

Schlaf- und Atmungsregulation bei chronischen neurologischen Erkrankungen

W. Greulich¹, D. Schäfer^{1,2}, M. E. Schläfke²

Institut für Schlafphysiologie, ¹Klinik für Neurologie, Klinik Ambrock, Universität Witten/Herdecke und ²Abteilung für Angewandte Physiologie, Ruhr-Universität Bochum

Zusammenfassung

Im Rahmen der neurologischen Rehabilitationsbehandlung wurden je 16 Patienten mit Hirnstamminfekten, mit M. Parkinson und mit Encephalomyelitis disseminata polysomnographisch im Hinblick auf Schlaf- oder Atmungsstörungen untersucht. Obwohl bei keinem der Studienteilnehmer anamnestisch eine entsprechende Störung bekannt war, fanden sich in jeder Gruppe zunächst Patienten mit therapiebedürftigem Schlafapnoe-Syndrom. Darüber hinaus wiesen die Hirnstammpatienten unterschiedliche Formen zentraler Atmungsregulationsstörungen und teilweise erhebliche Schlaffragmentationen auf. Bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata ließ sich bei weitgehend unauffälliger Atmung ein pathologisches Schlafprofil mit Früherwachen, verkürzter REM-Latenz und Schlafunterbrechungen dokumentieren. Parkinsonpatienten zeigten verlängerte Schlafzyklen, abgeflachte Schlafprofile und eine reduzierte Variabilität der Atmung im Schlaf. Zur Reduktion der Risiken für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems einerseits und zur Verbesserung der Lebensqualität durch Wiederherstellung eines erholsamen Schlafes andererseits stellt die polysomnographische Untersuchung von Patienten mit chronischen neurologischen Erkrankungen ein effektives Instrument zur Verbesserung des Rehabilitationsergebnisses dar.

Schlüsselwörter: Hirnstamminfarkt, M. Parkinson, Encephalomyelitis disseminata, Atmungsregulationsstörungen

Disturbances of sleep and breathing in chronic neurologic diseases

W. Greulich, D. Schäfer, M. E. Schläfke

Abstract

Disturbances of sleep and breathing may influence the outcome of patients from rehabilitation suffering from chronic neurologic diseases. Therefore we investigated ventilation and sleep by means of polysomnography in 16 patients after brain stem infarction, 16 patients with multiple sclerosis and 16 patients with Parkinson's disease. None of these patients complained of sleep disorders before. In each group patients with obstructive sleep apnea syndrome could be found. Furthermore brain stem infarctions caused a variety of disturbances of ventilatory control. Patients with multiple sclerosis showed fragmented sleep with early awakening and reduced REM latency whereas in patients with Parkinson's disease reduced SW – and REM sleep, and increased REM latency could be documented. We conclude that polysomnography in patients with chronic neurologic diseases is a helpful tool to improve the result of rehabilitation in cases in which sleep medical therapeutic measures are indicated.

Key words: stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, ventilatory control

Neurol Rehabil 1998; 4 (6): 289-293

Einleitung

Die Steuerungsmechanismen für Schlaf und Wachsein und die Regulation der Atmung sind eng miteinander verknüpfte Systeme [13]. Störungen der Atmung gehen häufig mit erheblichen Beeinträchtigungen des Schlafes und daraus resultierend einer deutlichen Leistungseinbuße am Tage einher. Andererseits kann während des Schlafes durch die Reduktion des Wachantriebes eine bestehende Atmungsstörung verstärkt werden. Wesentliche neuronale Anteile dieser Regelsysteme sind im Hirnstamm lokalisiert.

In der neurologischen Rehabilitationsbehandlung finden sich zahlreiche Patienten mit den Hirnstamm einbeziehen-

den Erkrankungen. Eine differentialdiagnostische Abklärung autonomer Regulationen ist nur in seltenen Fällen erfolgt, da beispielsweise motorische Defizite das Krankheitsbild dominieren.

Im Hinblick auf die Atmungs- und Schlaf-Wach-Regulation ist die Pathophysiologie von Hirnstammschädigungen beim Menschen noch recht wenig differenziert.

