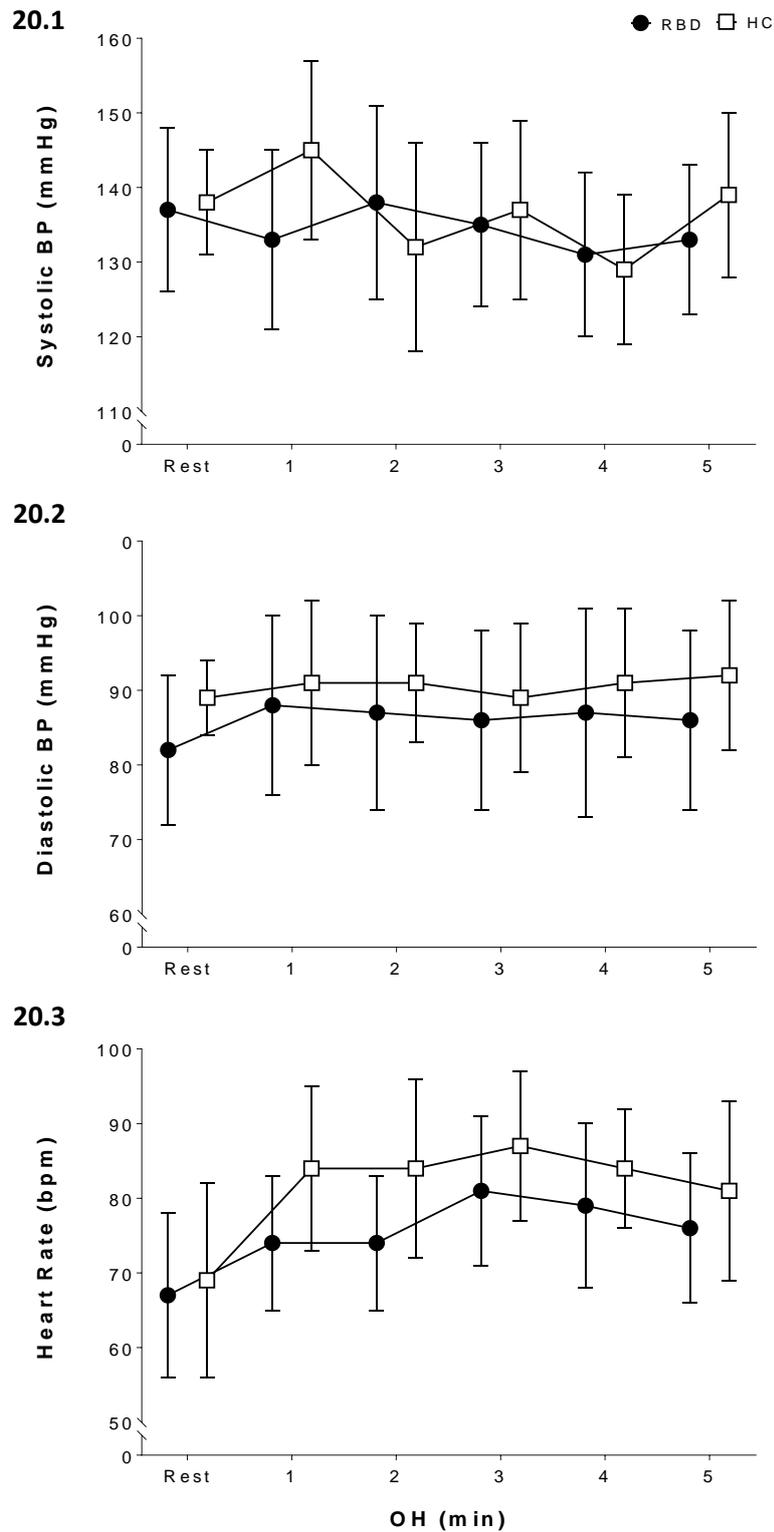
In den fünf Minuten des Schellong-Tests ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Blutdruck (systolisch und diastolisch) und der Herzfrequenz zwischen den RBD-Patienten und den gesunden Kontrollen finden (MANOVA; nicht signifikant). Siehe Tabelle 11 und Abbildung 20. Bei zwei der RBD-Patienten ergaben sich Hinweise für eine orthostatische Hypotension (Patient 1: systolischer Blutdruckabfall von 31 mmHg; Patient 2: systolischer Blutdruckabfall 37 mmHg). Bei den gesunden Kontrollen konnte dies bei vier Probanden festgestellt werden (Patient 1: systolischer Blutdruckabfall von 24 mmHg, Anstieg der Herzfrequenz um 27 Schläge/min.; Patient 2: systolischer Blutdruckabfall von 12 mmHg; Patient 3: Anstieg der Herzfrequenz um 22 Schläge/min.; Patient 4: Anstieg der Herzfrequenz um 32 Schläge/min.) Ohnmachtssymptome wurden zu jederzeit verneint.

**Tabelle 11: Ergebnisse des Schellong-Tests**

<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	<b>RBD (n=11)</b>	<b>Kontrolle (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
In Ruhe	137 ± 11	138 ± 7	0,93
1 min	133 ± 12	145 ± 12	0,21
2 min	138 ± 13	132 ± 14	0,63
3 min	135 ± 11	137 ± 12	0,77
4 min	131 ± 11	129 ± 10	0,79
5 min	133 ± 10	139 ± 11	0,79
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>			
In Ruhe	82 ± 10	89 ± 5	0,11
1 min	88 ± 12	91 ± 11	0,51
2 min	87 ± 13	91 ± 8	0,54
3 min	86 ± 12	89 ± 10	0,58
4 min	87 ± 14	91 ± 10	0,55
5 min	86 ± 12	92 ± 10	0,35
<b>Herzfrequenz (Schläge/min.)</b>			
In Ruhe	67 ± 3	69 ± 4	0,75
1 min	74 ± 3	84 ± 6	0,20
2 min	74 ± 3	84 ± 7	0,31
3 min	81 ± 5	87 ± 6	0,57
4 min	79 ± 5	84 ± 6	0,60
5 min	76 ± 3	81 ± 4	0,43

Werte angegeben als Mittelwert ± SD. Keine signifikanten Unterschiede des Blutdrucks (systolisch und diastolisch) und der Herzfrequenz während des Schellong-Tests zwischen beiden Gruppen (MANOVA; nicht signifikant).

**Abbildung 20: Blutdruck (systolisch 20.1. und diastolisch 20.2.) und Herzfrequenz 20.3. während des Schellong-Tests**



Keine signifikanten Unterschiede im systolischen (20.1.) und diastolischen (20.2.) Blutdruck sowie der Herzfrequenz (20.3) zwischen beiden Gruppen während des Schellong-Tests (MANOVA; nicht signifikant).

### 3.5. Nicht-motorische Symptome

#### 3.5.1. Parkinson's Disease Nonmotor symptoms questionnaire (PD-NMSQ)

Alle 11 befragten RBD-Patienten konnten nicht-motorische Symptome im letzten Monat angeben, wobei kognitive Defizite, Depressionen und Schlafstörungen am häufigsten genannt wurden. Die Auswertung erfolgte anhand einer Einteilung der Fragen nach Domänen und der jeweiligen Anzahl der Ja-Antworten. Siehe Tabelle 12.

**Tabelle 12: PD-MSQ bei RBD-Patienten**

Domäne	Anzahl der Fragen	Anzahl Ja-Antworten	Max. Ja-Antworten [%]	Häufigstes Symptom der Domäne
Gastrointestinal	7	14	18	Geschmacks- & Riechstörungen
Urogenital	2	13	59	Häufiges Wasserlassen
Kognitiv/ Aufmerksamkeit	3	18	55	Gedächtnis- & Konzentrationsstörungen
Depression/Angst	3	20	61	Niedergeschlagenheit
Halluzination/ Wahn	2	1	5	Halluzinationen
Sexualverhalten	2	13	59	Sexualstörungen
Kardiovaskulär	1	5	46	Schwindel
Schlaf	4	33	75	Schlafstörungen
Sonstiges	6	8	12	Gewichtsveränderungen

#### 3.5.2. Sniffin-Test

Bereits vor Beginn der Studie erhielten die Patienten zu diagnostischen Zwecken einen Sniffin-Test. Vier Patienten zeigten ein unauffälliges Riechvermögen, sieben der untersuchten Patienten jedoch hatten Beeinträchtigungen des Geruchssinns. Fünf dieser Patienten litten unter verschiedenen Graden einer Hyposmie, zwei Patienten bereits unter einer Anosmie. Siehe Tabelle 13.

