

Neurophysiologische und klinische Untersuchungen beim Pickwick-Syndrom

WOLFGANG KUHLO

Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie Freiburg i. Br.
(Prof. R. JUNG)

Eingegangen am 20. März 1968

Neurophysiological and Clinical Studies of the Pickwick Syndrome

Summary. 1. Polygraphic investigations of night sleep (EEG, respiration, concentration of CO₂, Oxymetry, EMG of the intercostal and mouth muscles, snoring) were carried out on 14 hypersomnic patients with the Pickwick Syndrome (PWS). The results were compared with clinical findings.

2. The irreversible cardinal symptom of PWS is a pathological central depression of respiration in sleep (somnogene Hypoventilation) with periodic respiration and periodic arousal in the sleep EEG (CO₂ arousal mechanism).

3. The centrally caused periodic hypoventilation appears either as a simple apnea or as ineffective fast respiration. In apnea there appear no action potentials in the EMG of the intercostal muscles. During ineffective respiration the EMG shows shortened bursts of activity which often occur at rates up to 60/min. An abnormal atonia with collapse of the pharynx often prevents ventilation.

4. Periodic respiration appears in all sleep states A to D (after LOOMIS) and often in REM sleep. The E state of deep sleep is only rarely attained. The CO₂ arousal threshold increases with the depth of sleep and is greatest in the REM phases.

5. Muscle twitches which occur in the apnoic phase as well as in arousal are independent of the CO₂ content of the expired air. There is no EEG-accompaniment of the twitches.

6. Slow and even rapid eye movements are unusually frequent in all stages of sleep.

7. There is no strong correlation between extent of obesity and hypoventilation.

8. In extremely developed cases, the normal sleep patterns in the EEG change to characteristic pathological patterns of somnolence. In these late stages cerebral and spinal complications arise (epileptic seizures, spinal paralyses).

9. The PWS is interpreted as a primary central disturbance of regulation of brain stem functions such as vigilance, respiration, tone and metabolism.

10. The relationship of PWS to somnolence in congestive heart failure and to narcolepsy is discussed.

Key-Words: Pickwick Syndrome — Night Sleep — Central Hypoventilation — EEG in Sleep — Somnolence — EEG with Polygraphy.

Zusammenfassung. 1. Bei 14 Hypersomnie-Patienten mit Pickwick-Syndrom (PWS) wurden polygraphische Untersuchungen (EEG, Atmung, CO₂-Gehalt, relative Oxymetrie, EMG der intercostalen und Mundbodenmuskeln, Schnarchgeräusche) durchgeführt und mit den klinischen Befunden verglichen.

2. Das irreversible Achsensymptom des PWS ist eine pathologische zentrale *Atmungsdepression im Schlaf* (somnogene Hypoventilation) mit periodischer Atmung und periodischem arousal im Schlaf-EEG (CO_2 -arousal-Mechanismus).

3. Die zentral bedingte periodische Hypoventilation kann sowohl einfache Apnoe wie frequente Frustranatmung zeigen. In der Apnoe erscheinen keine Aktionspotentiale im EMG der Interkostalmuskeln. Während der Frustranatmung entstehen verkürzte Innervationsstöße (bursts), meistens als frequente Rhythmen (bis zu 60/min), die nur insuffiziente Atembewegungen hervorrufen. Eine pathologische *Atonie der Atemwege* mit Pharynxkollaps verhindert während der Frustranatmung oft jeden Ventilationseffekt.

4. Die periodische Atmung des PWS erscheint in allen Schlafstadien B bis D und inkonstant auch im REM-Stadium. Das E-Stadium des tiefsten Schlafes wird nur selten erreicht, das REM-Stadium erst in der 2. Hälfte der Nacht.

5. Die CO_2 -arousal-Schwelle erhöht sich mit zunehmender Schlaftiefe und ist im Traumstadium REM am höchsten.

6. Die Muskelzuckungen (twitches), kommen unabhängig vom CO_2 -Gehalt der Expirationsluft sowohl in der Apnoephase wie im arousal vor. Sie sind ohne Korrelat im EEG. Ungewöhnlich häufige, auch rasche Augenbewegungen treten in allen Schlafstadien auf.

7. Es besteht keine strenge Korrelation zwischen Adipositas (Körperübergewicht) und Hypoventilation.

8. Ein primär normales und nur durch stärkere periodische Apnoe gestörtes EEG-Schlafmuster kann in Spätfällen zu pathologischen Bewußtseinstrübungen mit gestörter Reaktivität und abnormem EEG-Muster führen.

9. In Spätfällen des PWS können *cerebrale und spinale Komplikationen* einsetzen (Krampfanfälle, spinale Querschnittssyndrome).

10. Das PWS wird als *primäre zentrale Regulationsstörung* der Hirnstammfunktionen, Vigilanz, Atmung, Tonus und Stoffwechsel interpretiert.

11. Die Beziehungen des PWS zur Somnolenz beim Cor pulmonale aus anderen Ursachen und zur Narkolepsie werden erörtert.

Schlüsselwörter: Pickwick-Syndrom — Nachtschlaf — Zentrale Hypoventilation — Schlaf-EEG — Somnolenz — EEG-Polygraphie.

Wegen seiner eigenartigen Kombination von Fettsucht, Schlafsucht, alveolärer Hypoventilation und Herzinsuffizienz hat das Pickwick-Syndrom (PWS), das seit der Veröffentlichung von BURWELL u. Mitarb. (1956) [10] unter diesem Namen rasch bekannt wurde, Internisten und Physiologen zunehmend interessiert. Von Neurologen wurde dieses Krankheitsbild früher mit der Narkolepsie verwechselt [25,35], in den letzten Jahren aber von mehreren Autoren [12,13,14,24] hiervon klar als Krankheitseinheit abgegrenzt.

Dennoch sind die Ursachen der Erkrankung ungeklärt, und in der Deutung der Pathogenese herrscht keine Einigkeit.

Für den Neurophysiologen ist insbesondere die Erklärung der Schlafsucht aus einer alveolären Hypoventilation mit einer CO_2 -Retention unbefriedigend, da seit den Untersuchungen von BONVALLET u. Mitarb. [5] bekannt ist, daß CO_2 einen aktivierenden Effekt über das aufsteigende retikuläre System hat. Eine CO_2 -Retention sollte daher

eher das Gegenteil von Schlaf bewirken, solange es nicht zu einer CO_2 -Narkose kommt. Es war aber bisher nicht klar, ob es sich beim PWS um einen physiologischen Schlaf oder um pathologische Bewußtseinsstörungen handelt. Die Beobachtungen reichen von Schläfrigkeit über Somnolenz bis zum tödlichen Koma. EEG-Untersuchungen zu dieser Frage sind noch unzureichend.

Obwohl der Gedanke an einen zentralnervösen Faktor im Krankheitsgeschehen immer wieder auftauchte, fanden die Bewußtseinsstörungen wenig Beachtung und wurden als sekundäre Erscheinungen am Rande behandelt.

Nachdem DRACHMAN u. Mitarb. [12] mit Registrierung von EEG und Atemgrößen auf die Gleichzeitigkeit der Bewußtseinschwankungen und der periodischen Atmung aufmerksam gemacht hatten, haben wir 1965 das PWS als eine Karikatur der physiologischen Atemdepression im Schlaf bezeichnet [24]. Die Hypoventilation ist primär eng an den Schlafmechanismus gekoppelt, und die Hypersomnie ist nicht Folge einer primären CO_2 -Retention, jedenfalls nicht im Beginn der Erkrankung. Inzwischen habe ich den Mechanismus der zentralen Atemdepression beim PWS durch Registrierung des EMG der *intercostalen Atemmuskulatur* und der *Muskulatur des Mundbodens* weiter untersucht. Abweichend von den Autoren, die eine Adipositas als primäre Ursache der alveolären Hypoventilation ansehen, zeigen unsere Ergebnisse, daß es sich um eine *primär zentrale mit der Hypersomnie gekoppelte Ventilationsstörung* handelt, und daß die Fettleibigkeit nur ein zusätzlicher Faktor ist, der sich erst zusammen mit der zentralen Atemdepression verhängnisvoll auswirken kann.

Ferner sollen die Ergebnisse systematischer *polygraphischer Nachtschlafregistrierungen* mitgeteilt werden, die zur Klärung der Beziehungen von Schlaf- und Atemfunktionen und der Art der Bewußtseinsstörungen beim PWS beitragen. Schließlich ergeben Verlaufsuntersuchungen Hinweise auf die Pathogenese des Syndroms und führen zur Unterscheidung von *Früh- und Spätformen*.

Krankengut und Untersuchungsmethoden

Die Untersuchungen wurden an 14 männlichen Patienten¹ 1962–1967 durchgeführt und deren Krankheitsverlauf bis zu 5 Jahren beobachtet.