Die vorliegende Untersuchung wurde an neurologischen Rehabilitationspatienten durchgeführt, bei denen sich bislang keine Hinweise auf eine therapiebedürftige Schlaf- oder Atmungsstörung ergeben hatten. Es sollte die Frage geklärt werden, welche Störungen beobachtet werden können und inwieweit eine geeignete Therapie den Verlauf

der Rehabilitation und damit das Ergebnis der Rehabilitationsmaßnahme verbessern könnte.

Methoden

Es nahmen jeweils 16 Patienten mit Encephalomyelitis disseminata (ED), mit ischämischer oder hämorrhagischer Hirnstammisult (HI) und mit M. Parkinson (MP) an der Studie teil. Der Median der Lebensalter betrug für die ED-Patienten 39 Jahre (Bereich: 31–58 J.), für die HI-Gruppe 64 Jahre (28–72 J.) und die MP-Erkrankten 70 Jahre (55–79 J.). Die Untersuchungen wurden während eines Rehabilitationsaufenthaltes von mindestens vier Wochen unter gleichbleibender Medikation und mehrere Wochen nach dem Insultgeschehen bzw. dem letzten Schub durchgeführt. Keiner der Patienten beklagte Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung oder litt unter einer bekannten Schlafstörung.

Das Untersuchungsprogramm sah jeweils zwei Polysomnographien mit videometrischer Aufzeichnung folgender Größen vor: Schlaf-EEG (4 bis 8 Ableitungen), EOG, submentales und tibiales EMG, EKG, thorakale und abdominale Atmungsbewegungen mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie, Atemgase in der Atemluft und Puls-oximetrie. Die nächtliche Meßzeit betrug im Mittel 7:33 h. Die Überprüfung der chemosensiblen Atmungsantriebe wurde am Vormittag im Wachsein in Form einer steady state CO₂-Atmungsantwort und einem nach *Dejours et al.* [6] modifizierten Hyperoxie-Test durchgeführt.

Die Auswertung des Schlaf-EEGs erfolgte visuell nach den Regeln von *Rechtschaffen* und *Kales* [10], die Analyse der Leistungsdichte des EEGs wurde zur Validierung hinzugezogen. Darüber hinaus wurden Schlafstörungen auch durch die Auswertung feinstruktureller Veränderungen im EEG erfaßt [16]. Als altersbezogene Referenzwerte wurden neben Daten aus dem eigenen Labor die Ergebnisse von *Williams* und Mitarb. [18] herangezogen. Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegebenen Daten Mediane dar. Das Atmungsmuster und die Atemgaswerte wurden für jeden Atemzug ermittelt. Um einen Schlafphasenbezug herzustellen, wurden Mittelwerte und Standardabweichung für das Atemzugvolumen, die Atemzykluszeit und den endexpiratorischen CO₂-Partialdruck über artefaktfreie 8-min-Intervalle ohne Arousalreaktionen bei eindeutig definierbarem Schlafstadium berechnet.

Ergebnisse

1. Atmung

Hirnstammisult. Patienten mit Hirnstammisulten zeigten die deutlichsten Auffälligkeiten des Atemmusters und der chemosensiblen Atmungsantriebe. Darüber hinaus ergaben sich Unterschiede der Symptomatik in Abhängigkeit vom Läsionsort.

Patienten mit medullären Strukturverlusten zeigten eine abgeflachte bis aufgehobene Atmungsantwort auf CO₂. Hyperkapnien bis zu 60 mmHg, Hypoxämien mit Sauer-

stoffsättigungsabfällen auf bis zu 55 % und morgendliche Cyanosen konnten beobachtet werden, ohne daß sich zuvor anamnestic Hinweise darauf ergeben hätten. Zentrale Apnoen von bis zu 60 s oder bradypnoische Phasen mit Atemfrequenzen um 6/min wurden nicht durch Arousalreaktionen beendet. Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt aus der Originalregistrierung eines solchen Patienten. Bei Beteiligung des Kerngebietes des N. glossopharyngeus konnte in zwei Fällen eine ausgeprägte pharyngeale Obstruktion mit Hypoventilationen und Apnoen gesehen werden.