**Tabelle 13: Sniffin-Test**

Geruchsvermögen	Anzahl der Patienten (n)
Normosmie	4
Hyposmie	5
- mild	1
- moderat	2
- schwer	2
Anosmie	2

## 4. Diskussion

Ziel der Studie war es, subklinische sympathische Veränderungen bei RBD zu erfassen. Hierfür wurde der Baroreflex durch LBNP ausgelöst und anschließend mittels Mikroneurographie die MSNA als objektivierbarer, rein neuronaler Parameter für die sympathische Funktion bei RBD-Patienten geprüft. Bei den mikroneurographischen Untersuchungen fiel auf, dass RBD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte MSNA Frequenz und Inzidenz in Ruhe aufwiesen und dass bei den RBD-Patienten weder Burstfrequenz noch Burstinzidenz durch eine Baroreflexstimulation weiter anstiegen. Bei den gesunden Kontrollen kam es durch die LBNP zu dem erwarteten, physiologischen MSNA Anstieg in den ersten Minuten als Reaktion auf die Baroreflexstimulation. Dementsprechend scheint eine Disinhibition der Vasokonstriktoren der Widerstandsgefäße im Rahmen eines gestörten Baroreflex-Regulationskreises bei RBD vorzuliegen. Die weiteren autonomen Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck unterliegen einer Vielzahl von Regulationsmechanismen und zeigten demnach keine großen Auffälligkeiten in unseren Messungen für RBD-Patienten. Wir nehmen an, dass es durch eine frühzeitige Ablagerung von alpha-Synuklein, in die für die Baroreflexkontrolle wichtigen Hirnareale, zu einer Störung der Regelkreise mit Disinhibition der MSNA kommt. Dies unterstützt die Idee, dass die MSNA als Biomarker für die Krankheitsprogression herangezogen werden könnte.

### **Einfluss von Schlafstörungen auf das autonome Nervensystem**

Bekannt ist, dass akuter und chronischer Schlafmangel Veränderungen des autonomen Nervensystems hervorrufen können, die das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten erhöhen (Tobaldini et al. 2014). Eine Assoziation von kurzzeitigen Schlafentzügen mit Koronararterienkrankungen, einem Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Ereignissen ist bereits beschrieben (Grandner et al. 2012). Dettoni und Mitarbeiter haben in einer Studie den Effekt von partiellem Schlafentzug auf das kardiovaskuläre System untersucht. Im Vergleich zu Kontrollen zeigten die Schlaf-Probanden eine signifikant höhere sympathische und niedrigere parasympathische Aktivität, die durch eine höhere low-frequency und niedrigere high frequency in der HRV Analyse, einen Anstieg des Noradrenalinspiegels und eine reduzierte endotheliale Venodilatation gezeigt werden konnte. Unterschiede in der Herzfrequenz und dem Blutdruck konnten nicht gefunden werden, mit der Annahme, dass diese noch adäquat abgepuffert werden (Dettoni et al. 2012). Zu diskutieren ist daher, ob die Veränderungen der MSNA bei RBD-Patienten im Zusammenhang mit einem Schlafmangel stehen.

Kato und Mitarbeiter haben in ihrer Studie mittels Mikroneurographie den Effekt von Schlafentzug direkt auf die neuronale Kontrolle des kardiovaskulären Systems untersucht. Dabei zeigten die Schlafprobanden im Vergleich zu den Kontrollen einen höheren Blutdruck, jedoch eine niedrigere sympathische Nervenaktivität und keinen Effekt auf die Herzfrequenz (Kato et al. 2000). Vergleichbare Ergebnisse erzielten Ogawa und Mitarbeiter, die Probanden nach totalem Schlafentzug untersucht hatten. Hier konnte ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks und ein Abfall der MSNA gefunden werden, die durch ein Resetting der Barorezeptoren an die höheren Blutdruckwerte erklärt wurde (Ogawa et al. 2003). Somit sind unsere Ergebnisse nicht allein durch die Schlafstörung zu erklären. Donadio und Mitarbeiter haben wiederum mittels Mikroneurographie Narkolepsie Patienten mit Kataplexie untersucht und fanden heraus, dass diese im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine niedrigere Burstinzidenz und einen erniedrigten sympathischen Tonus aufwiesen. Andere kardiovaskuläre Parameter, wie der Blutdruck und die Herzfrequenz in Ruhe, waren ebenfalls verringert. Ihrer Vermutung nach reduziert dies das kardiovaskuläre Risiko der Patienten (Donadio et al. 2014). Bertisch und Mitarbeiter entdeckten in einer Studie mit Patienten mit einem Restless-Legs-Syndrom (RLS), dass vor allem der arterielle Baroreflex und der Gefäßwiderstand bei den Patienten betroffen sind, unabhängig von der Qualität des Schlafes oder der Schlafdauer. Dabei erwies sich der Gefäßwiderstand als erhöht und der kardiovagale Baroreflex als reduziert, während der Blutdruck und die Herzfrequenz in Ruhe vergleichbar mit dem der gesunden Kontrollen waren (Bertisch et al. 2016). Eigene vorläufige Daten mit RLS Patienten zeigen, dass auch die MSNA bei diesen Patienten erhöht ist. Dementsprechend scheint für RBD-Patienten ein anderer Mechanismus vorzuliegen.

Wir konnten bei RBD-Patienten in der aktuellen Studie mittels sympathischer Mikroneurographie erhöhte MSNA Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollen messen. Als pathognomonisches Modell zur Erklärung dieser erhöhten MSNA Ergebnisse können als pathophysiologisches Korrelat Ablagerung von Alpha-Synuklein im Ncl. coeruleus angenommen werden. Dieser ist einerseits für die Regulation des REM-Schlafes verantwortlich und andererseits hat er einen hemmenden Einfluss auf die exzitatorisch wirkende RVLM, die mit einem MSNA Anstieg verbunden ist. Diese Ablagerungen führen zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Ncl. coeruleus, wodurch es zu einer verminderten Hemmung und damit ständig vorhandenen Aktivierung der RVLM kommt. Dies könnte die Erhöhung der MSNA wohlmöglich erklären. Im Verlauf der LBNP-Stimulation zeigte sich der diastolische Blutdruck während einiger Minuten bei den RBD-Patienten reduziert. Denkbar wäre, dass der niedrige diastolische Blutdruck ein Ausdruck einer autonomen Dysfunktion ist, wie z.B. die orthostatische Hypotension

und kardiale sympathische Denervation, die bei RBD-Patienten bereits in früheren Studien gefunden werden konnte (Kim et al. 2016). Die MSNA reagiert nach Sundlof und Wallin besonders sensibel auf Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (Sundlof und Wallin 1978). Dies lässt vermuten, dass der erniedrigte diastolische Blutdruck durch den Anstieg der MSNA kompensiert wird. Andererseits unterliegt der Blutdruck multiplen Kontrollinstanzen, sodass die Erklärung unzureichend erscheint. Die Studie, auf der diese Arbeit basiert, legt nahe, dass die bei RBD-Patienten gemessenen Veränderungen der MSNA krankheitsspezifisch und nicht durch die Schlafstörung bedingt sind. Zwischen den gesunden Kontrollen und den RBD-Patienten gab es keine Unterschiede in den kardiovaskulären Parametern während der Baseline. Auch stellte sich kein Unterschied im Verhalten beim Schellong-Test zum Ausschluss einer orthostatischen Hypotension dar und gleichzeitig lassen sich die Gruppen als repräsentativ betrachten, da keine signifikanten Unterschiede in den epidemiologischen und klinischen Charakteristika gezeigt werden konnten.