Die polygraphischen Untersuchungen wurden mit 8–10kanäligen Schwarzer EEG-Geräten aufgezeichnet. Es wurden folgende Vorgänge fortlaufend registriert: Das EEG, die Augenbewegungen, die Atembewegungen des Thorax, das EMG der Kinn- und Mundbodenregion, sowie der Intercostalmuskeln und einzelner Muskelgruppen der Extremitäten, das EKG, CO_2 in der Ausatemungsluft, die relative O_2 -Sättigung und die Schnarchgeräusche. Es wurden insgesamt 44 polygraphische Registrierungen durchgeführt, davon 24 über mindestens 5 Std während der Nacht.

¹ Drei Fälle wurden bereits kasuistisch mitgeteilt [24].

Das EMG der Atemmuskulatur wurde im 7. oder 8. Intercostalraum der rechten Thoraxseite mit einer monopolaren Nadel, die unter akustischer Kontrolle platziert wurde (FINK u. Mitarb., 1960 [15]), gegen eine Hautelektrode abgeleitet. Mit dieser Methode erfaßt man vorwiegend die inspiratorische Atemmuskulatur und auch Zwerchfellpotentiale.

Der CO_2 -Gehalt wurde aus der im Nebenstromverfahren aus der Nasenöffnung angesaugten Ausatemungsluft mit dem URAS (Hartmann & Braun) kontinuierlich registriert. Das Endplateau der CO_2 -Kurve, d. h. der CO_2 -Gehalt am Ende der Expiration ist unter bestimmten Voraussetzungen annähernd identisch dem alveolären CO_2 -Gehalt [8]. Der alveoläre CO_2 -Gehalt gemessen in Vol.-% wurde nach der üblichen Formel $P_A\text{CO}_2 = \text{CO}_2 \text{ Vol.}\% \times (P \text{ bar} - 47)$ umgerechnet in mm Hg Partialdruck ($P_A\text{CO}_2$).

Die relative O_2 -Sättigung wurde mit dem Oxymeter der Fa. Hellige² am Ohr-läppchen fortlaufend gemessen.

Ergebnisse

1. Zur Klinik

Die klinischen Symptome des PWS sind oft beschrieben worden, so daß auf eine Wiederholung verzichtet wird. Folgende Befunde sollen jedoch besonders vermerkt werden: Bei keinem der 14 Patienten wurden Dissoziationsphänomene des Schlafes wie bei der Narkolepsie beobachtet. Es fehlen affektiver Tonusverlust (Kataplexie), Wachanfälle (sleep paralysis) und frühe REM-Stadien im Beginn der Nacht mit traumhaften Halluzinationen. In fortgeschrittenen Fällen können die Patienten im Stehen oder Gehen einschlafen, dabei an Gegenständen anstoßen oder hinstürzen. Der Schlaf überfällt die Patienten meist überraschend und kündigt sich nicht wie bei Narkolepsie-Patienten durch einen imperativen Schlafzwang an. Die Gefährdung am KFZ-Steuer ist daher besonders hoch. Drei unserer Patienten waren zum Teil wiederholt in Verkehrsunfälle verwickelt, die durch Einschlafen am Steuer entstanden. In Spätfällen fand sich fünfmal ein leichter beidseitiger Exophthalmus.

2. Die Hypersomnie und der Nachtschlaf

Das EEG-Muster der Schlafanfälle am Tage und der Registrierungen des Nachtschlafes zeigen, daß es sich — abgesehen von der pathologisch gesteigerten Schlafneigung — um einen physiologischen Schlaf handelt. Im Beginn der Erkrankung sind die Schlafstadien A bis E und die REM-Phasen im EEG unterscheidbar. Die Zeichen der corticalen Reaktivität (Humps und K-Komplexe) sind normal auslösbar. Verhaltensmäßig sind die Patienten stets erweckbar.

Erst in Spätstadien mit einer sekundären Encephalopathie (siehe unten) kann das Schlaf-EEG-Muster atypisch und die corticale Re-

² Wir danken der Fa. Hellige, Freiburg i. Br., für die leihweise Überlassung eines Gerätes.

aktivität im EEG gestört sein (siehe Abb.5). Im Wachen ist der Alpha-rhythmus dann meist verlangsamt.

Frühe, im Beginn der Nacht auftretende REM-Phasen wurden bei insgesamt 24 Nachtschlafregistrierungen nicht beobachtet. Die ersten REM-Phasen erscheinen meist sogar relativ spät in der 2. Hälfte der Nacht. Stadium E konnte nur selten für kurze Zeit registriert werden.

3. *Das EMG der Interkostalmuskeln und die periodische Atmung*

Es gibt zwei Formen der periodischen Atmung. Erstens eine einfache Apnoe, wobei das EMG der Interkostalmuskeln völlig schweigt, oder zweitens die sogenannte Frustranatmung (siehe Abb.1 und 2). Hier kommt es zu einer Verkürzung der Inspirationsphase mit einer Lichtung der Interferenz im EMG-Muster. Oft besteht gleichzeitig eine Atonie der Mundbodenmuskulatur, der eine Atonie mit Kollaps des Pharynx entspricht. Diese kann durch die polygraphische Registrierung nur indirekt erfaßt werden, ergibt sich aber auch aus der klinischen Beobachtung und wurde röntgenologisch im Schlaf kontrolliert³. Die schwachen Thoraxbewegungen reichen nicht aus, den Kollaps der Atemwege zu überwinden und eine Ventilation herbeizuführen. Es kommt zu frustranen (ineffektiven) Inspirationsbewegungen, die eine ungewöhnlich rasche Frequenz (bis zu 60/min) erreichen können (siehe Abb.3). Während der Frustranatmung entsteht manchmal eine kontinuierliche Zunahme des Thoraxumfanges, wie dies von Erstickungsversuchen bei Katzen bekannt ist [20,23]. Selbst wenn die Atonie der Atemwege nicht sehr stark ausgeprägt ist, führen die kurzen zentralen Atemimpulse nur einen unzureichenden Ventilationseffekt herbei, so daß Cyanose und Hyperkapnie zunehmen. In anderen Fällen überdauert der Pharynxkollaps die zentrale Atemdepression. Die Inspirationsimpulse im EEG verstärken sich dann bis zur oft explosionsartigen Öffnung der Pharynxverlegung. In 12 Fällen fand sich eine periodische Atmung in der Ermüdung und in *allen* Schlafstadien B—D, inkonstant auch im REM-Stadium.

4. *Die zeitlichen Beziehungen zwischen EEG, EKG und EMG-Muster*

Die Abb.4 und 6 zeigen klar, daß eine strenge zeitliche Bindung zwischen EEG, EKG und EMG-Muster besteht. Die Verminderung oder Unterbrechung des zentralen Atemantriebes tritt synchron mit dem Einsetzen der Schlafmuster oder der Schlafvertiefung auf, gleichzeitig besteht eine relative Bradykardie. Die Reaktivierung der Atmung und des Muskeltonus der Mundboden-Kinnregion fällt immer mit einer arousal-Reaktion im EEG (K-Komplexe und Desynchronisierung) und mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz zusammen.

³ Wir danken Herrn Doz. Dr. WEISSELEDER von der Mediz. Univ.-Klinik Freiburg i. Br. für die Durchführung der Röntgenkinematographie.

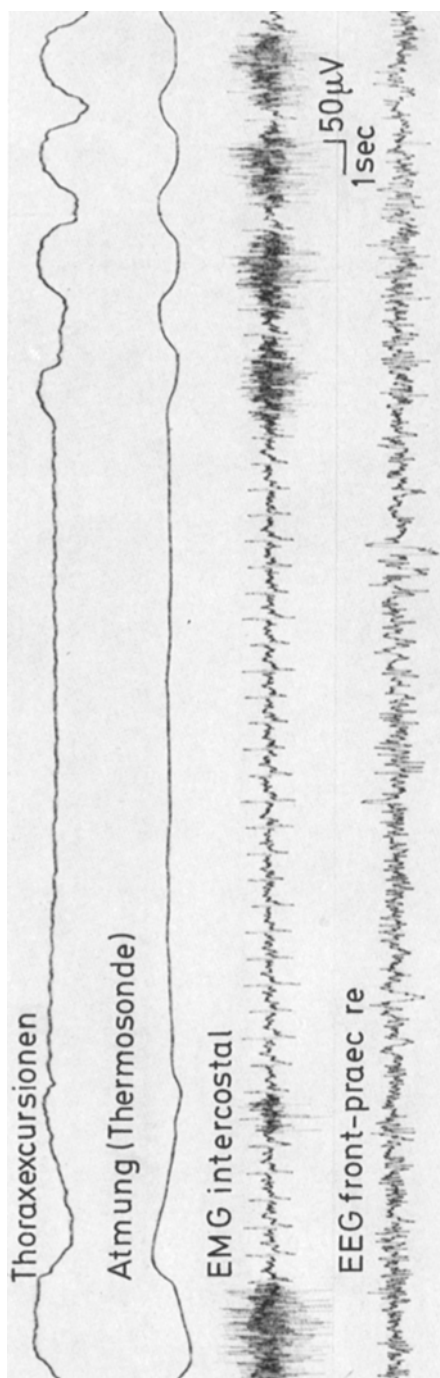


Abb. 1. *Apnoe im Einschlafstadium B* von 20 sec Dauer. Fehlende Aktionspotentiale im EMG der Intercostalmuskeln, sichtbar bleibt nur die EKG-Einstreuung. (Fall 3: EEG-Nr. 2763/65)