In einer Gruppe von Patienten mit größeren, d. h. zumindest 15 % des Querschnittes ausmessenden, mittelpontinen Läsionen wurde in jedem Falle eine NREM-Schlaf-bezogene ausgeprägte Cheyne-Stokes-Atmung mit reduzierten endexpiratorischen CO₂-Partialdrücken und begleitender respiratorisch bedingter Schlaffragmentation beobachtet. Eine Patientin wies eine nur im tiefen NREM-Schlaf (Stadium IV) auftretende Schnappatmung auf (Abb. 2). Die Atmungsantwort auf CO₂ war allenfalls geringfügig reduziert.

Encephalomyelitis disseminata. Patienten mit ED zeigten zumeist periodische Atmungsmuster. Bei einem stärker beeinträchtigten Patienten mit Tetraparese fiel in allen Schlafphasen eine Bradypnoe auf. Die CO₂-Partialdrücke waren dabei normal. Die Steilheit der CO₂-Atmungsantwort lag bei allen Patienten im unteren Normbereich. Die Polysomnographie eines 46 Jahre alten Patienten erbrachte den Befund eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndromes.

M. Parkinson. Die Parkinsonpatienten zeigten vergleichsweise nur geringe Veränderungen des Atemmusters zwischen den einzelnen Schlafphasen und dem Wachzustand. Des Weiteren stellte sich die Variabilität der Atemfrequenz, erfaßt als Standardabweichung/Mittelwert in den Schlafphasen bei nicht signifikanten Mittelwertunterschieden, signifikant niedriger im Vergleich zu den übrigen Patientengruppen dar. Die Atmungsantworten auf CO₂ waren nicht beeinträchtigt. Auch in dieser Gruppe konnte bei einer Patientin ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert werden.

2. Schlafstruktur

Hirnstammisult. In dieser Patientengruppe traten unterschiedliche Störungen des Schlafverhaltens mit einer Schlaffeffizienz von 0,79 im Median (Altersnorm: 0,88) auf. Neben den Beeinflussungen infolge der schlafbezogenen Atmungsstörungen wies die Gruppe vergleichsweise häufige *movement arousals* auf (Median: 10,86/h, Bereich 5,35–26,89/h). Tiefschlaf und REM-Schlafanteile waren reduziert (SWS 8,4 % der Gesamtschlafzeit, REM-Schlaf 14,7 %). Im Falle einer pontinen Läsion konnte in beiden Untersuchungs Nächten kein REM-Schlaf trotz für den Patienten üblicher Schlafzeiten von 4:51 und 3:49 h beobachtet werden. Abb. 3A zeigt eine ausgeprägte Schlafstörung infolge einer periodischen Atmung bei einem Patienten mit pontiner Ischämie.

Encephalomyelitis disseminata. Diese im Mittel jüngste Gruppe wies die höchste Gesamtschlafzeit auf. Lediglich