### **Die MSNA als Biomarker**

Inwieweit eine Vorhersage der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung mittels Biomarkern möglich ist, ist schwer zu sagen. Olfaktorische und visuelle Dysfunktion, kognitive Beeinträchtigungen, bildgebende Verfahren, sowie die autonomen Dysfunktionen sollen hier als Beispiele für bereits bekannte Biomarker genannt werden. Abnormitäten der Riechfunktion können z.B. schon 5 Jahre vor der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung auftreten (Postuma et al. 2011). Des Weiteren korreliert das Risiko von RBD-Patienten mit einer Riechstörung selbst eine Parkinson-Krankheit zu entwickeln (Stiasny-Kolster et al. 2005). Laut Mahlkecht und Kollegen könnte sich die olfaktorische Dysfunktion damit als ein prädiktiver Marker zur Konversion erweisen (Mahlkecht et al. 2015). Aufgrund der Häufigkeit von Riechstörungen oder Obstipation in der Allgemeinbevölkerung ist die Vorhersage allerdings nur eingeschränkt möglich. Das Auftreten von Defiziten in der Farbwahrnehmung erhöhte in einer prospektiven Studie von Postuma ebenfalls das Risiko der Patienten für eine Konversion und könnte einen prodromalen Marker darstellen (Postuma et al. 2015a). Mäßige kognitive Beeinträchtigungen bei RBD-Patienten, die in dieser Arbeit mittels PDNMSQ erfasst wurden, wurden von Youn und Mitarbeiter in einer retrospektiven Studie mit Hilfe von neuropsychologischen Tests erfasst und nehmen im Laufe der Erkrankung zu (Youn et al. 2016). Diese sagen jedoch laut Postuma und Mitarbeiter eher eine Konversion in eine Demenz als in eine Parkinsonerkrankung voraus (Postuma et al. 2015a). Da die RBD aufgrund der Pathologie in der pontinen Region das Stadium 2 nach Braak darstellt (Braak et al.

2003), werden autonome Dysfunktionen als potentielle Marker einer Neurodegeneration gesehen. Mit der I-Metaiodobenzylguanidin (MIBG) Szintigraphie konnte eine reduzierte sympathische Innervation am Herzen gezeigt werden (Miyamoto et al. 2008). 9 unserer 11 RBD-Patienten hatten im Vorfeld der Studie bereits eine MIBG erhalten. Bei sechs dieser Patienten erwies sich diese als pathologisch im Sinne einer noradrenergen kardialen Denervation. Postuma und Mitarbeiter konnten anhand der Analyse der Herzratenvariabilität kardiale autonome Dysfunktionen bei RBD-Patienten finden, welche allerdings zwischen Entwicklung und Ausbleiben einer Konversion nicht differenzieren konnten (Postuma et al. 2010). Li und Mitarbeiter wählten wiederum die Ermittlung von autonomen Dysfunktionen zusammen mit dem DAT-Scan als prädiktiven Marker der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung aus und sehen diese als Grundlage für die Prävention der Konversion (Li et al. 2017). Allein die Erfragung von autonomen Dysfunktionen macht es aufgrund der Heterogenität schwierig eine Konversion vorherzusagen. Dies zeigte sich auch in der Befragung mittels PD-NMSQ, sowie dem Sniffin-Test, in welchem von Normosmie über leichte Beeinträchtigungen des Geruchssinns bis hin zu Anosmie jede Variante einer Riechstörung vertreten waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir die Ermittlung von Biomarkern für eine wichtige Grundlage zur Entwicklung neuroprotektiver Therapien für RBD-Patienten halten. Die MSNA könnte bei RBD als Biomarker eine Rolle spielen. Die Patienten selbst müssen hierfür keine klinischen Zeichen einer sympathischen Störung aufweisen. In der Mikroneurographie konnten wir eine sympathische Dysregulation im Baroreflex durch erhöhte Werte der MSNA finden. Um diese als präklinischen Marker zu verwenden, benötigt es aber weiterer Studien, in denen ebenfalls Parkinson-Patienten mikroneurographisch untersucht werden. Würde sich bei Parkinson-Patienten eine reduzierte MSNA finden, könnte über die mikroneurographische Untersuchung die Krankheitsprogression beobachtet werden. Es ist nachvollziehbar, dass RBD-Patienten die Gruppe darstellen, die durch das lange Zeitfenster zwischen Beginn der Erkrankung und einer motorischen Manifestation der Parkinson-Erkrankung von einer neuroprotektiven Therapie profitieren könnten (Oertel et al. 2014) und deshalb zukünftig in Studien eingeplant werden sollten.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Deutsch

Die REM-Schlafverhaltensstörung RBD stellt ein Krankheitsbild mit Verlust der physiologischen REM-Schlafatonie und ausagierendem Verhalten im Schlaf dar. Ursache ist eine strukturelle Läsion im Pons, die eine verminderte Hemmung spinaler Alpha-Motoneurone zur Folge hat. Die Diagnose und der Ausschluss von Differentialdiagnosen werden bei Verdacht mittels Anamnese und videogestützter Polysomnographie mit Aufzeichnung des Verlustes der REM-Schlafatonie sowie Episoden von ausagierendem Verhalten im REM-Schlaf nach den ICSD 3 Kriterien gestellt. In Alpha-Synukleinopathien ist die Prävalenz der Erkrankung höher, weshalb die Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen in der Literatur beschrieben ist. Zusätzlich entwickeln bis zu 81% der Patienten im Verlauf der Krankheit selbst eine neurodegenerative Erkrankung vom Synukleintyp, zu der der Morbus Parkinson, die Lewy-Body-Demenz und die Multisystematrophie gehören. Autonome Dysfunktionen, wie Obstipation, orthostatische Hypotonie und urogenitale Dysfunktionen, zählen dabei zu den gemeinsamen Merkmalen der RBD und neurodegenerativen Erkrankungen. Da ebenfalls sympathische Fehlfunktionen bei RBD gefunden werden konnten, haben wir in dieser Studie mittels Mikroneurographie sympathische Veränderungen in den efferenten Anteilen des Baroreflexes zur Konstanthaltung des Blutdrucks untersucht. Wir fanden dabei heraus, dass RBD-Patienten einen gestörten Baroreflexkreislauf haben, da sie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte MSNA Frequenz und Inzidenz in Ruhe aufwiesen, sowie eine Baroreflexstimulation mittels Unterdruck (LBNP) vergleichsweise zur Kontrollgruppe keinen weiteren Anstieg der MSNA Frequenz und Inzidenz hervorrief. Dies scheint Folge einer Disinhibition der Vasokonstriktoren der Widerstandsgefäße zu sein, die durch Ablagerung von Alpha-Synuklein im Ncl. coeruleus entsteht, die den Baroreflexregulationskreis stören. Der Ncl. coeruleus ist zudem für die Regulation des REM-Schlafes verantwortlich. Bekannt ist zwar, dass Schlafstörungen mit Veränderungen des autonomen Nervensystems einhergehen, allerdings zeigten mikroneurographische Studien, dass die sympathische Nervenaktivität dieser Patienten meist im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert ist. Wir fassen die Veränderungen bei RBD-Patienten als krankheitsspezifisch auf und kommen zu dem Schluss, dass diese als Biomarker für eine Krankheitsprogression herangezogen werden könnten. Um diese allerdings als präklinischen Marker zu verwenden, bedarf es weiterer mikroneurographischer Studien mit Parkinson-Patienten.

## 5.2. Englisch

The REM-Sleep Behaviour Disorder (RBD) is a clinical picture with loss of the physiological REM-Sleep atonia. The behaviour can vary from slight twitching and short sentences to screaming and strong defence reaction. Causes of this disease are structural pontine lesions, which lead to a loss of inhibition of spinal alpha-motoneurons. The diagnosis and the exclusion of differential diagnosis should be confirmed with the clinical history and video-polysomnography, which records the loss of REM-sleep atonia and episodes of dream acting out, adapted from ICD 3.