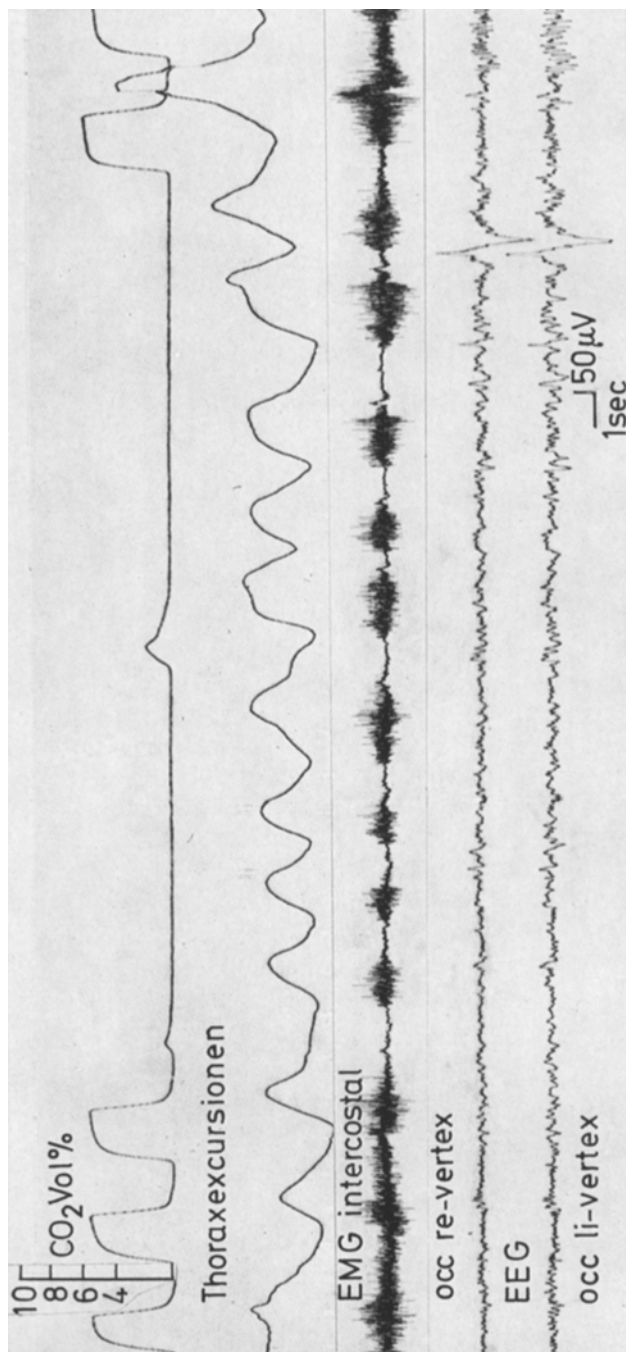


Abb. 2. *Frustratmung im beginnenden C-Stadium.* Im EMG der Interkostalmuskeln verkürzte und gelichtete Inspirationsbursts, die zwar Thoraxexcursionen hervorrufen, aber keine Ventilation, was am Ausfall der CO₂-Registrierung für 26 sec ersichtlich ist. Am Ende der apnoischen Phase ein K-Komplex, Desynchronisierung und Alphawellen im EEG als Zeichen eines arousals. Gleichzeitig Reaktivierung einer effektiven Atmung. (Fall 7: EEG-Nr. 1914/66)

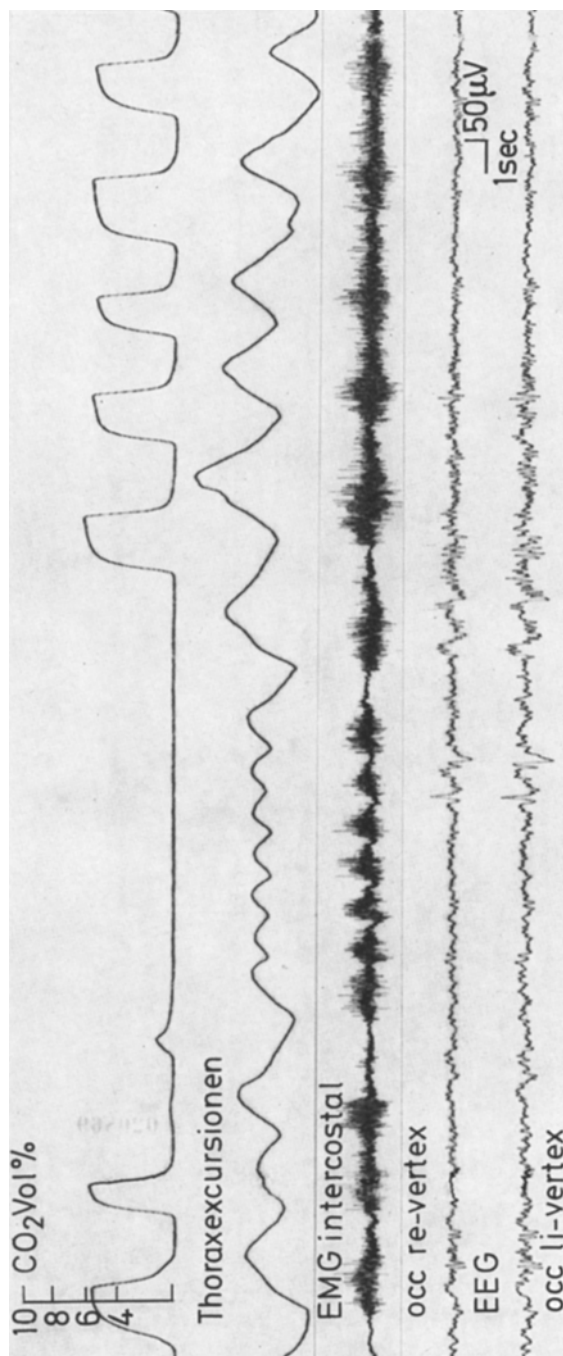


Abb. 3. *Frustration im frühen C-Stadium. Hochfrequente verkürzte Inspirationsbursts (60/min) im EMG der Intercostal-muskeln.*
 Weitere Erklärung siehe Legende zu Abb. 2. (Fall 7: EEG-Nr. 1914/66)