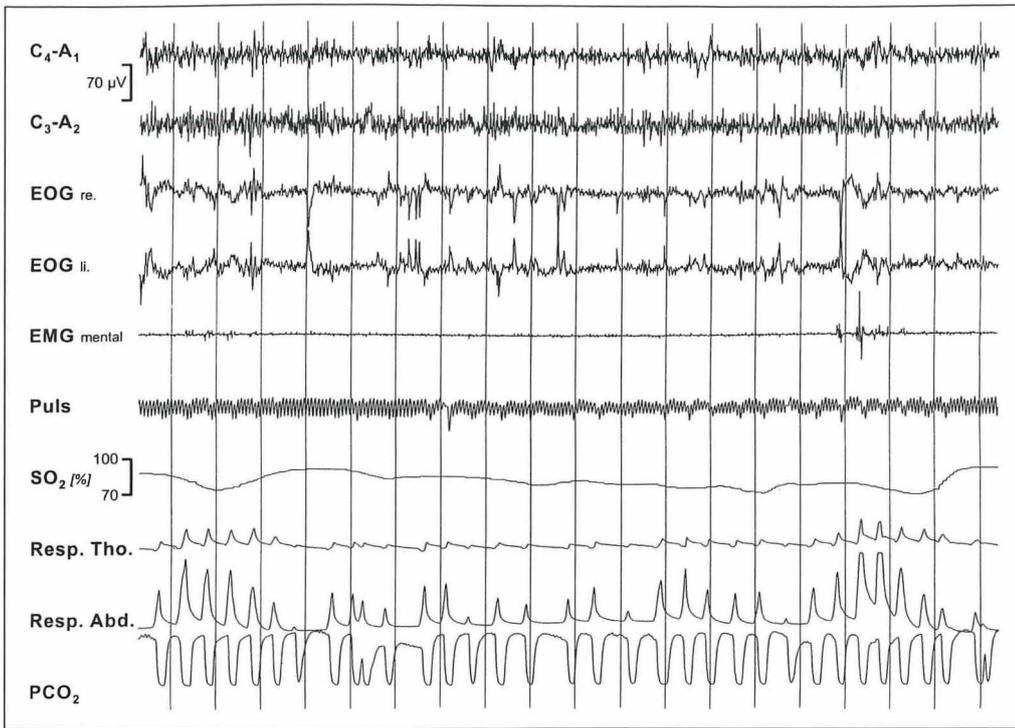


Abb. 1: Ausschnitt aus der Originalregistrierung eines 69jährigen Patienten nach mehrfachen Infarkten in der Medulla oblongata. Der Abstand zwischen den senkrechten Balken beträgt 10 s. REM-Schlaf-Episode am Morgen mit Bradypnoe und teils paradoxen Atmungsbewegungen bei Hypoxämie (hier minimal 70 % SO₂) und Hyperkapnie (maximaler endexpiratorischer PCO₂ 60 mm Hg). Lediglich eine Arousalreaktion ist am rechten Bildrand zu erkennen.



Abb. 2: Zwei Ausschnitte aus der Originalregistrierung einer 28jährigen Patienten nach Basilaristhrombose mit kleiner Ponseinblutung und bilateraler Kleinhirnfazierung. Der Abstand zwischen den senkrechten Balken beträgt 10 s. Die linke Bildhälfte stammt aus der zweiten NREM IV-Episode und zeigt ein Schnappatmungs-ähnliches Atmungsmuster. Aus der NREM II-Episode wurde der rechte, 5 min spätere Abschnitt entnommen. Hier ist das »normale« Atmungsmuster mit dem Wachsein entsprechendem Atemzugvolumen zu erkennen. Die PetCO₂-Werte liegen links bei 58 mm Hg, rechts bei 54 mm Hg, die SO₂ bei 91 und 93 %.

eine endogen depressive Patientin zeigte nur eine totale Schlafzeit von 3:06 h. Die Schlafeffizienz lag im Gruppenmedian bei 0,83 (Altersnorm nach Williams: 0,96), die Schlaflatenzen waren normwertig. Im Vergleich zu den anderen Gruppen wiesen die ED-Patienten eine deutliche Erhöhung der nicht bewegungsassoziierten Arousalreaktionen auf 32,5/Nacht auf. In Abb. 3B sind häufige, kurze Wachphasen bereits aus dem Schlafprofil erkennbar.

M. Parkinson. Die Parkinsonpatienten hatten bei höchstem Durchschnittsalter mit 5:00 h die niedrigste Gesamtschlafzeit. Die Schlafeffizienz betrug nur 0,65 (Norm: 0,80). Bei normaler Einschlaf latenz waren REM- und Tiefschlaf latenz im Vergleich verlängert. Es zeigte sich mit 5,9 Bewegungen pro Stunde eine deutliche Bewegungsarmut im Schlaf. Die Schlafstadienauswertung erbrachte eine Überrepräsentation der leichten NREM-Schlafstadien mit z. T. fehlendem SWS.