In alpha-synucleinopathies the prevalence of the disease is higher and an association with neurodegenerative diseases is described in the literature. 81% of the RBD patients develop an alpha-synuclein neurodegeneration, for example the Parkinson disease, Lewy body dementia or multiple system atrophy. Autonomic dysfunction like constipation, orthostatic hypotension or urinary dysfunctions are common between RBD and neurodegenerative diseases. Because sympathetic dysfunction has also been found in RBD, we examined sympathetic changes in the efferent path of the baroreflex by microneurography. We discovered that the baroreflex circuit is impaired in RBD, because the MSNA is higher in baseline and the stimulation of the baroreflex by LBNP does not cause the physiological increase of the MSNA like in health controls. This seems to be the result of a disinhibition of the arterial vasoconstrictors, which might be caused by alpha-Synuclein accumulation in the ncl. coeruleus that interferes the baroreflex inhibition.

It has been shown that sleep disorders are accompanied changes of autonomic nerve activity. However microneurographical studies showed lower sympathetic nerve activity compared to health controls. Therefore our results cannot be explained by sleep disturbance. We take the MSNA RBD as disease specific and propose that they could be used as preclinical biomarker for disease progression. However it takes additional studies examining Parkinson patients in different steps to further substantiate this finding. The long time span between the beginning of the disease and the appearance of motoric symptoms make RBD patients an important target group for future studies.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance
BF	Burstfrequenz
BI	Burstinzidenz
BMI	Body mass index
BRS	Baroreflexsensitivität
C	cervical
CVLM	Caudal ventrolateral Medulla
DAT	Dopamintransporter
DBP	Diastolic blood pressure
DVM	Dorsaler motorischer Vaguskern
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ENG	Elektroneurographie
fMRT	Funktionelle MRT
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HC	health control
HF	High frequency
HR	Heart rate
HRV	Herzratenvariabilität
hz	hertz
GABA	Gamma-aminobutyric acid
ICSD	International Classification of Sleep Disorder
IQR	Interquartile range
k $\Omega$	k-omega
LBNP	Lower body negative pressure
L	lumbal
LF	Low frequency
M.	Morbus
MANOVA	Multivariate analysis of variance (Multivarianzanalyse)
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
mm.	Musculi
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MSNA	Muscle sympathetic nerve activity

n	Anzahl
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NMS	Nicht motorische Symptome
NN	Normal to normal
NSRI	Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
NTS	Nucleus tractus solitarii
OH	Orthostatische Hypotension
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PLMS	Periodic limb movement syndrom
PDNMSQ	Parkinson's disease non motor symptoms questionnaire
PSG	Polysomnographie
RBD	Rapid eye movement sleep disorder
RBDSQ	RBD-Screening questionnaire
REM	Rapid eye movement
RLS	Restless-legs-Syndrom
RVM	Rostroventrale Medulla
RVLM	Rostrale ventrolaterale Medulla
S	sacral
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SBP	Systolic blood pressure
SCOPA-Aut	AUTonomic Scale for Outcomes in Parkinson's disease
SLD	Sublaterodorsalis
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SSNA	Sympathetic skin nerve activity
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
VLM	Ventrolaterale Medulla
VMM	Ventromediale Medulla
Tab.	Tabelle
µg	Mikrogramm
z.B.	Zum Beispiel

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Läsionen und Autoimmunkrankheiten, die zu RBD führen können.....	3
Tabelle 2: Medikamente und Substanzen, die eine RBD induzieren können. ....	4
Tabelle 3: RBD-Diagnosekriterien nach ICSD 3 (2014). ....	6
Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die Studie .....	24
Tabelle 5: Epidemiologische und klinische Daten bei RBD-Patienten und gesunden Kontrollen.....	32
Tabelle 6: MSNA Burstfrequenz während der Baseline und 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline.....	36
Tabelle 7: MSNA Burstinzidenz während der Baseline und 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline.....	39
Tabelle 8: Systolischer Blutdruck (SBP) während der Baseline und LBNP. ....	41
Tabelle 9: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der Baseline und LBNP.....	43
Tabelle 10: Herzfrequenz (HR) während der Baseline und LBNP.....	45
Tabelle 11: Ergebnisse des Schellong-Tests.....	48
Tabelle 12: PD-MSQ bei RBD-Patienten. ....	50
Tabelle 13: Sniffin-Test.....	50

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ausschnitt aus einer Polysomnographie bei normalem REM-Schlaf (links) und bei RBD (rechts). ....	6
Abbildung 2: REM ohne Muskelatonie bei RBD. Stark vereinfachtes Schema zur Darstellung der fehlenden Muskelatonie im REM-Schlaf. ....	9
Abbildung 3: Projektion vagaler Afferenzen zum Hirnstamm und Lage der präganglionären Neurone im unteren Hirnstamm. ....	13
Abbildung 4: Eigene schematische Darstellung des arteriellen Baroreflexes. ....	15
Abbildung 5: Der Barorezeptorreflex als negative Feedbackschleife. ....	17
Abbildung 6: Die Wolfram-Mikroelektrode als Aufnahmeelektrode der Mikroneurographie. ....	25
Abbildung 7: Aufzeichnung der MSNA im N. peroneus durch die Mikroneurographie. ....	26
Abbildung 8: Foto der Kammer zur Erzeugung des Unterdrucks (LBNP). ....	27
Abbildung 9: Linkes Bein positioniert auf einem Vakuumkissen. Abgebildet sind Vorverstärker, Ableitelektrode und Referenzelektrode.....	29
Abbildung 10: MSNA Burstfrequenz während der Baseline. ....	34
Abbildung 11: MSNA Burstinzidenz während der Baseline.....	34

Abbildung 12.1 und 12.2: MSNA Burstfrequenz während der 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline. ....	37
Abbildung 13.1 und 13.2: Burstinzidenz während der 10-minütigen LBNP als Rohdaten und nach Normalisierung zur Baseline. ....	40
Abbildung 14: Systolischer Blutdruck (SBP) während der Baseline. ....	42
Abbildung 15: Systolischer Blutdruck (SBP) während der LBNP. ....	42
Abbildung 16: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der Baseline.....	44
Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck (DBP) während der LBNP. ....	44
Abbildung 18: Herzfrequenz (HR) während der Baseline.....	46
Abbildung 19: Herzfrequenz (HR) während der LBNP. ....	46
Abbildung 20.1: Systolischer Blutdruck während des Schellong-Tests .....	49
Abbildung 20.2. Diastolischer Blutdruck während des Schellong-Tests.....	49
Abbildung 20.3. Herzfrequenz während des Schellong-Tests.....	49

## Literaturverzeichnis

- Aicher, S. A.; Randich, A. (1990): Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. In: *Pain* 42 (1), S. 103–119.
- Akselrod, S.; Gordon, D.; Ubel, F. A.; Shannon, D. C.; Berger, A. C.; Cohen, R. J. (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. In: *Science (New York, N.Y.)* 213 (4504), S. 220–222.
- Anderson, E. A.; Sinkey, C. A.; Mark, A. L. (1991): Mental stress increases sympathetic nerve activity during sustained baroreceptor stimulation in humans. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 17 (4 Suppl), III43-9.
- Anlauf, M.; Bock, K. D. (2013): Blutdruck unter körperlicher Belastung. Diagnostische und prognostische Bedeutung: Steinkopff. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=8DemBgAAQBAJ>.
- Baily, R. G.; Prophet, S. A.; Shenberger, J. S.; Zelis, R.; Sinoway, L. I. (1990): Direct neurohumoral evidence for isolated sympathetic nervous system activation to skeletal muscle in response to cardiopulmonary baroreceptor unloading. In: *Circulation research* 66 (6), S. 1720–1728.
- Bertisch, Suzanne M.; Muresan, Cristen; Schoerning, Laura; Winkelman, John W.; Taylor, J. Andrew (2016): Impact of Restless Legs Syndrome on Cardiovascular Autonomic Control. In: *Sleep* 39 (3), S. 565–571. DOI: 10.5665/sleep.5528.
- Bjornara, Kari Anne; Dietrichs, Espen; Toft, Mathias (2013): REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease--is there a gender difference? In: *Parkinsonism & related disorders* 19 (1), S. 120–122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.027.
- Block, Frank (2008): Kompendium der neurologischen Pharmakotherapie. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-49889-6>.
- Boeve, B. F.; Silber, M. H.; Saper, C. B.; Ferman, T. J.; Dickson, D. W.; Parisi, J. E. et al. (2007): Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. In: *Brain : a journal of neurology* 130 (Pt 11), S. 2770–2788. DOI: 10.1093/brain/awm056.
- Boeve, Bradley F. (2010): REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1184, S. 15–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.
- Boeve, Bradley F.; Molano, Jennifer R.; Ferman, Tanis J.; Lin, Siong-Chi; Bieniek, Kevin; Tippmann-Peikert, Maja et al. (2013): Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 9 (5), S. 475–480. DOI: 10.5664/jcsm.2670.