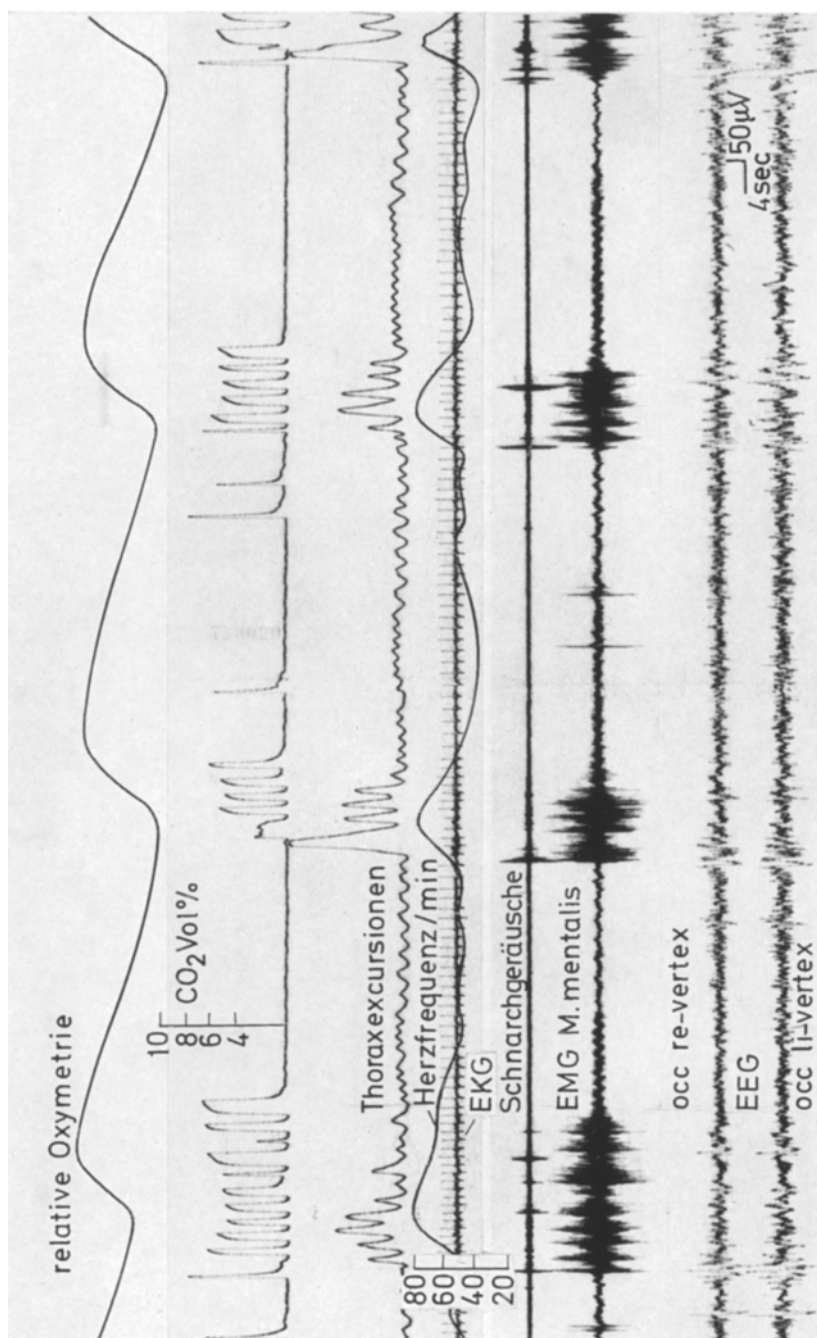


Abb. 4. *Periodische Atmung im C- bis D-Stadium. Registrierung mit langsamer Papiergeschwindigkeit. Synchrone Periodizität von arousal im EEG (K-Komplexe), Retonisierung des M. mentalis im EMG, Anstieg der Herzfrequenz und Reaktivierung der Atmung unter Schnarchlauten. Während der apnoischen Phase flache, rasche frustrierte Thoraxexcursionen mit ineffektiver Ventilation (stetiges langsames Absinken der relativen O₂-Sättigung). Anstieg des CO₂ nach einer Apnoe auf 8 Vol.-% und rasche Zunahme der O₂-Sättigung. Relative Tachykardie in der arousal-Phase, relative Bradykardie während der Apnoe. (Fall 7; EEG-Nr. 1914/66)*

5. Die CO_2 -arousal-Schwelle und die Dauer der Apnoe und der Atemperioden in den Schlafstadien B bis D und im REM-Schlaf

Die maximalen P_{ACO_2} -Werte am Ende einer Apnoe nach einem arousal nehmen mit der Schlaftiefe zu und sind im REM-Stadium am höchsten. C- und D-Stadium unterscheiden sich nicht wesentlich (siehe Tab.1).

Tabelle 1. Maximaler alveolärer CO_2 -Partialdruck (P_{ACO_2} in mm Hg) im Wachen (A), in den Schlafstadien B–D und im REM-Stadium. Die Werte entsprechen der CO_2 -arousal-Schwelle. Zunahme mit der Schlaftiefe B bis D, höchste Werte im REM-Stadium. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Fall Nr.	Schlafstadien				
	A	B	C	D	REM
3	41,2		48,1	49,5	55,0
4	38,3	42,3	45,5	45,0	46,5
6	42,9	48,5	51,9	51,9	56,1
7	38,4	43,4	51,0	58,1	58,7
8	32,2			46,5	
9	43,1		58,6		
10	45,1	47,2	48,8	52,3	54,4
11	38,8	44,5	50,0		54,0
12	42,9	51,2	56,9		
13	41,5	48,2	53,6	53,6	
14	51,2		58,2	62,0	63,0
Durchschnitt (mm Hg)	41,4	46,5	52,3	52,3	55,4

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Periodendauer der periodischen Atmung in den einzelnen Schlafstadien wurden jeweils 15 fortlaufende Perioden ausgemessen. Es wurden hierzu Strecken ausgewählt, in denen das jeweilige Schlafstadium typisch ausgeprägt und einigermaßen stabil war. Die einzelne Periode besteht aus Atemphase und Apnoephase. Der zeitliche Abstand von der tiefsten Inspiration während einer Atemphase bis zur nächsten gilt als eine Periode.

Tab.2 zeigt die Werte von 12 Patienten (2 Patienten hatten nur im B- und oberflächlichen C-Stadium eine periodische Atmung und wurden nicht mitaufgeführt). Danach nimmt die durchschnittliche Periodendauer mit der Schlaftiefe zu. Die längsten Perioden mit über 70 sec kommen in REM-Phasen vor. Die Atmung im REM-Stadium zeigt aber große Schwankungen der Periodendauer und der P_{ACO_2} -Werte. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Schlafstadien, insbesondere die Werte der REM-Stadien gegenüber den anderen Schlafstadien sind statistisch hoch signifikant nach dem Friedemann-Test (χ^2 für $P_{\text{ACO}_2} = 12,2$; $p = < 0,0055$).

Tabelle 2. Minimale, maximale und durchschnittliche Dauer der Apnoe-Perioden (sec) in den Schlafstadien C, D und im REM-Stadium. Die Zunahme im REM-Stadium ist statistisch signifikant. (Zur Technik der Messungen siehe Seite 179)

Fall Nr.	Schlafstadien		
	C	D	REM
3	30—48 39	35—60 47	42—80 59
4	18—56 37	32—72 47	58—72 64
5		60—80 63	
6	10—43 27	21—40 34	22—62 36
7	18—50 31	41—65 51	35—76 53
8	15—60 41		
9	18—25 23		
10	13—64 22	15—70 36	16—28 23
11	20—44 32		
12	20—36 25		
13	20—34 31	20—32 27	
14	28—46 36	30—42 36	30—57 46 sec

6. Beziehungen zwischen Übergewicht und Hypoventilation im Wachen und Schlaf

Wie Tab.3 zeigt, gibt es keine strengen Beziehungen zwischen Übergewicht und Hypoventilation aber eine allgemeine Tendenz zur Zunahme der Hypoventilation mit steigendem Gewicht. Nur die Fälle 6, 9, 10, 12 und 14 hatten bereits im Wachzustand erhöhte $P_A\text{CO}_2$ -Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung. Fall 7 hatte nur vorübergehend im Wachen einen pathologisch erhöhten PCO_2 im arteriellen Blut, als er im de-kompensierten Zustand in einer auswärtigen Klinik daraufhin untersucht wurde.

Tabelle 3. Beziehungen zwischen Übergewicht und maximalem alveolären CO_2 -Partialdruck (P_{ACO_2} mm Hg) im Wachen (A), in den Schlafstadien B, C, D und REM. Die Fälle 7 und 10 wurden je zweimal mit verschiedenem Gewicht zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Es besteht keine strenge Beziehung zwischen Übergewicht und alveolärer Hypoventilation, aber eine Tendenz zur Zunahme der Hypoventilation mit steigendem Übergewicht

Fall Nr.	Über- gewicht ^a %	Schlafstadien				REM
		A	B	C	D	
2	11	37,9	44,8	44,8		
12	19	42,9	51,2	56,9		
7	20	38,7	45,0	48,5	57,9	
4	23	38,3	42,3	45,5	45	46,5
3	25	41,2		48,1	49,5	55,0
7	28	37,1	40,6	44,0		
8	31	32,2			46,5	
10	36	45,1	47,2	48,8	52,3	54,4
14	36	51,2		58,2	62,0	63,0
10	38	49,7		58,3	56,9	
13	47	41,5	48,2	53,6	53,6	
11	48	38,8	44,5	50,0		54,0
9	50	43,1		58,6		
6	58	42,9	48,5	51,9	51,9	56,1

^a Bezug auf das Sollgewicht nach Veröffentlichungen des Life Institut of New York City (zitiert nach Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 1953).

7. Klinische und polygraphische Befunde bei Spätfällen mit Cor pulmonale und Herzinsuffizienz

Zum Vollbild des PWS gehört ein Cor pulmonale eventuell mit den Zeichen der Rechtsinsuffizienz. In dieses Stadium gerieten vorübergehend acht unserer Patienten. Einer von ihnen erlitt einen einmaligen cerebralen Krampfanfall auf dem Höhepunkt der kardialen Dekompensation (vgl. auch LUTHER [28a]). Im Wach-EEG fand sich ein einseitiger temporaler Herdbefund mit Krampfspitzen. Ein weiterer Patient erkrankte mit einem passageren spinalen Querschnittssyndrom des unteren Brustmarks, das sich mit der Rekompensation des Herzens nach Gewichtsreduzierung voll zurückbildete. Fälle mit Rechtsinsuffizienz zeigten einen verlangsamten Alpharhythmus von 7—9/sec im Wachen. Diese Patienten fallen durch eine erschwerte Erweckbarkeit im Schlaf, ständige Dösigkeit und allgemeine psychische Verlangsamung auf. Das EEG-Muster der Schlafzustände war in diesen Fällen atypisch und die Reaktivität gestört (siehe Abb.5).