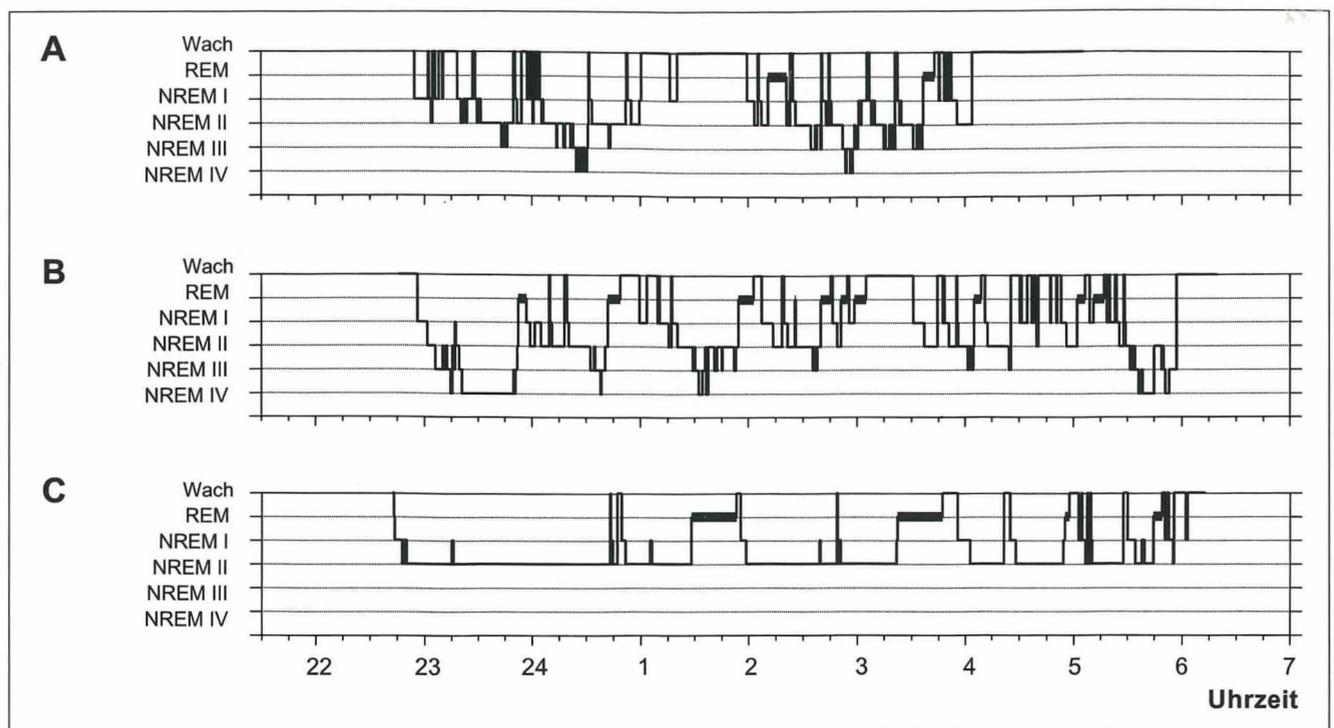


Abb. 3: Beispielhafte Hypnogramme aus den drei Erkrankungsgruppen:

- A:** 67-jähriger Pat. mit Hirnstamminsult ohne schlafbezogene Atmungsstörungen, jedoch mit erheblicher Fragmentierung und Verkürzung des Gesamtschlafes. Der REM-Schlafanteil ist deutlich vermindert.
- B:** 38-jähriger Pat. mit primär chronisch progredienter ED seit 19 Jahren. Nicht respiratorisch evozierte Fragmentation auch des REM-Schlafes mit Frühawachen und schlechtem Wiedereinschlafen bis gegen 5:30 Uhr.
- C:** 55-jähriger Pat. mit M. Parkinson vom Tremor-Dominanz-Typ. Auffallend verzögerte Schlafzyklen mit Verlust des Tiefschlafes. Die Schlafstadienwechsel nach 3:30 Uhr sind von kurzen Tremorepisoden begleitet.