- Boeve, Bradley F.; Silber, Michael H.; Ferman, Tanis J. (2003): Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. In: *Sleep medicine* 4 (4), S. 281–284.
- Braak, Heiko; Tredici, Kelly Del; Rüb, Udo; Vos, Rob A.I de; Jansen Steur, Ernst N.H; Braak, Eva (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of Aging* 24 (2), S. 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- Chiu, H. F.; Wing, Y. K.; Lam, L. C.; Li, S. W.; Lum, C. M.; Leung, T.; Ho, C. K. (2000): Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. In: *Sleep* 23 (4), S. 513–517.
- Claassen, D. O.; Josephs, K. A.; Ahlskog, J. E.; Silber, M. H.; Tippmann-Peikert, M.; Boeve, B. F. (2010): REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. In: *Neurology* 75 (6), S. 494–499. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac.
- Cowley, A. W., JR (1992): Long-term control of arterial blood pressure. In: *Physiological reviews* 72 (1), S. 231–300.
- Dampney, R. A. L.; Horiuchi, J. (2003): Functional organisation of central cardiovascular pathways. Studies using c-fos gene expression. In: *Progress in neurobiology* 71 (5), S. 359–384.
- Dampney, R. A.L.; Coleman, M. J.; Fontes, M. A.P.; Hirooka, Y.; Horiuchi, J.; Li, Y-W et al. (2002): Central Mechanisms Underlying Short- And Long-Term Regulation Of The Cardiovascular System. In: *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29 (4), S. 261–268. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2002.03640.x.
- Dauvilliers, Yves; Postuma, Ronald B.; Ferini-Strambi, Luigi; Arnulf, Isabelle; Hogl, Birgit; Manni, Raffaele et al. (2013): Family history of idiopathic REM behavior disorder: a multicenter case-control study. In: *Neurology* 80 (24), S. 2233–2235. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318296e967.
- Delius, W.; Hagbarth, K. E.; Hongell, A.; Wallin, B. G. (1972): Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. In: *Acta physiologica Scandinavica* 84 (1), S. 82–94. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1972.tb05157.x.
- Dettoni, Josilene L.; Consolim-Colombo, Fernanda Marciano; Drager, Luciano F.; Rubira, Marcelo C.; Souza, Silvia Beatriz P. Cavasin de; Irigoyen, Maria Claudia et al. (2012): Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 113 (2), S. 232–236. DOI: 10.1152/jappphysiol.01604.2011.
- Diehl, R. R.; Aaslid, R.; Berlit, P. (2013): Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter [https://books.google.de/books?id=M\\_6nBgAAQBAJ](https://books.google.de/books?id=M_6nBgAAQBAJ).
- Donadio, Vincenzo; Liguori, Rocco; Vandi, Stefano; Pizza, Fabio; Dauvilliers, Yves; Leta, Valentina et al. (2014): Lower wake resting sympathetic and cardiovascular activities in narcolepsy with cataplexy. In: *Neurology* 83 (12), S. 1080–1086. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000793.
- Eckberg, D. L.; Wallin, B. G.; Fagius, J.; Lundberg, L.; Torebjork, H. E. (1989): Prospective study of symptoms after human microneurography. In: *Acta physiologica Scandinavica* 137 (4), S. 567–569. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08804.x.

- Eckberg, Dwain L.; Sleight, Peter (1992): Human baroreflexes in health and disease. Oxford: Clarendon Press (Monographs of the Physiological Society, no. 43).
- Esch, Ben T. A.; Scott, Jessica M.; Warburton, Darren E. R. (2007): Construction of a lower body negative pressure chamber. In: *Advances in physiology education* 31 (1), S. 76–81. DOI: 10.1152/advan.00009.2006.
- Esler, M. (1993): Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of regional human sympathetic nervous responses. In: *Pharmacology & toxicology* 73 (5), S. 243–253.
- Esler, M.; Turbott, J.; Schwarz, R.; Leonard, P.; Bobik, A.; Skews, H.; Jackman, G. (1982): The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. In: *Archives of general psychiatry* 39 (3), S. 295–300.
- Fadel, Paul J.; Raven, Peter B. (2012): Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. In: *Experimental physiology* 97 (1), S. 39–50. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.057554.
- Fagius, J. (2003): Sympathetic nerve activity in metabolic control--some basic concepts. In: *Acta physiologica Scandinavica* 177 (3), S. 337–343. DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01086.x.
- Ferini-Strambi, Luigi; Oertel, Wolfgang; Dauvilliers, Yves; Postuma, Ronald B.; Marelli, Sara; Iranzo, Alex et al. (2014): Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. In: *Journal of neurology* 261 (6), S. 1112–1118. DOI: 10.1007/s00415-014-7317-8.
- Fernandez-Arcos, Ana; Iranzo, Alex; Serradell, Monica; Gaig, Carles; Santamaria, Joan (2016): The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. In: *Sleep* 39 (1), S. 121–132. DOI: 10.5665/sleep.5332.
- Fraigne, Jimmy J.; Torontali, Zoltan A.; Snow, Matthew B.; Peever, John H. (2015): REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. In: *Frontiers in neurology* 6, S. 123. DOI: 10.3389/fneur.2015.00123.
- Frauscher, Birgit; Gschliesser, Viola; Brandauer, Elisabeth; Marti, Isabelle; Furtner, Martin T.; Ulmer, Hanno et al. (2010): REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients. The importance of eliciting a comprehensive sleep history. In: *Sleep medicine* 11 (2), S. 167–171. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.03.011.
- Freeman, Roy; Wieling, Wouter; Axelrod, Felicia B.; Benditt, David G.; Benarroch, Eduardo; Biaggioni, Italo et al. (2011): Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. In: *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 161 (1-2), S. 46–48. DOI: 10.1016/j.autneu.2011.02.004.
- Goldstein, David S. (2003): Dysautonomia in Parkinson's disease. Neurocardiological abnormalities. In: *The Lancet. Neurology* 2 (11), S. 669–676.
- Grandner, Michael A.; Jackson, Nicholas J.; Pak, Victoria M.; Gehrman, Philip R. (2012): Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. In: *Journal of sleep research* 21 (4), S. 427–433. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x.