Die zeitlichen Beziehungen zwischen periodischer Atmung und EEG-Muster sind dann unschärfer, insbesondere fehlt oft eine klare Beziehung

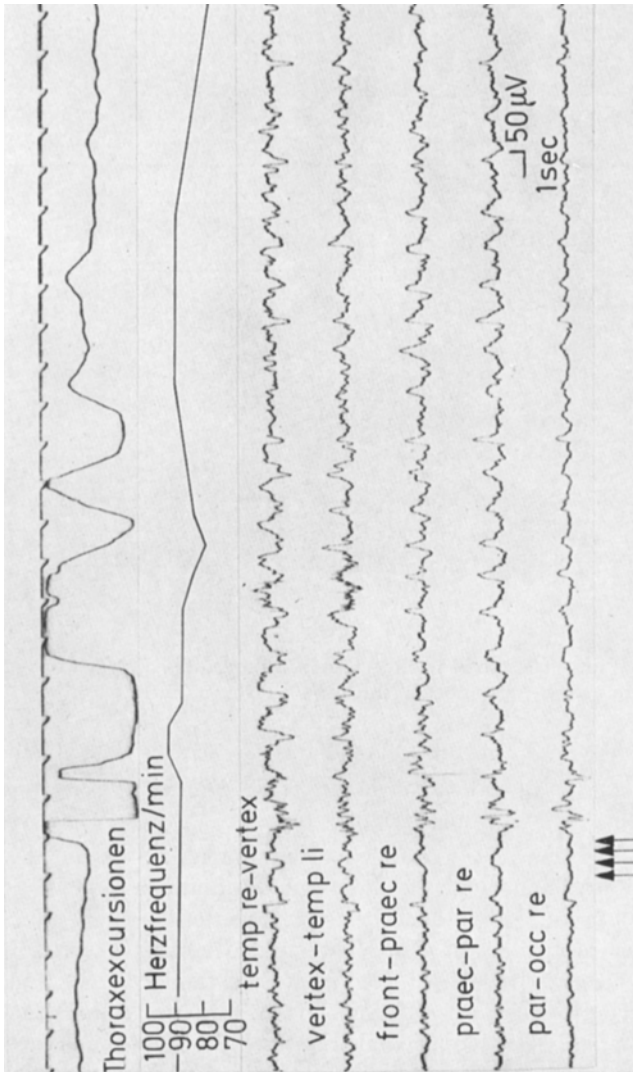


Abb. 5. Atypisches Schlaf-EEG bei einem Patienten mit sekundärer Encephalopathie. Atypische corticale Antworten auf akustische Reize (↑↑↑) mit vorübergehender Reaktivierung der Atmung. (Fall 10; EEG-Nr. 58/67)

der Atemaktivierung zu einem arousal im EEG. Die Herzfrequenz ist in der Decrescendophase der Atmung erhöht, also umgekehrt wie bei den übrigen Fällen.

8. Die Muskelzuckungen (twitches) und Augenbewegungen

Die beim PWS im Schlaf sich häufenden Muskelzuckungen, die unter Umständen mit Bewegungseffekten einzelner Glieder einhergehen,

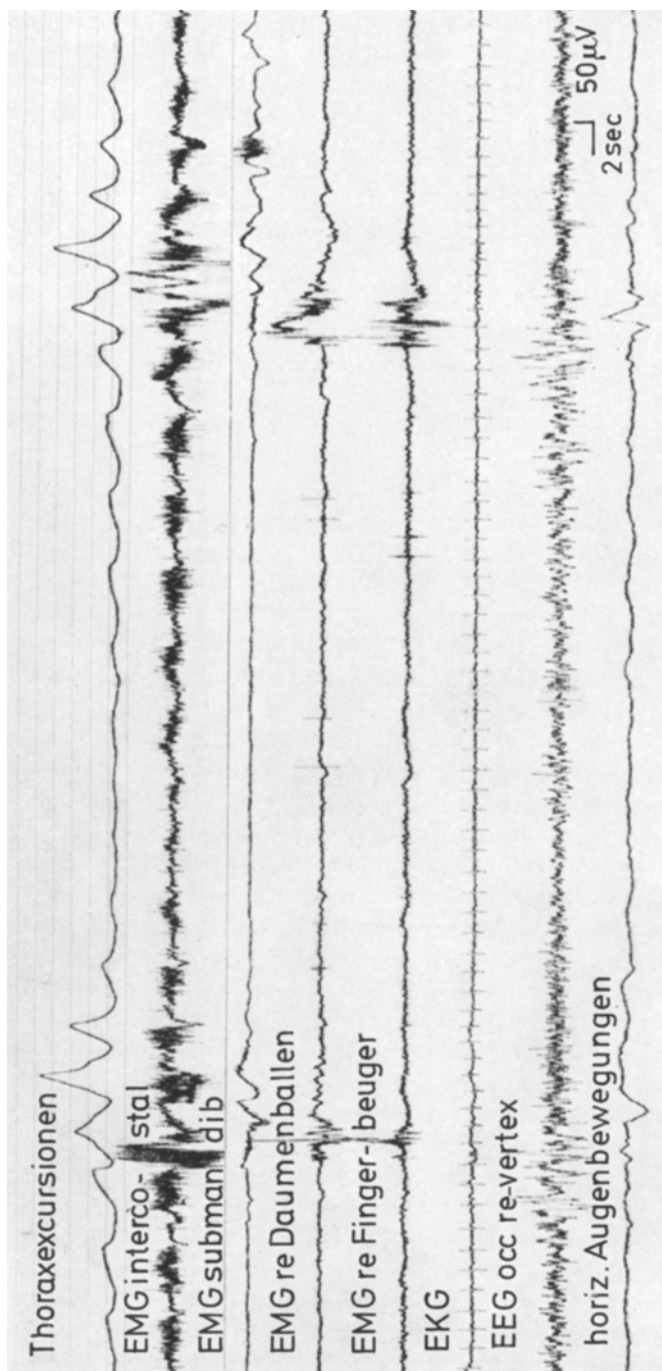


Abb. 6. *Muskelzuckungen am rechten Thorax und rechten Fingerbeuger im D-Stadium. Die Zuckungen (twitches) sind asynchron und ohne Korrelat im EEG. In der Apnoephase keine Bewegungseffekte, in der arousal-Phase (beachte K-Komplexe im EEG, Reaktivierung der Atmung) kräftigere twitches mit Bewegungsartefakten. (Fall 4: EEG-Nr. 3273/66)*

sind wiederholt beschrieben worden. Sie treten in unseren Registrierungen unabhängig vom CO_2 -Gehalt der Expirationsluft sowohl während der Apnoephase als auch in der Atemphase auf. Sie sind asynchron und ohne Korrelat im EEG (siehe Abb.6). Auffällig sind beim PWS häufige, zum Teil auch rasche Augenbewegungen in allen Schlafstadien, nicht nur in REM-Phasen.

Besprechung der Ergebnisse

Das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen ist der Nachweis, daß die *Hypoventilation des PWS zentralen Ursprungs* ist. Das EMG-Muster der Interkostalmuskeln zeigt, daß in der Schlaf-Apnoe der zentrale Atemantrieb erheblich vermindert ist. Entweder fehlen die Muskelaktionspotentiale im EMG der Interkostalmuskeln völlig, oder die Inspirationsbursts sind verkürzt mit gelichteter Interferenz und oft beschleunigt. Wenn man der verbreiteten Auffassung folgt, daß die alveoläre Hypoventilation eine Folge der flachen Atmung bei Erhöhung des peripheren Atemwiderstandes durch Adipositas sei, so sollte man erwarten, daß eine zentrale Kompensation die peripheren Atemwiderstände zu überwinden sucht. Diese „Atemmehrarbeit“, die man zur Erklärung des PWS herangezogen hat [33], wird im Schlaf de facto nicht geleistet. Es ist klar, daß sich bei einem insuffizienten zentralen Atemantrieb eine Adipositas mit Erhöhung des peripheren Atemwiderstandes verhängnisvoll auswirkt.

Hypoventilation und Muskelatonie von Mund und Pharynx. Die zentrale Regulationsstörung der Atmung beim PWS ist nicht auf die Atemmuskulatur im engeren Sinn beschränkt. Sie betrifft auch *sekundäre Atemmechanismen*, welche die Atemwege freihalten. Schon die klinische und röntgenologische Beobachtung ergibt, daß im Schlaf beim PWS die geringen Thoraxexkursionen auch deswegen ineffektiv bleiben, weil durch eine pathologische Muskelerschlaffung die Atemwege im Pharynx verlegt sind. Im EMG zeigt sich dies durch eine begleitende *Atonie der Mundboden-Muskulatur* (Abb.4 und 6). Durch diese Atonie wird ein Luftaustausch verhindert, auch wenn gegen Ende einer Apnoephase das EMG der Interkostalmuskeln eine zunehmende zentrale Atemstimulation anzeigt. SCHWARTZ bestätigte inzwischen röntgenkinematographisch, daß bei den frustranen Inspirationsversuchen ein *Kollaps des Pharynx* und ein zunehmender paradoxer Zwerchfellhochstand entsteht.

Die Hypoventilation ist mit dem Schlafmechanismus verbunden. Wir sprechen daher von einer *somnogenen Hypoventilation*. Im Wachzustand wird die Atmung durch sensorische oder psychische arousal-Mechanismen aktiviert. Daher können bei Aufregungen oder Schmerz, z. B. bei einer arteriellen Punktion zur Bestimmung der O_2 -Sättigung, die Blutgasanalysen völlig normale Werte erreichen. Ausnahmen sind

nur sekundäre Komplikationen durch ein Cor pulmonale. Die Normalisierung pathologischer Blutgaswerte unter körperlicher oder allein geistiger Anstrengung (Aufmerksamkeit) fielen schon KRETSCHY u. Mitarb. [27] auf. Dies zeigt die Problematik von Bestimmungen der Blutgaswerte ohne EEG-Kontrolle.

Periodische PWS-Atmung und Cheyne-Stokes-Atmung. Die Periodik der Apnoe und Ventilationsaktivierung beider Atmungstypen ist offenbar in ihrem primären Anlaß verschieden: PWS-Atmung zeigt zunächst Hypoventilation mit reaktiver kurzer Ventilationsaktivierung. Cheyne-Stokes-Atmung beginnt meist mit Hyperventilation, nach der eine sekundäre Apnoe einsetzt.

Der Regulationsmechanismus der periodischen Atmung

des PWS im Schlaf ist also eine Umkehrung des Cheyne-Stokes-Mechanismus. Cheyne-Stokes-Atmung ist meist eine *Hyperventilations-atmung* bei cerebraler Mangel durchblutung oder doppelseitigen cerebralen Läsionen und primär pathologischem EEG [7, 21, 34]. Die periodische Atmung des PWS entsteht dagegen primär als *Hypoventilationsatmung*, die in der pathologisch gesteigerten Atemdepression im Schlaf ihren Ursprung hat.

Die Reaktivierung der Atmung nach einer Apnoephase erfolgt immer zusammen mit einem allgemeinen zentralnervösen arousal und nicht allein durch eine auf die medullären Atemzentren beschränkte chemische Aktivierung durch CO_2 . Die danach wieder einsetzende Apnoe ist nicht Folge einer posthyperventilatorischen Hyperpnoe wie beim Cheyne-Stokes, sondern der erneuten Schlafvertiefung. Abb. 7 gibt ein Schema der periodischen Atmung mit CO_2 -bedingtem periodischem arousal (CO_2 -arousal-Mechanismus).

Die Bindung der Reaktivierung der Atmung an ein zentralnervöses arousal führt zu dem oft explosionsartigen Wiedereinsetzen der Atmung mit lautem Schnarchen. Wenn die Retonisierung der Atemwegsmuskulatur im arousal einsetzt, genügt sie noch nicht, um das Schnarchflattern des Gaumensegels zu verhindern. Der Anstieg der Herzfrequenz und die Zunahme der EMG-Potentiale der Interkostalmuskeln am Ende einer Apnoe (siehe Abb. 4 und 6) weisen darauf hin, daß schon *vor* dem EEG-arousal eine Aktivierung der autonomen Regulationen einsetzt, die aber nicht für eine effektive Atmung ausreicht. Im oberflächlichen Schlafstadium B kann die Atmung unregelmäßig sein, allein durch die spontanen Vigilanzschwankungen ohne CO_2 -bedingtes arousal.

Die physiologische Grundlage des *CO_2 -arousal-Mechanismus* ist die von BONVALLET u. Mitarb. [5] tierexperimentell nachgewiesene CO_2 -Empfindlichkeit des aufsteigenden aktivierenden retikulären Systems des Hirnstammes, das wie die Atemzentren durch CO_2 aktiviert werden kann.

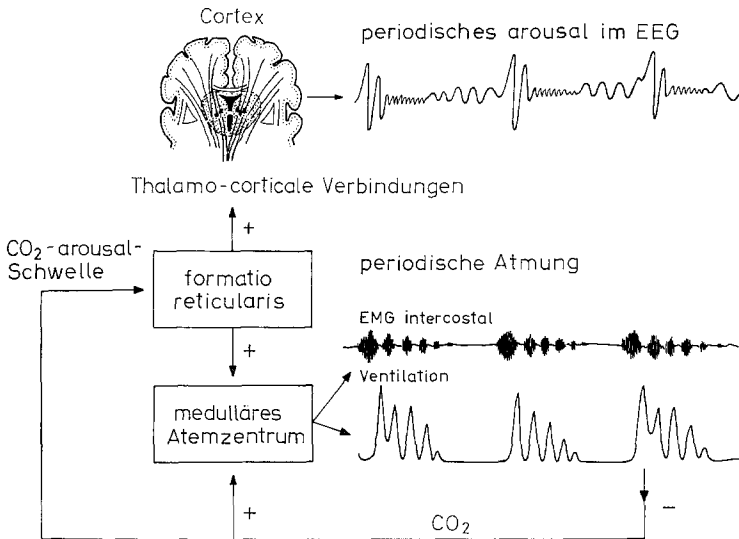


Abb. 7. Schema der periodischen Atmung beim Pickwick-Syndrom. Der „CO₂-arousal-Mechanismus“: Die Atmung wird als abhängig von chemischen Faktoren (CO₂) und „supramedullären“ neuronalen Faktoren (Vigilanz, Schlaf, absteigende Aktivierung) dargestellt. Wenn der durch die Formatio reticularis vermittelte neuronale Tonus im Schlaf absinkt, resultiert eine Apnoe. Die Reaktivierung der Atmung erfolgt erst nach Überschreiten der „CO₂-arousal-Schwelle“ bei ansteigendem CO₂-Partialdruck zusammen mit einem allgemeinen neuronalen arousal

Die Dauer der apnoischen Phasen ist von der CO₂-arousal-Schwelle abhängig. Diese nimmt nach unseren Befunden mit der Schlaftiefe zu, was schon BÜLOW [8] in CO₂-Rückatmungstests unter EEG-Kontrolle bei Gesunden gefunden hatte und auch Befunde von SCHWARTZ u. Mitarb. [31] bestätigen. Bei 10 von 13 getesteten PWS-Patienten lag die CO₂-Weckschwelle höher als bei den gesunden Versuchspersonen BÜLOWs. Für das Traumstadium REM liegen bei Gesunden noch keine Untersuchungen zur CO₂-Weckschwelle vor. Die Atmung im REM-Stadium war bei PWS-Patienten nicht immer periodisch, sondern oft unregelmäßig flach und frequent. Während periodischer Atmung im REM-Stadium haben wir aber die höchsten P_ACO₂-Werte überhaupt gemessen. Danach scheint entsprechend der tierexperimentell hohen Weckschwelle für elektrische Reize in der Formatio reticularis [1a] auch die CO₂-Weckschwelle im REM-Stadium hoch zu liegen. Abweichend von unseren früher mitgeteilten Ergebnissen [24] haben wir wie andere Autoren [31] inzwischen wiederholt eine periodische Atmung auch in REM-Phasen bei 12 Patienten registrieren können.

Der cyclische Ablauf der Schlafstadien B bis E und der Traum-REM-Phasen ist im Prinzip beim PWS erhalten. Durch das erzwungene peri-

odische CO₂-arousal ist der Schlaf jedoch sehr instabil, die tieferen Schlafstadien D und E und wahrscheinlich auch die REM-Phasen sind vermindert. Stabiler Schlaf und stabile Atmung bedingen sich gegenseitig, worauf schon BÜLOW [8] hingewiesen hat. Eine prozentuale Berechnung der Verteilung der Schlafstadien bei PWS ist wegen der periodischen CO₂-Weckeffekte unter den gegebenen Versuchsbedingungen schwierig und fehlerhaft. Die Deutung der Hypersomnie und Eßsucht bei Pickwick-Patienten als Folge der Verminderung des Tiefschlafes und der Traumphasen, wie SCHWARTZ [31a] versucht, erscheint uns aber zu hypothetisch.

Frühfälle, Spätfälle und Sekundärkomplikationen des PWS

Die Mißverständnisse in der Deutung des PWS sind dadurch entstanden, daß man zunächst die extremen Krankheitsbilder der Spätfälle mit sekundärem kardio-pulmonalem Insuffizienzsyndrom untersucht hat. So wurden die Spätfälle nicht von Frühfällen und physiologischer Schlaf nicht von Somnolenz unterschieden. KRETSCHY u. Mitarb. [26,27] haben als erste darauf aufmerksam gemacht, daß das PWS eine Entwicklung zeigt, an deren Ende erst die pulmonale und kardiale Insuffizienz steht. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die bisher zu wenig beachtete *nächtliche Dauerhypoxie und -hyperkapnie* ein pathogener Mechanismus ist, der zur Entwicklung der cerebralen und kardio-pulmonalen Komplikationen führt. GILLAM u. Mitarb. [18] haben bei einem Patienten mit PWS im Schlaf den Druck der A. pulmonalis durch Herzkatheter gemessen. Sie fanden im Schlaf bei einer arteriellen O₂-Sättigung von 76% einen Druck von 80/30 mm Hg, nach dem Aufwachen unter gleichzeitigem Anstieg der O₂-Sättigung eine Normalisierung mit Druckwerten von 24/8 mm Hg. Es ist durchaus vorstellbar, daß diese chronische Druckerhöhung in der A. pulmonalis im Schlaf, die nach Untersuchungen von LILJESTRAND [28] auf der Hyperkapnie beruht, zur *Entwicklung des Cor pulmonale beim PWS beiträgt*.

Die Entwicklung eines Cor pulmonale, einer Polycythämie und schließlich einer Rechtsinsuffizienz, die wir bei acht eigenen Fällen in mehr oder weniger schwerem Ausmaß beobachten konnten, führt zu *sekundären cerebralen* (und spinalen) Komplikationen (sekundäre Encephalopathie), die den ursprünglichen Mechanismus des PWS entstellen. Einmalige Krampfanfälle bei einem Patienten mit PWS wurden auch von LUTHER berichtet [28a].

Zur Pathogenese der *Encephalopathien* bei Hyperkapnie mit Rechtsinsuffizienz wurde vor allem von BODECHTEL [4] und seiner Schule [2] Untersuchungen angestellt. Im EEG finden sich oft Allgemeinveränderungen, die Schlafmuster sind atypisch und die corticale Reaktivität ist gestört (siehe Abb.5). Der elektrophysiologisch normale Schlaf des

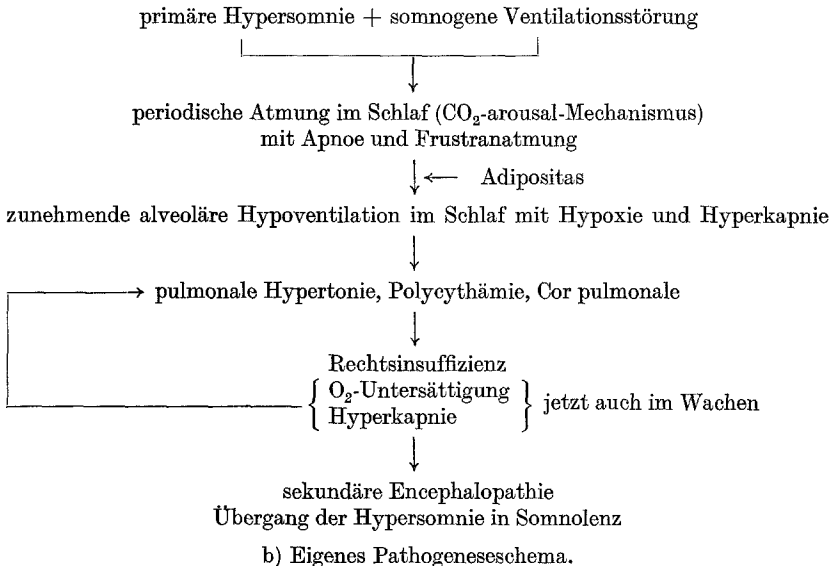
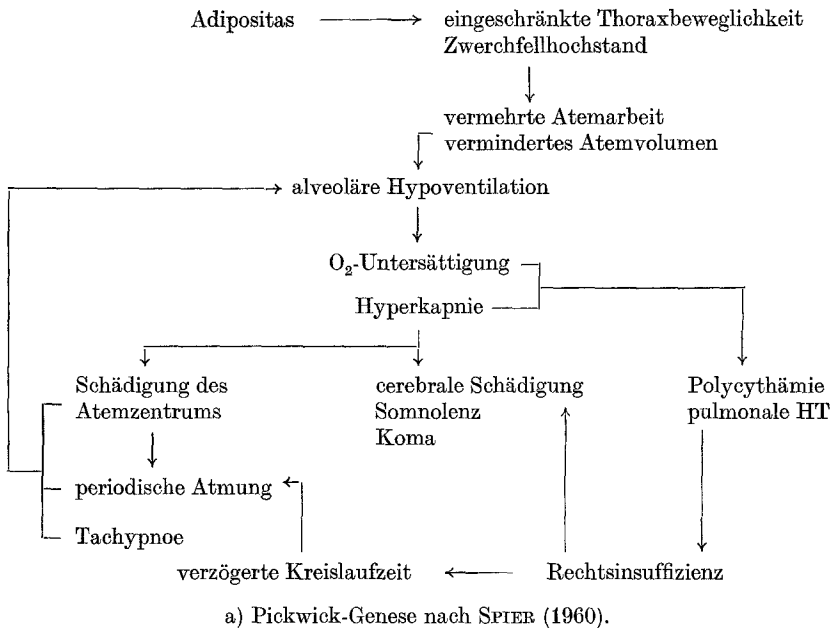
Pickwickiers wird durch eine Somnolenz kompliziert, was seinerseits die Hypoventilation verstärkt und so einen Circulus vitiosus schließt. Jetzt findet man eine Hyperkapnie und Hypoxie bereits im „Wachen“. Bei den meisten Fällen der internistischen Literatur handelt es sich um solche Spätfälle. Wir können uns aber nicht der Forderung HERBERGS [22] anschließen, wonach ein PWS nur dann diagnostiziert werden dürfte, wenn der Nachweis einer alveolären Hypoventilation erbracht ist. *Im Beginn der Erkrankung ist die alveoläre Hypoventilation auf den Schlaf beschränkt*, und nach Abmagerung und kardialer Kompensation *persistiert die periodische Atmung im Schlaf* als offensichtlich einziges nicht reversibles Symptom des PWS.

Die Spätfälle der PWS sind unter Umständen schwer zu unterscheiden von Encephalopathien bei Cor pulmonale aus anderen Ursachen und gleichzeitiger Adipositas, die ebenfalls zur Somnolenz neigen und auch Atemstörungen im Schlaf haben können. Wahrscheinlich gibt es umgekehrt auch Fälle mit einem somnogenen Hypoventilationssyndrom mit nur geringer Ausprägung der Schlafneigung am Tag.

Die Schemata auf S. 189 stellen die bisherige Deutung der Pathogenese des PWS und unsere eigene einander gegenüber. Unsere Interpretation des PWS unterscheidet sich von den bisherigen Anschauungen darin, daß wir die voll ausgeprägte Symptomatik als Endstufe einer Entwicklung ansehen, deren Anfang nicht in der Adipositas zu suchen ist, sondern in einer primär kombinierten und zentralen Störung der im Hirnstamm eng verflochtenen Vigilanz- und Atemfunktionen, der Tonusregulierung und des Stoffwechsels.

Man kann das PWS in primäre Funktionsstörungen und sekundäre Symptome zerlegen. Zu den primären Funktionsstörungen gehören die Hypersomnie, die pathologische Atemdepression im Schlaf (somnogene Hypoventilation), die pathologische Atonie der Atemwegsmuskulatur und die Adipositas; zu den sekundären Symptomen das kardiopulmonale Syndrom (Cor pulmonale, Polycythämie, Rechtsinsuffizienz des Herzens, Encephalopathie). Die einzelnen primären pathogenen Funktionsstörungen können unabhängig voneinander verschieden stark ausgeprägt sein. In manchen Fällen ist die Schlafatonie der Atemwege gering.

BARTHELHEIMER u. Mitarb. [1] unterscheiden zwei *Atmungstypen* von Pickwick-Patienten: 1. fehlende intrathorakale Druckschwankungen in der Apnoe, 2. fortgesetzte und gegen Ende der Apnoe verstärkte Druckschwankungen. Letztere gehören offenbar zur Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Schlafatonie des Pharynx und Frustranatmung. Entgegen der Annahme von BARTHELHEIMER liegt aber auch in diesen Fällen eine *zentral* bedingte periodische Atemdepression vor, wie die verkürzten und gelichteten Inspirationsimpulse im intercostalen EMG beweisen (siehe Abb. 3). *Atemdepression und Pharynxatonie sind Ausdruck*



Schema. Pathogenese des Pickwick-Syndroms. a) Schema nach Spier u. Karelitz [33]. b) Unser Schema unterscheidet sich von den bisherigen Anschauungen darin, daß nicht die Adipositas als primärer Faktor angenommen wird, sondern eine primär zentrale Hypersomnie kombiniert mit einer zentralen pathologischen Atemdepression im Schlaf (somnogene Ventilationsstörung).

derselben somnogenen zentralen Ventilationsstörung. Eine stark ausgeprägte Atonie des Pharynx kann allerdings die Dauer der Apnoeperioden und damit die Hypoventilation noch verstärken, indem sie gegen Ende einer apnoischen Phase, wenn die Inspirationsimpulse bereits wieder zunehmen, einen Ventilationseffekt verhindert, bis sie sich im arousal unter explosionsartigen Schnarchlauten löst.

Während der Drucklegung wurde ein weiterer Patient mit PWS untersucht, bei dem die Schlafatonie des Pharynx ganz im Vordergrund stand. Hier konnte die periodische Atmung im Schlaf mit schwerer Hypoxie und Hyperkapnie durch eine Tracheotomie wesentlich gebessert werden. Der Fall wird an anderer Stelle veröffentlicht.

In anderen Fällen ist die Hypersomnie wenig deutlich, obwohl im Schlaf eine ausgeprägte Hypoventilation herrscht. Hier tritt die Hypersomnie erst im Spätstadium mit sekundärer Encephalopathie als Somnolenz in Erscheinung und verschwindet wieder mit der Rekompensation der Kreislaufverhältnisse. Als einziges nicht reversibles Achsensymptom aller Pickwick-Fälle persistiert die periodische Atmung im Schlaf, auch noch nach Abmagerung um mehrere Kilogramm und Besserung der Hypersomnie.

Eine periodische Atmung geringeren Ausmaßes gibt es auch bei Gesunden im oberflächlichen Schlaf und nach ROTH u. Mitarb. [30] gehäuft bei Narkolepsien. Nach BIRCHFIELD u. Mitarb. [3] besteht bei manchen Narkoleptikern eine verminderte CO₂-Empfindlichkeit der Atemregulation. Es wäre noch zu klären, ob sich Patienten mit und ohne Dissoziationsphänomene der Narkolepsie in der Atemregulation im Schlaf unterscheiden und ob es Übergangsformen zwischen Narkolepsie und PWS gibt. (Vgl. auch SCHWARTZ u. Mitarb. [31] und DEMENT u. Mitarb. [11].)

Für die *Diagnose eines PWS* fordern wir folgende *Kriterien*: Hypersomnie ohne Dissoziationsphänomene des Schlafes, somnogene Hypoventilation mit periodischer Atmung im Schlaf und Adipositas. Es gibt abortive Frühfälle, die nur eine mäßige Adipositas aufweisen, und bei denen die periodische Atmung auf die oberflächlichen Schlafstadien beschränkt ist. Sie können zum Teil als Normvarianten gelten, da in oberflächlichen Schlafstadien eine periodische Atmung bis zu einem gewissen Grad auch bei Gesunden ohne Hypersomnie vorkommt [8]. Außer Frühfällen sind Spätfälle mit sekundären kardialen, pulmonalen und cerebralen Komplikationen zu unterscheiden.

Literatur

1. BARTELHEIMER, E. W., u. E. SCHÜRMEYER: Zur Pathogenese des Pickwickian-Syndroms. *Med. Welt* **49**, 2947—2951 (1967).
- 1a. BENOIT, O., et V. BLOCH: Seuil d'excitabilité réticulaire et sommeil profond chez le chat. *J. Physiol. (Paris)* **52**, 17—18 (1960).
2. BERNSMIEIER, A., H. BLÖMER u. W. SCHIMMLER: Cerebrale Komplikationen beim chronischen Cor pulmonale. *Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch.* **21**, 365—370 (1955).

3. BIRCHFIELD, R. J., H. O. SIEKER, and A. HEYMAN: Alteration in blood gases during natural sleep and narcolepsy. *Neurology* (Minneap.) **8**, 107—112 (1958).
4. BODECHTEL, G.: Zur Klinik der cerebralen Kreislaufstörungen. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **19**, 109—130 (1953).
5. BONVALLET, M., A. HUGELIN et P. DELL: Sensibilité comparée du système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gaz du sang et l'adrenalin. *J. Physiol. (Paris)* **47**, 651—654 (1955).
6. BREBIA, D. R., and K. Z. ALTSCHULER: Oxygen consumption and electroencephalographic stage of sleep. *Science* **150**, suppl. 3703, 1621—1623 (1965).
7. BROWN, H. W., and F. PLUM: The neurologic basis of Cheyne-Stokes respiration. *Amer. J. Med.* **30**, 849—860 (1961).
8. BÜLOW, K.: Respiration and wakefulness in man. *Acta physiol. scand.* **59**, Suppl. 209 (1963).
9. —, and D. H. INGVAR: EEG and respiration in cases of narcolepsy and petit-mal-epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 589 (1962).
10. BURWELL, C. S., E. D. ROBIN, R. D. WHALEY, and A. BICKELMANN: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation — A Pickwickian Syndrome. *Amer. J. Med.* **21**, 811—818 (1956).
11. DEMENT, W. C., A. RECHTSCHAFFEN, and G. GULEVITSCH: The nature of the narcoleptic sleep attack. *Neurology* (Minneap.) **16**, 18—33 (1966).
12. DRACHMAN, D. B., and R. J. GUMNIT: Periodic alteration of consciousness in the "Pickwickian"-Syndrome. *Arch. Neurol. (Chic.)* **6**, 471—477 (1962).
13. DURON, B., et A. TASSINARI: Syndrome de Pickwick et syndrome cardio-respiratoire de l'obésité. (A propos d'une observation.) *J. franç. Méd. Chir. thor.* **20**, 207—222 (1966).
14. — — et H. GASTAUT: Analyse spirographiques et electromyographiques de la respiration au cours du sommeil contrôlé par l'EEG chez l'homme normal. *Rev. neurol.* **115**, 562—574 (1966).
15. FINK, B. R., E. C. HANKS, D. A. HOLADADAY, and S. H. NGAI: Monitoring of ventilation by integrated diaphragmatic electromyogram. *J. Amer. med. Ass.* **172**, 1367—1371 (1960).
16. GAMAIN, B., A. MAUREL et N. SARZANEH: Un curieux trouble respiratoire: l'hypoventilation alvéolaire des obèses. Syndrome de Pickwick. *Presse méd.* **73**, 1567—1570 (1965).
17. GERARDY, W., D. HERBERG u. H. M. KUHN: Vergleichende Untersuchungen der Lungenfunktion und des Elektroencephalogramms bei zwei Patienten mit Pickwickian-Syndrom. *Z. klin. Med.* **156**, 362—380 (1960).
18. GILLAM, P. M. S., and D. MYMIN: Hypoventilation and heartdisease. *Lancet* **1961 I**, 853—855.
19. GOTSCHÉ, H., and V. P. PETERSEN: Obesity associated with cardiopulmonary failure—the Pickwickian-Syndrome. *Acta med. scand.* **161**, 383—390 (1958).
20. HARRIS, A. S.: Inspiratory tonus in anoxia. *Amer. J. Physiol.* **143**, 140—147 (1945).
21. HEBERTSON, W. H., E. P. RICHARDSON jr., J. H. CURRENS, D. FORTUNATE, and M. E. COHEN: Cheyne-Stokes breathing: A study (clinical, physiological, pathological) of 80 cases on the role of nervous system. In: L. v. BOGAERT, J. RADERMECKER (eds.): First international congress of neurological sciences 1957. Vol. I, pp. 445—446. London-New York-Paris-Los Angeles: Pergamon Press 1959.

22. HERBERG, D.: Schlafstörungen und Pickwick-Syndrom. *Verh. dtsch. ges. inn. Med.* **71**, 840—849 (1965).
23. HOFF, H. E., and C. G. BRECKENRIDGE: Intrinsic mechanisms in periodic breathing. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **72**, 11—42 (1954).
24. JUNG, R., u. W. KUHLO: Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome. *Progress in brain research* (ed. K. AKERT, C. BALLY and J. P. SCHADÉ). Vol. **18**, pp. 141—159 (1965).
25. KRABBE, E., and G. MAGNUSSEN: On narcolepsy. *Acta psychiat. scand.* **17**, 149—173 (1942).
26. KRETSCHY, A., u. F. MUHAR: Formes frustes bzw. Frühfälle vom Pickwick-Syndrom. *Wien. klin. Wschr.* **76**, 389—393 (1964).
27. — — Beitrag zur Genese der alveolären Hypoventilation im Rahmen des Pickwick-Syndroms. *Wien. klin. Wschr.* **77**, 286—289 (1965).
28. LILJESTRAND, G.: Regulation of pulmonary arterial blood pressure. *Arch. intern. Med.* **81**, 162—172 (1948).
- 28a. LUTHER, K.: Pickwick-Syndrom und kryptogene Epilepsie. *Zbl. Neurol. Psychiat.* **190**, 399—400 (1967).
29. RECHTSCHAFFEN, A., E. A. WOLPERT, W. C. DEMENT, S. A. MITCHELL, and O. FISHER: Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **15**, 599—609 (1963).
30. ROTH, B., S. FIGAR, and O. SIMONOVA: Respiration in narcolepsy and hypersomnia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 283 (1966).
31. SCHWARTZ, B. A., M. SEGUY et J.-P. ESCANDE: Corrélations EEG, respiratoire, oculaires et myographiques dans le "syndrome pickwickien" et autres affections paraissant apparantées: proposition d'une hypothèse. *Rev. neurol.* **117**, 145—152 (1967).
- 31a. —, et J. P. ESCANDE: Etude cinéradiographique de la respiration hypnique pickwickienne. *Rev. neurol.* **116**, 677—678 (1967).
32. SIEKER, H. O., A. HEYMAN, and R. I. BIRCHFIELD: The effects of natural sleep and hypersomnolent states on respiratory function. *Ann. intern. Med.* **52**, 500—516 (1960).
33. SPIER, N., and S. KARELITZ: The Pickwickian Syndrome. *J. Dis. Child.* **99**, 822—827 (1960).
34. TALBERT, O. R., J. CURRENS, and M. E. COHEN: Cheyne-Stokes respiration: Clinical, experimental and pathological observations with emphasis on the role of the nervous system. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **79**, 226—228 (1954).
35. WILDER, J.: Narkolepsie. In: O. BUMKE u. O. FOERSTER (Hrsg.). *Handbuch der Neurologie*, Bd. **17**, S. 87—141. Berlin: Springer 1935.

Doz. Dr. W. KUHLO
Neurologische Univ.-Klinik
mit Abteilung für Neurophysiologie
7800 Freiburg i. Br., Hansastr. 9