Der REM-Schlafanteil war mit 12,0 % ebenfalls deutlich reduziert. Die Schlafzyklen waren erheblich verlängert. Diese Phänomene lassen sich in Abb. 3C gut erkennen. Man beachte die deutliche Verringerung der Leistungsdichte im δ -Band, die eine Skalierung im Vergleich zu den anderen Hypnogrammen doppelter Größe erforderte.

Diskussion

Die Ergebnisse machen deutlich, daß die verschiedenartigen neurologischen Erkrankungen mit unterschiedlichen Störungen der Atmungsregulation und des Schlafes einhergehen können. Dabei scheinen sich im Hinblick auf die Atmung charakteristische Störungsmuster herauszubilden. Die Schlafstörungen sind zumeist unspezifischer mit Tiefschlaf- und/oder REM-Schlafreduktion und Schlaffragmentation (vgl. die neuerliche Übersicht von Clarenbach, [4]). In jeder Gruppe fanden sich entsprechend der hohen Inzidenz Patienten mit therapiebedürftigem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. Die Anpassung einer nasalen CPAP-Therapie erbrachte hier eine wesentliche Verbesserung der Schlafqualität und der Leistungsfähigkeit am Tage. Dies wirkte sich durch höhere körperliche und kognitive Belastbarkeit einerseits und eine Verbesserung der Stimmungslage andererseits subjektiv wie objektiv positiv auf den Rehabilitationsverlauf aus.

Hirnstamminsulte. Eine enge Beziehung zwischen mit bildgebender Diagnostik nachgewiesenem Schädigungsort und Symptomatik zeigte sich in dieser Patientengruppe. Die beobachtete deutliche Einschränkung des zentralen chemosensiblen Atmungsantriebes bei medullären Läsionen ist zu erwarten [14, 15]. Im Rahmen pontiner Strukturdefekte lassen sich die Störungen als Beeinflussung der Atemrhythmusgeneration sowie als Ausdruck einer Disinhibition der Atmung deuten. Die im Falle einer Ponsläsion gesehene Schnappatmung kann, *St. John* [17] folgend, als Wegfall entsprechender Hemmfunktionen verstanden werden. Eine Fortführung dieser Untersuchungen an einem größeren Patientengut konnte diese Ergebnisse weiter erhärten [12]. Eine deutlich gesteigerte Fragmentation des Schlafes durch Bewegungen, aber auch eine Unterrepräsentation von Delta- und REM-Schlafanteilen kennzeichnet den schlafmedizinischen Befund. Der REM-Schlaf scheint insbesondere bei pontinen Insulten betroffen zu sein, in einem der Fälle fehlt er gänzlich. Diese Befunde bestätigen die vorliegenden Einzelfallberichte von Untersuchungen bei Hirnstammläsionen, wie sie von Clarenbach [3] zusammengefaßt wurden.

Encephalomyelitis disseminata. Hinsichtlich der Atmungsregulation fallen abgeflachte Atmungsantworten auf CO_2 auf, was als Folge des durch die Paresen gestörten peripheren Atmungsapparates erklärt werden kann. Dafür spricht

auch das stabile Verhalten der Atemgase im Schlaf. Beschreibungen peripherer und zentraler Atmungsregulationsstörungen finden sich mit dem Hinweis auf eine möglichst frühzeitige Intervention bereits in der Literatur [7]. Bei den ED-Patienten fällt ein vornehmlich durch Arousalreaktionen gestörter Schlaf auf. Schlafstörungen bei der ED sind insbesondere mit der Depressivität in Zusammenhang gebracht worden [5], aber auch nicht-depressive Patienten zeigten Unterschiede hinsichtlich Schlaffragmentation und Schlaffeffizienz. Eine Beziehung zwischen nachgewiesenen Läsionen und dem Ausmaß oder der Art der Störung konnte bislang ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

M. Parkinson. Inwieweit die beobachteten schlafbezogenen pharyngealen Obstruktionen im Zusammenhang zu der Grunderkrankung zu deuten sind oder entsprechend der hohen Inzidenz dieser Symptomatik bei älteren Patienten als Zweiterkrankung zu werten sind, ist umstritten. Die erheblich reduzierte, nicht schlafphasenbezogene Variationsbreite der Atmung ist entsprechend ähnlichen Ergebnissen für das Verhalten der Herzfrequenz als autonome Dysfunktion zu erklären [1]. Rosen und Mitarb. diskutieren unmittelbare Einflüsse des Dopamins auf die Regulation der Atmung [11]. Die bei den Parkinsonpatienten beobachtete Verminderung des Tief- und REM-Schlafanteiles ist bereits vielfach seit den frühen 70er Jahren dokumentiert [8]. Dies wurde schon in den ersten Berichten in unmittelbarem Zusammenhang mit den neurochemischen Krankheitsprozessen gesehen [2].