- Haensch, Carl-Albrecht (2009): Das autonome Nervensystem. Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer (Klinische Neurologie).
- Hart, Emma C.; Joyner, Michael J.; Wallin, B. Gunnar; Karlsson, Tomas; Curry, Timothy B.; Charkoudian, Nisha (2010): Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 298 (3), H816-22. DOI: 10.1152/ajpheart.00924.2009.
- Hick, Christian; Hick, Astrid (Hg.) (2016): Kurzlehrbuch Physiologie. 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Hinghofer-Szalkay, H. (2017): Physiologie Funktion Autonomes Nervensystem. Aktories / Förstermann / Hofmann / Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. Aufl. Urban & Fischer 2013; Behrends et al, Duale Reihe Physiologie, 3. Aufl, Thieme 2016. Online verfügbar unter <http://physiologie.cc/II.10.htm>, zuletzt aktualisiert am 2017, zuletzt geprüft am 2017.
- Högl, Birgit; Stefani, Ambra (2017): REM sleep behavior disorder (RBD). In: *Somnologie* 21 (S1), S. 1–8. DOI: 10.1007/s11818-016-0048-6.
- Hohnloser, S. H. (1999): Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. In: *Deutsches Ärzteblatt* 96 (Heft 25). Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/pdf/96/25/a1716-9.pdf>, zuletzt geprüft am 10.02.2017.
- Hoque, Romy; Chesson, Andrew L., JR (2010): Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 6 (1), S. 79–83.
- Hornyak, M.; Cejnar, M.; Elam, M.; Matousek, M.; Wallin, B. G. (1991): Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. In: *Brain* 114 (Pt 3), S. 1281–1295.
- Hummel, T.; Kobal, G.; Gudziol, H.; Mackay-Sim, A. (2007): Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 264 (3), S. 237–243. DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Iranzo, Alex; Aparicio, Javier (2009): A lesson from anatomy. Focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. In: *Sleep medicine* 10 (1), S. 9–12. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.03.005.
- Iranzo, Alex; Molinuevo, José Luis; Santamaría, Joan; Serradell, Mónica; Martí, María José; Valldeoriola, Francesc; Tolosa, Eduard (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder. A descriptive study. In: *The Lancet Neurology* 5 (7), S. 572–577. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8.
- Iranzo, Alex; Tolosa, Eduard; Gelpi, Ellen; Molinuevo, José Luis; Valldeoriola, Francesc; Serradell, Mónica et al. (2013): Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. An observational cohort study. In: *The Lancet Neurology* 12 (5), S. 443–453. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70056-5.

- Jordan, J.; Toka, H. R.; Heusser, K.; Toka, O.; Shannon, J. R.; Tank, J. et al. (2000): Severely impaired baroreflex-buffering in patients with monogenic hypertension and neurovascular contact. In: *Circulation* 102 (21), S. 2611–2618.
- Jordan, Jens; Shannon, John R.; Diedrich, Andre; Black, Bonnie K.; Robertson, David (2002): Increased sympathetic activation in idiopathic orthostatic intolerance: role of systemic adrenoceptor sensitivity. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 39 (1), S. 173–178.
- Jouvet, M.; Jeannerod, M.; Delorme, F. (1965): Organisation du systeme responsable de l'activite phasique au cours du sommeil paraxodal. In: *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 159 (7), S. 1599–1604.
- Ju, Yo-El; Larson-Prior, Linda; Duntley, Stephen (2011): Changing demographics in REM sleep behavior disorder. Possible effect of autoimmunity and antidepressants. In: *Sleep medicine* 12 (3), S. 278–283. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.07.022.
- Kang, Suk-Hoon; Yoon, In-Young; Lee, Sang Don; Han, Ji Won; Kim, Tae Hui; Kim, Ki Woong (2013): REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. In: *Sleep* 36 (8), S. 1147–1152. DOI: 10.5665/sleep.2874.
- Kato, M.; Phillips, B. G.; Sigurdsson, G.; Narkiewicz, K.; Pesek, C. A.; Somers, V. K. (2000): Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 35 (5), S. 1173–1175.
- Kim, Joong-Seok; Park, Hyung-Eun; Oh, Yoon-Sang; Lee, Si-Hoon; Park, Jeong-Wook; Son, Byung-Chul; Lee, Kwang-Soo (2016): Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder. In: *Journal of the neurological sciences* 362, S. 59–63. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.020.
- Kramer, Heidrun H.; Ament, Stephan-Johann; Breimhorst, Markus; Klega, Andre; Schmiegl, Katharina; Endres, Corina et al. (2014): Central correlation of muscle sympathetic nerve activation during baroreflex unloading - a microneurography-positron emission tomography study. In: *The European journal of neuroscience* 39 (4), S. 623–629. DOI: 10.1111/ejn.12437.
- Kunz, Dieter; Mahlberg, Richard (2010): A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. In: *Journal of sleep research* 19 (4), S. 591–596. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.
- Langley; Newport, John (1921): The autonomic nervous system. Online verfügbar unter <https://ia800502.us.archive.org/25/items/autonomicnervous01languoft/autonomicnervous01anguoft.pdf>, zuletzt geprüft am 19.05.2017.
- Leimbach, W. N.; Wallin, B. G.; Victor, R. G.; Aylward, P. E.; Sundlof, G.; Mark, A. L. (1986): Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. In: *Circulation* 73 (5), S. 913–919. DOI: 10.1161/01.CIR.73.5.913.
- Li, Yi-Fan; Lacroix, Carly; Freeling, Jessica (2010): Cytisine induces autonomic cardiovascular responses via activations of different nicotinic receptors. In: *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 154 (1-2), S. 14–19. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.09.023.

- Li, Yuanyuan; Kang, Wenyan; Yang, Qiong; Zhang, Lina; Zhang, Linyuan; Dong, Fangyi et al. (2017): Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. In: *Neurology*. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003838.
- Lloyd, Robin; Tippmann-Peikert, Maja; Slocumb, Nancy; Kotagal, Suresh (2012): Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8 (2), S. 127–131. DOI: 10.5664/jcsm.1760.
- Lu, Jun; Sherman, David; Devor, Marshall; Saper, Clifford B. (2006): A putative flip-flop switch for control of REM sleep. In: *Nature* 441 (7093), S. 589–594. DOI: 10.1038/nature04767.
- Lundin, S.; Wallin, B. G.; Elam, M. (1989): Intraneural recording of muscle sympathetic activity during epidural anesthesia in humans. In: *Anesthesia and analgesia* 69 (6), S. 788–793.
- Macefield, Vaughan G.; Henderson, Luke A. (2010): Real-time imaging of the medullary circuitry involved in the generation of spontaneous muscle sympathetic nerve activity in awake subjects. In: *Human brain mapping* 31 (4), S. 539–549. DOI: 10.1002/hbm.20885.
- Macefield, Vaughan G.; Henderson, Luke A. (2016): "Real-time" imaging of cortical and subcortical sites of cardiovascular control: concurrent recordings of sympathetic nerve activity and fMRI in awake subjects. In: *Journal of neurophysiology* 116 (3), S. 1199–1207. DOI: 10.1152/jn.00783.2015.
- Mahlknecht, Philipp; Iranzo, Alex; Hogg, Birgit; Frauscher, Birgit; Muller, Christoph; Santamaria, Joan et al. (2015): Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. In: *Neurology* 84 (7), S. 654–658. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001265.
- Mahowald, Mark W.; Schenck, Carlos H.; Bornemann, Michel A. Cramer (2007): Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. In: *Current neurology and neuroscience reports* 7 (2), S. 167–172.
- Mano, Tadaaki; Iwase, Satoshi; Toma, Shinobu (2006): Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (11), S. 2357–2384. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.06.002.
- McCarter, Stuart J.; Boswell, Christopher L.; St Louis, Erik K.; Dueffert, Lucas G.; Slocumb, Nancy; Boeve, Bradley F. et al. (2013): Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. In: *Sleep medicine* 14 (3), S. 237–242. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.09.018.
- McCorry, Laurie Kelly (2007): Physiology of the Autonomic Nervous System. In: *American Journal of Pharmaceutical Education* 71 (4).
- Middeke, M. (2011): Blutdruckvariabilität. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 136 (46), S. 2361–2366. DOI: 10.1055/s-0031-1292052.
- Miyamoto, Tomoyuki; Miyamoto, Masayuki; Suzuki, Keisuke; Nishibayashi, Momoka; Iwanami, Masaoki; Hirata, Koichi (2008): 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. In: *Sleep* 31 (5), S. 717–723.