Zusammenfassend liefert die polysomnographische Untersuchung mit Beurteilung von Schlafverhalten und Atmungsregulation bei den untersuchten Patientengruppen ein breites Spektrum unterschiedlicher pathophysiologischer Veränderungen. Obwohl keiner der untersuchten Patienten anamnestic Hinweise auf eine Störung von Schlaf oder Atmung aufgewiesen hatte, wurden doch in jedem Fall Auffälligkeiten gesehen. Die Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom profitierten erheblich von der sich unmittelbar anschließenden nCPAP-Therapie. Neben den therapeutischen Aspekten einer Schlaf- oder Atmungsregulationsstörung im Rahmen der untersuchten Grunderkrankungen sind diese auch im Zusammenhang mit gutachterlichen Fragen relevant. Aktuelle Anhaltspunkte zur Beurteilung von Schlaf-Wach-Störungen sind der Arbeit von Mayer [9] zu entnehmen.

Literatur

1. Apps MC, Sheaff PC, Ingram DA, Kennard C, Empey DW: Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 1240-1245
2. Askenasy JJM: Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 167-170
3. Clarenbach P: Schlafstörungen im Rahmen neurologischer Erkrankungen. In: Berger M (Hrsg): *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1992, 329-358
4. Clarenbach P: Neurologie und Schlafmedizin. *Neurol Rehabil* 1997; 3 (1): 1-14
5. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D: Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 641-643
6. Dejours P, Labrousse Y, Raynaud J, Teillac A: Stimulus oxygène chémoreflexe de la ventilation à basse altitude (50 m) chez l'homme. I Au repos. *J Physiol (Paris)* 1957; 49: 115-120
7. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, et al.: Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain* 1992; 115: 479-494
8. Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scherf MB, Tan TL: Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 397-406
9. Mayer G: Gutachterliche Aspekte zur Beurteilung von Schlaf-Wach-Störungen. *Wien med Wschr* 1996; 146: 391-395
10. Rechtschaffen A, Kales A: A manual for standard terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, US Government, Printing Office, Washington/DC 1968
11. Rosen JM, Feinsilver SH, Friedman JH: Increased CO₂ responsiveness in Parkinson's disease evidence for a role of dopamine in respiratory control. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A297
12. Schäfer D, Bianchi O, Greulich W, Schläpke ME: Differenzierung von Schlaf- und Atmungsstörungen nach Hirnstammsulten. *Somnologie* 1997; 1: 151-159
13. Schäfer T, Schläpke ME: Zusammenspiel von Schlaf und Atmung: Untersuchungen zur Atmungsregulation im Schlaf. *Somnologie* 1997; 1: 21-26
14. Schläpke ME, Koepchen HP: A systems view of respiratory regulation. In: Greger R, Windhorst U (eds): *Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1996, 2097-2128
15. Schläpke ME, Schäfer T: Ontogenese von Schlaf und Atmung - Angriffspunkte pathophysiologischer Vorgänge? *Somnologie* 1997; 1: 10-20
16. Sleep Disorders Atlas Task Force: EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15: 174-184
17. St. John WM: Neurogenesis, control, and functional significance of gasping. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1305-1315
18. Williams RL, Karacan I, Hirsch C: *Electroencephalography (EEG) of human sleep: Clinical applications*. Wiley, New York, Chichester 1974

Korrespondenzadresse:

PD Dr. W. Greulich
Klinik für Neurologie, Universität Witten/Herdecke
Klinik Ambrock
Ambrocker Weg 60
58091 Hagen