- Mollenhauer, B.; Sixel-Doring, F.; Storch, A.; Schneider, C.; Hilker, R.; Kalbe, E. (2013): Fruherkennung der Parkinson-Krankheit. Objektivierbare nichtmotorische Symptome und Biomarker. In: *Der Nervenarzt* 84 (8), S. 918–926. DOI: 10.1007/s00115-013-3756-1.
- Neikrug, Ariel B.; Ancoli-Israel, Sonia (2012): Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. In: *Sleep medicine reviews* 16 (5), S. 415–429. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.08.004.
- Oertel, W.; Vadasz, D.; Ries, V.; Mayer, G.; Eggert, K.; Krenzer, M. et al. (2013): Prodromale Marker der Parkinson-Krankheit. In: *Akt Neurol* 40 (08), S. 452–461. DOI: 10.1055/s-0033-1355379.
- Oertel, W. H.; Depboylu, C.; Krenzer, M.; Vadasz, D.; Ries, V.; Sixel-Doring, F.; Mayer, G. (2014): REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of  $\alpha$ -synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy. In: *Der Nervenarzt* 85 (1), S. 19–25. DOI: 10.1007/s00115-013-3891-8.
- Ogawa, Yuriko; Kanbayashi, Takashi; Saito, Yasushi; Takahashi, Yuji; Kitajima, Tsuyoshi; Takahashi, Kenichi et al. (2003): Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting. A study with microneurographic technique. In: *Sleep* 26 (8), S. 986–989.
- Olson, E. J.; Boeve, B. F.; Silber, M. H. (2000): Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. In: *Brain* 123 (Pt 2), S. 331–339.
- Palma, Jose-Alberto; Fernandez-Cordon, Clara; Coon, Elizabeth A.; Low, Phillip A.; Miglis, Mitchell G.; Jaradeh, Safwan et al. (2015): Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. In: *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 25 (1), S. 69–75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9.
- Perlman, R. L.; Chalfie, M. (1977): Catecholamine release from the adrenal medulla. In: *Clinics in endocrinology and metabolism* 6 (3), S. 551–576.
- Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Vendette, M.; Montplaisir, J. Y. (2009): Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. In: *Brain* 132 (Pt 12), S. 3298–3307. DOI: 10.1093/brain/awp244.
- Postuma, R. B.; Montplaisir, J. (2009): Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? In: *Parkinsonism & related disorders* 15 Suppl 3, S105-9. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70793-X.
- Postuma, R. B.; Montplaisir, J. Y.; Pelletier, A.; Dauvilliers, Y.; Oertel, W.; Iranzo, A. et al. (2012): Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. In: *Neurology* 79 (5), S. 428–434. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825dd383.
- Postuma, Ronald B.; Berg, Daniela (2016): Advances in markers of prodromal Parkinson disease. In: *Nature reviews. Neurology* 12 (11), S. 622–634. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.152.
- Postuma, Ronald B.; Gagnon, Jean-Francois; Bertrand, Josie-Anne; Génier Marchand, Daphné; Montplaisir, Jacques Y. (2015a): Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. In: *Neurology* 84 (11), S. 1104–1113. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001364.

- Postuma, Ronald B.; Gagnon, Jean-Francois; Pelletier, Amelie; Montplaisir, Jacques (2013): Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28 (5), S. 597–604. DOI: 10.1002/mds.25445.
- Postuma, Ronald B.; Gagnon, Jean-Francois; Vendette, Melanie; Desjardins, Catherine; Montplaisir, Jacques Y. (2011): Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. In: *Annals of neurology* 69 (5), S. 811–818. DOI: 10.1002/ana.22282.
- Postuma, Ronald B.; Iranzo, Alex; Hogl, Birgit; Arnulf, Isabelle; Ferini-Strambi, Luigi; Manni, Raffaele et al. (2015b): Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. In: *Annals of neurology* 77 (5), S. 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385.
- Postuma, Ronald B.; Lanfranchi, Paola A.; Blais, Helene; Gagnon, Jean-Francois; Montplaisir, Jacques Y. (2010): Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (14), S. 2304–2310. DOI: 10.1002/mds.23347.
- Ross, C. A.; Ruggiero, D. A.; Park, D. H.; Joh, T. H.; Sved, A. F.; Fernandez-Pardal, J. et al. (1984): Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 4 (2), S. 474–494.
- Saper, Clifford B. (2002): The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. In: *Annual review of neuroscience* 25, S. 433–469. DOI: 10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311.
- Sateia, Michael J. (2014): International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. In: *Chest* 146 (5), S. 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
- Schenck; Hurwitz; Mahowald (1993): 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. In: *Journal of sleep research* 2 (4), S. 224–231.
- Schenck, C. H.; Bundlie, S. R.; Ettinger, M. G.; Mahowald, M. W. (1986): Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. In: *Sleep* 9 (2), S. 293–308.
- Schenck, C. H.; Bundlie, S. R.; Patterson, A. L.; Mahowald, M. W. (1987): Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. In: *JAMA* 257 (13), S. 1786–1789.
- Schenck, C. H.; Mahowald, M. W. (1996): REM sleep parasomnias. In: *Neurologic clinics* 14 (4), S. 697–720.
- Schenck, C. H.; Milner, D. M.; Hurwitz, T. D.; Bundlie, S. R.; Mahowald, M. W. (1989): A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. In: *The American journal of psychiatry* 146 (9), S. 1166–1173. DOI: 10.1176/ajp.146.9.1166.

- Schenck, Carlos H.; Boeve, Bradley F.; Mahowald, Mark W. (2013): 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. In: *Sleep medicine* 14 (8), S. 744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.
- Schenck, Carlos H.; Mahowald, Mark W. (2002): REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. In: *Sleep* 25 (2), S. 120–138.
- Schenck, Carlos H.; Mahowald, Mark W. (2005): Rapid eye movement sleep parasomnias. In: *Neurologic clinics* 23 (4), S. 1107–1126. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.06.002.
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian (2007): Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Seagard, J. L.; van Brederode, J. F.; Dean, C.; Hopp, F. A.; Gallenberg, L. A.; Kampine, J. P. (1990): Firing characteristics of single-fiber carotid sinus baroreceptors. In: *Circulation research* 66 (6), S. 1499–1509. DOI: 10.1161/01.RES.66.6.1499.
- Sheldon, S. H.; Jacobsen, J. (1998): REM-sleep motor disorder in children. In: *Journal of child neurology* 13 (6), S. 257–260. DOI: 10.1177/088307389801300603.
- Shimohata, Takayoshi; Inoue, Yuichi; Hirata, Koichi (2017): Diagnosis, disease notification, and management of rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder. In: *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-000961.
- Sixel-Doring, Friederike; Trautmann, Ellen; Mollenhauer, Brit; Trenkwalder, Claudia (2014): Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? In: *Sleep* 37 (3), S. 431–438. DOI: 10.5665/sleep.3468.
- Smit, Adrianus Aj; Wieling, Wouter; Karemaker, John M. (1996): Clinical Approach to Cardiovascular Reflex Testing. In: *Clin. Sci.* 91 (s1), S. 108–112. DOI: 10.1042/cs0910108supp.
- Smyth, H. S.; Sleight, P.; Pickering, G. W. (1969): Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. In: *Circulation research* 24 (1), S. 109–121.
- Stiasny-Kolster, K.; Doerr, Y.; Moller, J. C.; Hoffken, H.; Behr, T. M.; Oertel, W. H.; Mayer, G. (2005): Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. In: *Brain* 128 (Pt 1), S. 126–137. DOI: 10.1093/brain/awh322.
- Stiasny-Kolster, Karin; Mayer, Geert; Schafer, Sylvia; Moller, Jens Carsten; Heinzel-Gutenbrunner, Monika; Oertel, Wolfgang H. (2007): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (16), S. 2386–2393. DOI: 10.1002/mds.21740.
- Storch, A.; Odin, P.; Trender-Gerhard, I.; Fuchs, G.; Reifschneider, G.; Ray Chaudhuri, K. et al. (2010): Non-motor Symptoms Questionnaire and Scale for Parkinson's disease. Cross-cultural adaptation into the German language. In: *Der Nervenarzt* 81 (8), S. 980–985. DOI: 10.1007/s00115-010-3010-z.

- Stuck, Boris A.; Maurer, Joachim T.; Schredl, Michael; Weeß, Hans-Günter (2013): Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie. 2., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34881-5>.
- Sundlof, G.; Wallin, B. G. (1978): Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. In: *The Journal of Physiology* 274, S. 621–637.
- Sundlöf, Göran; Wallin, B. Gunnar (1977): The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. In: *The Journal of Physiology* 272 (2), S. 383–397.
- Sundlöf, Göran; Wallin, B. Gunnar (1978): Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. In: *The Journal of Physiology* 278, S. 525–532.
- Task force of European Society of Cardiology (1996): Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. In: *Circulation* 93 (5), S. 1043–1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- Thomas, Gail D. (2011): Neural control of the circulation. In: *Advances in physiology education* 35 (1), S. 28–32. DOI: 10.1152/advan.00114.2010.
- Tobaldini, E.; Pecis, M.; Montano, N. (2014): Effects of acute and chronic sleep deprivation on cardiovascular regulation. In: *Archives italiennes de biologie* 152 (2-3), S. 103–110. DOI: 10.12871/000298292014235.
- Vallbo, A. B.; Hagbarth, K. E. (1967): Impulses recorded with micro-electrodes in human muscle nerves during stimulation of mechanoreceptors and voluntary contractions. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 23 (4), S. 392.
- Vallbo, A. B.; Hagbarth, K. E. (1968): Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. In: *Experimental neurology* 21 (3), S. 270–289.
- Vallbo, Ake B.; Hagbarth, Karl-Erik; Wallin, B. Gunnar (2004): Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 96 (4), S. 1262–1269. DOI: 10.1152/jappphysiol.00470.2003.
- Wallin, B. G.; Delius, W.; HAGBARTH, K.-E. (1973): Comparison of Sympathetic Nerve Activity in Normotensive and Hypertensive Subjects. In: *Circulation research* 33 (1), S. 9–21. DOI: 10.1161/01.RES.33.1.9.
- Wallin, B. G.; Fagius, J. (1988): Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. In: *Annual review of physiology* 50, S. 565–576. DOI: 10.1146/annurev.ph.50.030188.003025.
- Wallin, B. G.; Thompson, J. M.; Jennings, G. L.; Esler, M. D. (1996): Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. In: *The Journal of Physiology* 491 (Pt 3), S. 881–887.
- Wehrwein, Erica A.; Joyner, Michael J. (2013): Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. In: *Handbook of clinical neurology* 117, S. 89–102. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0.

Youn, Soyoung; Kim, Tae; Yoon, In-Young; Jeong, Jahyun; Kim, Hye Young; Han, Ji Won et al. (2016): Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87 (8), S. 890–896. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311437.

Zesiewicz, Theresa A.; Baker, Matthew J.; Wahba, Mervat; Hauser, Robert A. (2003): Autonomic Nervous System Dysfunction in Parkinson's Disease. In: *Current treatment options in neurology* 5 (2), S. 149–160.

## Anhang

### Einverständniserklärung

**Prüfstelle:** Zentrum für Neurologie, Neurologische Klinik  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen;  
Klinikstr. 33, 35392 Gießen;  
Tel: 0049-641-985 – 45357, Fax: 0049-641-985 - 45449  
**Prüfarzt:** Prof. Dr. Heidrun H. Krämer

### Sympathische Dysregulation bei Patienten mit RBD-Parasomnie Einwilligungserklärung

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

**Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen aufgezeichnet und ausgewertet werden.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüfährtin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
**Prüfarztes/der Prüfährtin**

**RBD Protocol**

<b>Name:</b>			<b>Sex:</b>
<b>Birth date:</b>	<b>Age:</b>	<b>Wheight:</b>	<b>Height:</b>
<b>Medications:</b>			
<b>Exercise:</b>			
<b>File name:</b>			<b>Date:</b>

	<b>Time - Start</b>	<b>Time - Stop</b>	<b>Left Leg</b>	<b>Right Leg</b>
<b>MSNA</b>				
<b>LBNP</b>				

**Observations**

---

---

---

# Fragebogen (PD NMS Questionnaire)

## Fragebogen zu nicht-motorischen Symptomen beim Morbus Parkinson (PD NMS Questionnaire)

Name: ..... Alter: ..... Datum: .....

Klinik/Zentrum: ..... Mann  Frau

### Nicht die Bewegung betreffende Probleme bei der Parkinson-Erkrankung

Die Bewegungsstörungen bei der Parkinson-Erkrankung sind gut bekannt. Es können aber manchmal auch andere Probleme auftreten, als Teil der Erkrankung oder deren Behandlung. Es ist wichtig, dass der Arzt über diese Probleme Bescheid weiß, v.a. wenn sie von Ihnen als störend empfunden werden.

Eine Reihe von Problemen ist unten angeführt. Bitte kreuzen Sie das Feld „Ja“ an, wenn Sie das beschriebene Symptom während des letzten Monats erlebt haben. Der Arzt oder die Krankenschwester kann Ihnen Fragen stellen, um Ihnen bei der Entscheidung zu helfen. Wenn bei Ihnen das jeweilige Problem im Laufe des letzten Monats nicht aufgetreten ist, kreuzen Sie bitte das Feld „Nein“ an. Sie sollten auch dann „Nein“ antworten, wenn Sie die Symptome in der Vergangenheit, aber nicht während des letzten Monats hatten.

### Ist bei Ihnen innerhalb des letzten Monats Folgendes aufgetreten?

- |  | JA                       | NEIN                     |   | JA                       | NEIN                     |
|--|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Herauslaufen von Speichel tagsüber.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Sich traurig fühlen, niedergeschlagen oder schwermütig .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Verlust oder Veränderung in Ihrer Fähigkeit zu schmecken oder zu riechen .....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Gefühl der Angst, Furcht oder Panik.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Schwierigkeit beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken .....                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Reduziertes oder gesteigertes Interesse an Sex .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Erbrechen oder Gefühl von Übelkeit .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Gefühl von Schwierigkeiten beim Versuch Geschlechtsverkehr zu praktizieren.....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Verstopfung (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche) oder Notwendigkeit beim Stuhlgang stark zu pressen..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Gefühl von Blüteere im Kopf, Schwindel oder Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen .....            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Stuhlinkontinenz .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Stürze .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Toilettengang.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Schwierigkeiten, während Aktivitäten wie Arbeit, Autofahren oder Essen wach zu bleiben .....                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Plötzlicher starker Harndrang, so dass Sie sich beeilen müssen, zur Toilette zu gehen.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Schwierigkeiten abends einzuschlafen oder nachts durchzuschlafen .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Regelmäßiges nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Intensive lebhaftere Träume oder Träume, die Angst machen.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Unerklärliche Schmerzen (nicht als Folge bekannter Erkrankungen wie z.B. Arthritis).....                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Sprechen oder Bewegungen während des Schlafs, so als ob Sie einen Traum „ausleben“ .....                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Unerklärliche Gewichtsveränderungen (nicht als Folge geänderter Ernährung) .....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Unangenehme Empfindungen in Ihren Beinen nachts oder beim Ausruhen und das Gefühl, sich bewegen zu müssen ..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Probleme sich an Dinge zu erinnern, die kürzlich passiert sind, oder vergessen, Dinge zu erledigen... ..       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Geschwollene Beine .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Interesseverlust an dem was um Sie herum geschieht, oder an Aktivitäten .....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Übermäßiges Schwitzen.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Sehen oder Hören von Dingen, von denen Sie wissen oder Ihnen gesagt wird, dass sie nicht da sind.....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 29. Doppelbilder .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder aufmerksam zu bleiben .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 30. Glauben, dass Ihnen Dinge passieren, von denen andere sagen, dass sie nicht wahr sind.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Alle Informationen, die Sie in diesem Formular angeben, werden vertraulich behandelt und nur zu dem Zweck verwendet, für die sie erhoben wurden. Die angegebenen Informationen werden zur Verlaufskontrolle benutzt. Ihre persönlichen Daten werden in Übereinstimmung mit dem Datenschutzgesetz verwendet und aufbewahrt.

Entwickelt und validiert von der International PD Non-Motor Group, deutsche Version von Jost W, Odin P, Storch A. ©Chaudhuri KR, Jost W, Odin P, Storch A, 2009. For request: Alexander.Storch@uniklinikum-dresden.de

## Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift