

Polygraphische Nachtschlafuntersuchungen bei Patienten mit Hirnstammläsionen* **

U. BECK und K. KENDEL

Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie
Freiburg i. Br.

Eingegangen am 24. Mai 1971

Polygraphic Recordings of Night Sleep in Patients with Brain Stem Lesions

Summary. Polygraphic recordings of night sleep were obtained during 3 successive nights from each of 13 patients suffering from brain stem lesions. In addition to the routine recordings (EEG, EOG, EMG, ECG, respiration) the right occipital EEG was analysed automatically by an *EEG-Interval-Spectrum-Analyser* (EISA, Tönnies) together with eye movements and EMG of M. mentalis.

Lesions were localised according to clinical symptoms and classified as mesencephalic, pontine, caudal (medulla oblongata) and diffuse injuries of the brain stem.

In *mesencephalic lesions* the *deep sleep stages (3, 4 = D, E)* were increased relative to the occurrence of light sleep (1, 2 = B, C) whereas total sleep duration and length of paradoxical sleep were normal. *REM-sleep followed the stages 3 and 4* in more than 40% compared with only 20% in a normal control group.

Night sleep was most severely affected in *rhombencephalic lesions* of the pons and medulla oblongata in which a high percentage of waking periods and a marked reduction of paradoxical sleep and deep sleep stages occurred. In pontine and caudal lesions the sequence of the individual stages was also noticeably disturbed. A transition from waking to paradoxical sleep was observed in about 20% of the lesions of the pons and medulla oblongata. *Mixed phases* characterised by rapid oscillations between light sleep (1, 2), REM-sleep and waking periods are further disturbances of sleep regulation. These *mixed phases* were found most frequently in pontine lesions (10% of total sleep duration). Patients with diffuse brain stem lesions showed only small deviations from normal sleep.

Key-Words: Sleep-EEG — Brain Stem Lesions — Interval Spectrum Analysis — Duration of Sleep Stages — Sequence of Sleep Stages — Man.

Zusammenfassung. Bei 13 Patienten mit frischen und älteren Hirnstammläsionen wurden jeweils 3 polygraphische Nachtschlaf-EEG-Registrierungen durchgeführt. Außer der üblichen polygraphischen Registrierung (EEG, ENG, EMG, EKG, Atmung) wurden eine occipitale EEG-Ableitung, die Augenbewegungen und das EMG des M. mentalis auf einem automatischen EEG-Intervall-Spektrum-Analysator (EISA, Tönnies) aufgenommen. Die Hirnlokalisation wurde nach klinischen Leitsymptomen in mesencephale, pontine, caudale (Medulla oblongata) und diffuse Hirnstammschädigungen eingeteilt.

* Professor R. Jung zum 60. Geburtstag.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 70 (Hirnforschung und Sinnesphysiologie).

Bei *mesencephalen Läsionen* sind Gesamtschlafdauer und Anteil des paradoxen Schlafes normal, während die tieferen Schlafstadien im Verhältnis zum leichten Schlaf vermehrt sind. Das REM-Stadium folgt in über 40% auf die tieferen Schlafstadien (3 und 4), was bei einer Normalgruppe nur in 2% vorkommt.

Die schwersten Störungen des Nachschlafes haben rhombencephale Läsionen von *Pons* und *Medulla oblongata*: einen hohen Anteil von Wachphasen und eine deutliche Verminderung des paradoxen Schlafes und Tiefschlafes. Auch die *Sequenz* der einzelnen Stadien ist bei diesen letztgenannten Läsionen auffällig gestört. Ein direkter Übergang vom Wachstadium in paradoxen Schlaf wurde bei Pons- und Oblongata-Läsionen in ca. 20% beobachtet. Als Störung der Schlafregulation sind auch die *Mischphasen* mit einem raschen Oscillieren zwischen leichtem Schlaf (1, 2), REM-Schlaf und Wachperioden anzusehen. Diese Mischphasen sind am häufigsten bei Ponsläsionen (10% der Gesamtschlafdauer). Die geringsten Abweichungen vom Normalschlaf zeigen Patienten mit *diffusen Hirnstammschäden*.

Schlüsselwörter: Schlaf-EEG — Hirnstammläsionen — Schlafstadiendauer — Intervall-Spektrum-Analyse — Schlafstadiensequenz -- Mensch.

Polygraphische Nachschlafuntersuchungen bei Hirnstammläsionen sind bisher nur von Popoviciu u. Mitarb. [22] durchgeführt worden, die über einzelne Registrierungen bei 13 Patienten mit ausschließlich vaskulären Hirnstammsyndromen berichteten. Die gefundenen Veränderungen des Schlafablaufes wurden jedoch nicht quantitativ ausgewertet und den unterschiedlich lokalisierten Hirnstammläsionen zugeordnet, so daß Vergleiche mit Tierversuchen noch nicht möglich waren.

Tierexperimentelle Reiz- und Ausschaltungsexperimente am Hirnstamm der Katze [2—4, 11, 12, 16—19, 24] ergaben folgendes:

Moruzzi u. Mitarb. [18] zeigten, daß die Einleitung und Erhaltung des Schlafes eine aktive Leistung synchronisierender Neurone des caudalen Hirnstamms im Bereich der Nuclei tractus solitarius und reticularis pontis oralis ist. Reizung dieser Strukturen erzeugt eine EEG-Synchronisierung und schlafähnliche Zustände, die nach prätrigeminaler Hirnstammdurchtrennung verschwindet. Bei der Katze kann der REM-Schlaf durch Zerstörung medio-lateraler Anteile des Nucleus reticularis pontis oralis [4] oder zusätzlich des Nucleus reticularis pontis caudalis [11] unterdrückt werden.

Im Tierexperiment sind zwar umschriebene Läsionen und Reizversuche im Bereich der an der Schlafsteuerung beteiligten Strukturen möglich, aber die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf den menschlichen Schlaf übertragbar.

Der Einfluß des Hirnstamms auf den menschlichen Schlaf kann durch Nachschlafregistrierungen bei Patienten mit verschiedenen lokalisierten Hirnstammläsionen untersucht werden. Diese Registrierungen lassen sich mit dem automatischen EEG-Intervall-Spektrum-Analysator zur Langzeitdarstellung der Schlafperiodik [28] rasch und zuverlässig durchführen. Die Methode erlaubt auch eine quantitative Erfassung der *Schlafstadien-Sequenzen*, die bisher nicht systematisch untersucht wurden.

Bei Auswertung der einzelnen Schlafstadien haben wir uns auf folgende Fragen beschränkt:

1. *Schlafdauer*. Zeigen die Gesamtschlafdauer, Dauer der einzelnen Stadien, Relation paradoxer Schlaf-synchronisierter Schlaf und das Verhältnis Tiefschlaf-Gesamtschlaf Beziehungen zur Lokalisation der Hirnstammläsion?

2. *Sequenzanalyse*. Ist der cyclische Ablauf des Schlafes bei bestimmten Hirnstammläsionen gestört?

3. *Kriterien der Schlafstadien*. Zeigen die einzelnen Schlafstadien bei bestimmten Hirnstammläsionen qualitative Veränderungen gegenüber den festgelegten Kriterien?

Patienten und Methoden

A. Terminologie

Stadium 1 und 2 (internationale Nomenklatur nach Rechtschaffen u. Kales [23]) werden als *leichter Schlaf* zusammengefaßt. Sie entsprechen den Schlafstadien B und C nach Loomis u. Mitarb. *Stadium 3 und 4* werden als *tiefer Schlaf* zusammengefaßt (alte Nomenklatur D und E). *Stadium REM* wird synonym mit *paradoxem Schlaf* oder *Traumschlaf* gebraucht. *Mischphasen* zeichnen sich durch einen raschen und häufigen Wechsel von Stadium 1 und 2, REM-Schlaf und kurzen Wachphasen mit einer Dauer der einzelnen Stadien von 1 bis maximal 5 min aus.

B. Krankengut

Es wurden 13 Pat. beiderlei Geschlechts im Alter von 19—59 Jahren mit frischen und älteren Hirnstammläsionen unterschiedlicher Ätiologie, Lokalisation und Ausdehnung untersucht. Tab. 1 zeigt, daß vasculäre, entzündliche, neoplastische, traumatische und dysraphische Prozesse untersucht wurden. Die lokalisatorische Zuordnung wurde aufgrund klinischer Leitsymptome sowie z. T. neuro-radiologischer und intraoperativer Befunde getroffen. Die wichtigsten Daten über die Patientengruppe sind in Tab. 1 zusammengestellt.

C. Methodik

Von jedem Patienten wurden 3 polygraphische Nachtschlaf-EEG-Registrierungen an aufeinanderfolgenden Nächten durchgeführt (lediglich bei 1 Pat. konnten nur 2 Nachtableitungen ausgewertet werden). 3 Tage vor den Ableitungen wurden alle den natürlichen Schlafablauf beeinflussenden Medikamente abgesetzt. Die Pat. durften tagsüber nicht schlafen, Pat. mit Hirndruckerscheinungen wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Wir haben mit den Registrierungen jeweils zur individuell gewohnten Schlafenszeit begonnen und über mindestens 7 Std bis zum spontanen morgendlichen Erwachen abgeleitet.

Mit Klebe-Elektroden wurden 4 EEG-Ableitungen (O_1-C_z , O_2-C_z , C_4-C_z , C_3-C_z), ENG, EMG (Kinn), EKG und Atmung (Thermoelement) auf einem Siemens-8-Kanal-Mingograph registriert. Eine occipitale EEG-Ableitung, das ENG und EMG wurden parallel auf dem automatischen EEG-Intervall-Spektrum-Analysator [28] aufgenommen (Abb. 1 und 3). Bei diesem EISA-Verfahren wird von jeder EEG-Welle das Zeitintervall elektronisch gemessen, das beim Durchgang der nächsten Welle entsteht. Der Triggerimpuls für diese Zeitmessung wird in Abhängigkeit der Amplitude und der Umkehrpunkte der einzelnen EEG-Wellen korrigiert und

Tabelle 1

Nr.	Alter	Lokalisation	Klinische Diagnose	Klinische Leitsymptome
1. A. N. ♀	50 J.	Medulla oblongata und oberes Cervicalmark	Syringobulbie und -myelie	Rotierender Nystagmus, dissozierte Empfindungsstörung im li. sensiblen Trigeminusversorgungsbereich
2. A. K. ♂	59 J.	Medulla oblongata lat. li.	Wallenberg-Syndrom li.	Horner Syndrom li, dissozierte Empfindungsstörung der re. Körperhälfte, Gaumensegelparese li.
3. G. G. ♂	19 J.	Pons	Bilaterales Acusticusneurinom	Schwerhörigkeit bds. Facialisparesen re. Coronärreflexabschwächung bds., horiz. Blickrichtungsnystagmus, optokin. Nyst. nach re. u. li. vermindert, Gang- und Standataxie
4. K. R. ♀	48 J.	Pons	Vaseuläre oder entzündliche Hirnstammschädigung	Horiz. Blickrichtungsnystagmus. Minderung des optokin. Nyst. nach horiz. bds., deutliche Gang- und Standataxie
5. B. J. ♂	43 J.	Pons	Zustand nach li.-seitigem pontinalem Hirnstamminzult (Sept. 1964)	Peripherie Facialisparesen li., Horner-Syndrom li., Hemiataxie li.
6. S. L. P. ♂	36 J.	Pons	Zustand nach Hirnstamminzult (14. 7. 1969)	Blickparese nach re. mit fehlendem optokin. Nystagmus nach re., peripherie Facialisparesere, Hemiataxie li.

7. K. F. ♀	55 J.	Pons	Tentoriummeningeom li.	Grober horiz. Blickrichtungsnystagmus, Min- derung des optokin. Nystagmus nach horiz. bds., Blickfolgesakkadierung. Parese der Kau- muskulatur li.
8. K. B. ♀	31 J.	Mesencephalon	Ausgedehnte traumatische Mittelhirnschädigung	Licht- u. Convergenzreaktion der Pupillen ge- stört, Hemiataxie, Pyramidenzeichen li.
9. A. K. ♂	19 J.	Mesencephalon (Tegmentum)	Pinealom mit Parinaud- Syndrom	Blickparese nach oben, Pupillenstörung, zen- trale Hörschwund, kein retraktorischer Nystagmus
10. H. S. ♂	28 J.	Pons und Kleinhirn	Zustand nach eitriger Meningo- encephalitis; op. Kleinhirn- medullablastom	Nystagmus alternans. Abducensparese re. Reflexsteigerung re, schwere Gang- und Standataxie
11. G. F. ♀	23 J.	Medulla oblongata und Pons	Frühkindliche, wahrscheinlich postencephalitische Hirnstammschädigung	Grobschlägiger Blickrichtungsnystagmus mit umgekehrter Dissoziation, bds. Intentions- tremor, Palphyästhesie an den Beinen
12. H. K. ♂	36 J.	Pons, Mesencephalon und Medulla oblongata	Hirnstammencephalitis	Vertikale und horiz. Blickparese, internucleäre Ophthalmoplegie, Schluckschwäche
13. E. H. ♂	29 J.	Pons und Mesencephalon	Bassaler Tumor der hinteren Schädelgrube	Fehlen des optokin. Nystagmus nach vertikal. u. horizontal. Kaumskelatrophie li., disso- zierte Empfindungsstörung der re. Körper- hälfte

paßt sich daher den Grundlinienschwankungen des EEGs an. Jedes der gemessenen Intervalle wird in die entsprechende Frequenz umgerechnet und in das Registrierpapier als kleiner schwarzer Punkt eingebrannt. Auf der Ordinate des Registrierpapiers werden somit die Frequenzen der gemessenen EEG-Wellen im Bereich von 1—30 Hz erfaßt. Die bevorzugte Papiergeeschwindigkeit beträgt 2,5 mm pro Minute. Eine Nachtableitung von 8 Std ist damit auf einem Papierstreifen von 120 cm komprimiert. Die als Striche eingetragenen Muskelpotentiale ergeben bei diesem langsamem Papierzorschub ein schwarzes Band, dessen Breite eine Orientierung über die periodischen Veränderungen des Muskeltonus erlaubt. Rasche Augenbewegungen werden auf einen 3. Zusatzkanal ebenfalls als Striche registriert und erleichtern das Erkennen von REM-Stadien.

Bei der Auswertung wird an dem sog. EISA-Gramm die Dauer des jeweiligen Schlafstadiums in Minuten abgelesen. In Zweifelsfällen wurde ein Vergleich mit der Original-EEG-Kurve vorgenommen.

Die Gesamtdauer einer Nacht und die quantitativen Angaben über den Prozentsatz der einzelnen Schlafstadien beziehen sich auf den Zeitraum zwischen dem ersten Einschlafen bis zum Ende des letzten Schlafstadiums vor dem kontinuierlichen Wachsein am Morgen.

Die Dauer der einzelnen Schlafstadien wird auf Lochkarten verschlüsselt und nach einem speziellen Computerprogramm (Wita, Kendel) weiter bearbeitet. Von jeder Nacht werden die prozentualen Anteile der einzelnen Stadien, der prozentuale Anteil der zwischenzeitlichen Wachphasen, REM-Schlaf und Tiefschlaf im Vergleich zum übrigen Schlaf errechnet. Ferner werden die Anzahl der Stadien, ihre prozentuale Zuordnung und die prozentuale Aufeinanderfolge der einzelnen Schlafstadien angegeben. Danach werden die Mittelwerte und die Standardabweichungen dieser Daten für alle 3 Nächte der einzelnen Patienten und weiterhin aller Nächte der verschiedenen Lokalisationsgruppen (Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon, diffuse Verteilung der Läsion) ermittelt, nach verschiedenen statistischen Verfahren geprüft und mit entsprechenden Daten einer Kontrollgruppe von 10 gesunden Vpn verglichen.

Ergebnisse

Die Tab. 2—5 geben eine Übersicht der quantitativen Auswertungen der zeitlichen Dauer des Nachschlafs und seiner Stadien durch Vergleich mit der Normalgruppe.

Patienten mit *diffuser Lokalisation der Hirnstammläsion* zeigen die geringsten Abweichungen vom Normalschlaf.

Patienten mit *mesencephalen Läsionen* haben normale Gesamtschlafdauer und normale Dauer des paradoxen Schlafes, doch zeigen sie eine deutliche *Zunahme der tieferen Schlafstadien* auf Kosten des leichten und mittleren Schlafes. Auch folgt das *REM-Stadium* in dieser Gruppe *in über 40% auf die tieferen Schlafstadien* (3 und 4), während dies bei der Normalgruppe nur in 2,0% vorkommt.

Patienten mit *Läsionen im Bereich von Pons und Medulla oblongata* hatten die schwersten Störungen des Nachschlafes. Gemeinsam ist diesen Kranken ein *hoher Anteil von Wachphasen* während der Nacht, eine deutliche *Verminderung des paradoxen Schlafes und der tieferen Schlafstadien*. Auch die *Sequenz der Schlafstadien* ist bei diesen Läsionen

Tabelle 2. Gesamt-Schlafdauer und Anzahl der einzelnen Stadien

	m = Mittelwert s = Standardabweichung	Normalgruppe	Diffuse Hirn- stammläsionen	Mesencephale Läsion	Pontine Läsion	Medulla- Oblongata-Läsion	Hirnstamm- gruppe ges.
Gesamt- Schlafdauer (min)	m s	440,4 (s 48,3)	409,3 (s 171,8)	447,0 (s 147,9)	458,6 (s 81,4)	511,5 (s 96)	452,1 (s 123,1)
Anzahl der Stadien							
Wach	m s	2,8 (s 3,3)	3,1 (s 3,1)	5,0 (s 4,1)	7,7 (s 5,8)	6,3 (s 2,3)	5,8 (s 4,8)
1 + 2	m s	7,4 + 10,8 (s 2,0) (s 3,3)	8,7 (s 3,2)	13,0 (s 4,3)	11,0 (s 4,6)	9,8 (s 3,7)	10,5 (s 4,2)
3 + 4	m s	6,4 + 2,2 (s 2,0) (s 1,2)	3,8 (s 1,2)	9,6 (s 2,6)	3,2 (s 2,9)	3,5 (s 2,5)	4,4 (s 3,3)
REM	m s	4,9 (s 2,1)	3,4 (s 2,2)	3,0 (s 1,4)	3,4 (s 2,2)	3,0 (s 1,4)	3,2 (s 1,9)

Tabelle 3. Prozentualer Anteil der Dauer von leichtem und tiefem Schlaf zur Gesamtschlafdauer

	m = Mittelwert s = Standardabweichung	Normalgruppe	Diffuse Hirn- stammläsionen	Mesencephale Läsion	Pontine Läsion	Medulla- Oblongata-Läsion	Hirnstamm- gruppe ges.
Leichter Schlaf (%)	m s	51,9 (s 3,4) (s 9,6)	46,2 (s 12,4)	41,8 (s 10,7)	46,6 (s 16,4)	45,2 (s 11,8)	45,7 (s 13,5)
Tiefer Schlaf (%)	m s	20,3 (s 4,2) (s 5,3)	21,1 (s 10,0)	25,5 (s 12,3)	10,4 (s 8,1)	12,6 (s 9,7)	16,0 (s 11,0)

Tabelle 4. Prozentualer Anteil der Dauer von paradoxem Schlaf zur Gesamtschlafdauer

$m =$ Mittelwert $s =$ Standardabweichung	Normalgruppe	Diffuse Hirn- stammläsionen	Mesencephale Läsion	Pontine Läsion	Medulla- Oblongata-Läsion	Hirnstamm- gruppe ges.
REM (%)	m s	22,1 (s 6,5)	20,9 (s 13,0)	18,9 (s 1,9)	13,6 (s 9,7)	12,4 (s 6,0) (s 9,8)

Tabelle 5. Prozentualer Anteil der Dauer von Wachperioden und Mischphasen zur Gesamtschlafdauer

$m =$ Mittelwert $s =$ Standardabweichung	Normalgruppe	Diffuse Hirn- stammläsionen	Mesencephale Läsion	Pontine Läsion	Medulla- Oblongata-Läsion	Hirnstamm- gruppe ges.
Wach (%)	m s	5,4 (s 9,1)	9,0 (s 16,7)	11,3 (s 7,1)	18,8 (s 10,7)	26,7 (s 19,8)
Mischphasen (%)	m s	0	1,8 (s 4,0)	2,2 (s 5,5)	10,0 (s 15,4))	2,9 (s 4,6) 5,5 (s 11,0)

gestört. Der direkte Übergang vom Wachstadium in paradoxen Schlaf wurde bei diesen Gruppen in ca. 20% beobachtet, was sonst außer bei Narkolepsie nur bei schwersten Insomnien, z. B. nach diffusen Hirnstammencephalitiden, gesehen werden kann. Ausdruck dieser Störung der Schlafsteuerung sind auch die sog. *Mischphasen* mit einem raschen Oszillieren zwischen verschiedenen Stadien. Dieses sicher pathologische Schlafstadium scheint charakteristisch für *pontine Läsionen* zu sein, bei denen es in 10% der Gesamtschlafdauer gesehen wurde. Die Unterschiede zwischen den Nachtschlafregistrierungen der Patienten mit Läsionen des Mesencephalon und Rhombencephalon sind in den Tab. 2 bis 5 genauer dargestellt.

a) Gesamtschlafdauer und Anzahl der einzelnen Stadien

Die Gesamtschlafdauer aller Patienten mit Hirnstammläsionen unterscheidet sich im Mittel wenig von der Normalgruppe. Die Unterschiede innerhalb der Patientengruppe hinsichtlich der Höhe der Läsionen sind statistisch nicht signifikant. Bei der Anzahl der einzelnen Stadien finden sich vor allem bei pontinen und Medulla-Oblongata-Herden deutlich vermehrte Wachphasen (stat. signifikant), bei Mittelhirn-Läsionen vermehrt Tiefschlafphasen (nicht signifikant) und bei allen Patienten mit Hirnstammläsionen eine verminderte Anzahl von REM-Phasen (nicht signifikant).

b) Leichter und tiefer Schlaf

Mit dem hier mitgeteilten EISA-Verfahren zur Nachtschlafregistrierung ist die Differenzierung zwischen den Schlafstadien 1 (B) und 2 (C) schwierig und oft nicht zuverlässig durchführbar. Wir mußten deshalb auf diese Unterscheidung verzichten. Beide Stadien zusammen werden als leichter Schlaf bezeichnet. Die Trennung der Stadien 3 und 4 (D + E) ist schon nach der Definition z. T. willkürlich und in der Regel nicht zweckmäßig. Beide Stadien zusammen werden als tiefer Schlaf bezeichnet. Tab. 3 zeigt eine Gegenüberstellung des prozentualen Anteils an leichtem und tiefem Schlaf bei den unterschiedlichen Gruppen. Bei Mittelhirnläsionen kommt es zu einer Vermehrung von Tiefschlaf (nicht signifikant) und bei Pons- und Medulla-Oblongata-Läsionen zu einer Verminderung von Tiefschlaf.

c) REM-Schlaf

Dieses Schlafstadium ist im EISA-Gramm auch ohne Registrierung von Augenbewegungen und Muskeltonus charakteristisch und kann auch von Ungeübten mit hoher Treffsicherheit bezeichnet werden [7].

Der prozentuale Anteil der *Dauer von REM-Schlaf* ist bei Läsionen im Bereich von *Pons und Medulla Oblongata* deutlich vermindert. Um

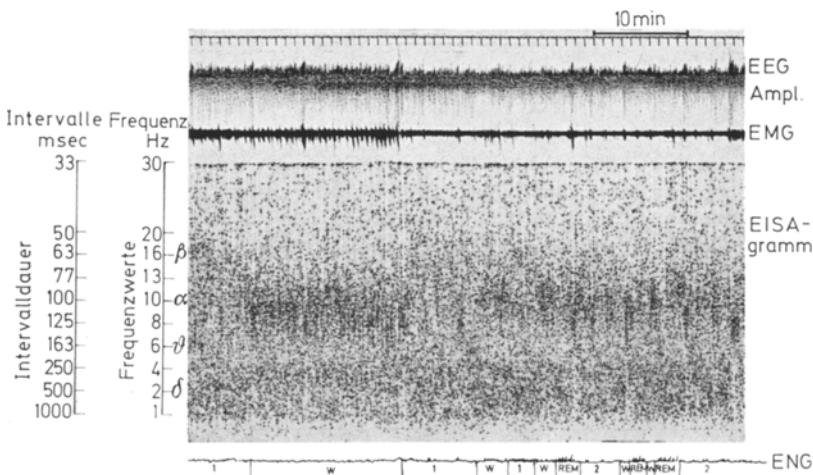


Abb. 1. *Mischphase im EISA-Gramm bei einer Ponsläsion.* (Vasculärer pontiner Hirnstamminzult, E. J., 43 Jahre.) Im EISA-Gramm ist der rasche Wechsel von Wachphasen, REM-Schlaf und synchronisiertem Schlaf in der re. Hälfte der Abbildung zu erkennen. In den Wachphasen erscheint eine Häufung von Alphawellen mit vermehrter Schwärzung um den 8–10 Hz-Bereich. Diese Wachphasen werden durch kurze Perioden von synchronisiertem Schlaf (Stadien 1 und 2), in denen Alphawellen fehlen, und durch abortive REM-Stadien, die in dieser Darstellung nur an den raschen Augenbewegungen zu erkennen sind, unterbrochen

diesen Befund statistisch zu sichern, sind bei den großen Standardabweichungen weitere Untersuchungen erforderlich.

d) Wachperioden und Mischphasen

Kranke mit *pontiner Läsion und Oblongataherden* zeigen einen hohen Anteil an nächtlichen *Wachperioden und Mischphasen*. Die kürzeren Wachperioden während der Mischphasen wurden von den Kranken häufig amnesiert. Obwohl sie das Gefühl hatten, quantitativ ausreichend geschlafen zu haben, bestanden am Morgen subjektiv Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Abb. 1 zeigt im EISA-Gramm eine Mischphase bei einem 43 jährigen Patienten mit pontinem Gefäßinsult.

Der prozentuale Anteil der Dauer von *Wachperioden* ist bei caudalen Hirnstammläsionen (Pons, Medulla oblongata) signifikant höher ($p < 0,01$) als bei der Normalgruppe. Auch der prozentuale Anteil von 10% Mischphasen von der Gesamt-Schlafdauer bei pontinen Läsionen ist ein charakteristischer Befund für diese Patientengruppe.

e) Aufeinanderfolge der Schlafstadien (Sequenzanalyse)

Die beim Normalen mit der bekannten Gesetzmäßigkeit ablaufenden Schlafzyklen sind bei allen unseren Patienten mit Hirnstammläsionen

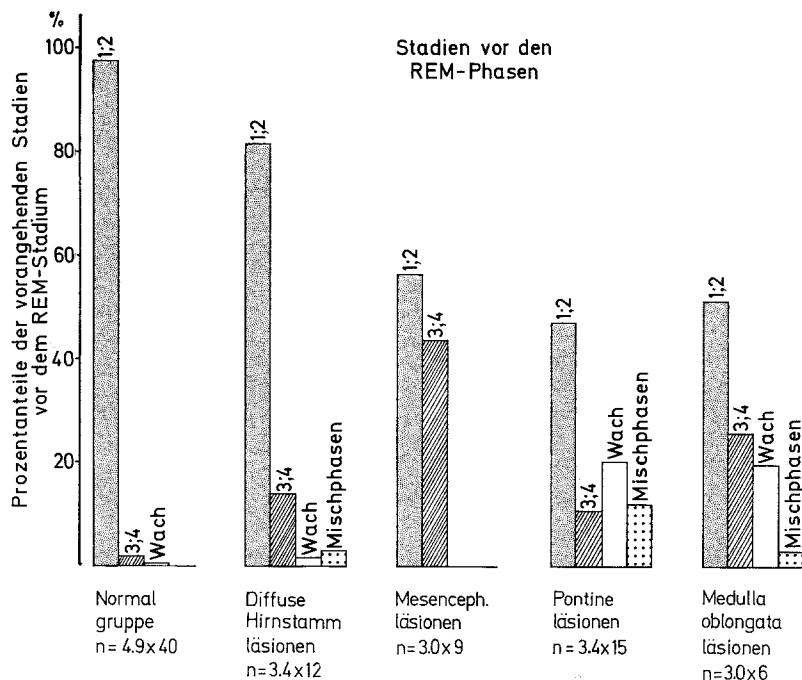


Abb. 2. *Schlafstadien-Sequenzanalyse vor dem REM-Stadium.* Aus dem Säulendiagramm sind die Prozentanteile (Mittelwerte) der Stadien 1–4, der Wachperioden und Mischphasen, welche dem REM-Stadium vorangehen, bei den unterschiedlich lokalisierten Hirnstammläsionen ablesbar und mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Die deutlichsten Abweichungen zeigen die rhombencephalen Hirnstammläsionen, bei denen in ca. 20% REM-Schlaf auf Wachphasen folgt. Patienten mit diffus lokalizierter Hirnstammläsion unterscheiden sich nur gering von der Kontrollgruppe. Bei den Kranken mit mesencephaler Läsion ist der relativ hohe Anteil an Tiefschlaf, der REM-Phasen vorausgeht, auffällig. Mischphasen gehen bei Ponsläsionen in etwa 15% den REM-Stadien voran. n = Mittelwert der Anzahl der REM-Stadien; x = Anzahl der Nächte

gestört. Am deutlichsten ist diese Störung bei Läsionen im Bereich der *Medulla oblongata* und der *Brücke*. Aus Abb. 2 ist das jeweils den REM-Phasen vorausgehende Stadium in prozentualer Verteilung ersichtlich. Im Gegensatz zum Gesunden folgt das REM-Stadium häufiger direkt den Tiefschlafstadien 3 und 4 bei allen Hirnstammerkrankungen. Am deutlichsten ist diese abnormale Sequenz bei den mesencephalen Herdläsionen.

Unerwartet hoch ist der Anteil des *direkten Übergangs von Wachstadien zum REM-Schlaf* bei Läsionen im caudalen Hirnstamm. Abb. 3 zeigt im EISA-Gramm dem REM-Schlaf vorausgehende Wachperioden als Beispiel für diese „pathologische Sequenz“.

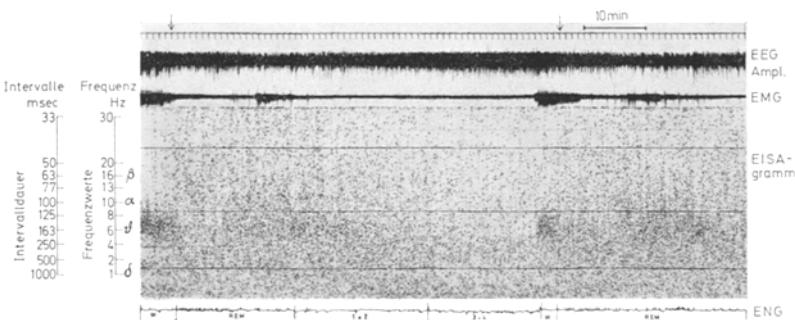


Abb. 3. Direkter Übergang von nächtlichen Wachphasen in REM-Schlaf einer Pons-läsion. (Tentoriummeningeom li. mit pontinen Symptomen; K. F., 55 Jahre.) Der Übergang der Wachphasen in paradoxen Schlaf ist mit Pfeilen markiert. Die Abflachung der EEG-Amplitude, die Verminderung des Muskeltonus und die raschen Augenbewegungen sind gut zu erkennen. Die REM-Stadien sind im EISA-Gramm durch eine diffuse Verteilung der Wellen über das ganze Spektrum charakterisiert und gut gegen die Wachphasen mit Schwärzung im 8—10 Hz-Bereich abzugrenzen

Ferner ist interessant, nach welchen Schlafstadien die Patienten der verschiedenen Gruppen während der Nacht aufwachen. Abb. 4 zeigt die den Wachphasen jeweils vorangehenden Schlafstadien. Das Erwachen erfolgt bei den Herderkrankungen des Hirnstamms seltener nach dem REM-Stadium und bei den Mittelhirn- und Oblongataläsionen häufiger aus den Tiefschlafstadien 3 und 4.

Diskussion der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen von Patienten mit klinisch, aber nicht autoptisch verifizierten Hirnstammläsionen geben zunächst nur erste Hinweise auf Unterschiede von Nachtschlafveränderungen bei rhombencephalen, mesencephalen und diffus lokalisierten Hirnstammprozessen. Parallelen zu Tierexperimenten mit unterschiedlichen Hirnstammläsionen und Veränderungen des Muskeltonus während der verschiedenen Schlafstadien [6, 8, 20] oder der Augenbewegungen bei Läsionen blickmotorischer Zentren [1, 10] oder Störungen von Atemrhythmus und Herzfrequenz sind bisher noch nicht möglich.

Nur 1 Pat. mit diffuser Hirnstammläsion nach wahrscheinlich frühkindlicher Encephalitis hatte tagsüber *Atemstörungen*, die sich in der Nacht verstärkten und zu größeren Unregelmäßigkeiten und Atmungssistieren bis zu 20 sec führten. Bei 1 Pat. mit vorwiegend pontiner Läsion wurde eine periodische Atmung mit Abnahme der Amplituden, Pausen und kompensatorisch verstärkter Inspiration ähnlich dem Pickwick-Syndrom beobachtet. Obwohl beim Pickwick-Syndrom oder anderen Hypersomnien eine primäre Störung der zentralen Atmungsregulation in

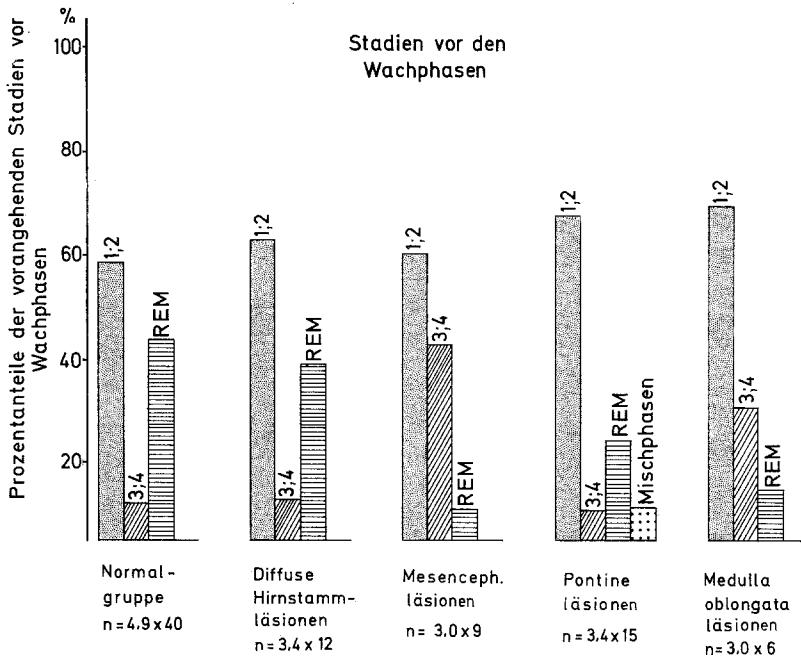


Abb. 4. *Schlafstadien-Sequenzanalyse vor den Wachphasen.* Analog zu Abb. 2 werden die Stadien 1—4, die Misch- und REM-Phasen in Prozentanteilen (Mittelwerte) dargestellt, welche den nächtlichen Wachperioden vorausgehen. In allen Gruppen gehen die Stadien 1 und 2 am häufigsten den Wachphasen voraus. Ein etwa gleich häufiges Erwachen nach REM-Schlaf findet sich bei den diffus lokalisierten Hirnstammläsionen und der Kontrollgruppe. Bei mesencephaler Hirnstammläsion erfolgt das Aufwachen auffallend häufig nach tieferem Schlaf (Stadien 3 und 4). Bei Ponsläsionen gehen Mischphasen in etwa 10% den Wachperioden voraus

der Medulla oblongata angenommen wurde [5, 15, 27], zeigten unsere Pons-Oblongata-Läsionen nur 2 mal Atemstörungen im Schlaf, die über die normale Hypoventilation hinausgingen.

Auch die physiologischen Veränderungen des Muskeltonus im synchronisierten und REM-Schlaf waren bei unseren Pat. mit relativ kleinen ponto-mesencephalen Herden weitgehend erhalten. Nach Tierexperimenten von Hobson [8] führen erst totale Hirnstammdurchschneidung oder weitgehende Zerstörung der pontinen Substantia reticularis zu einer Hemmung dieser Mechanismen. Es ist jedoch keineswegs ausgeschlossen und nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Pompeiano [20], Gassel et al. [6] möglich, daß durch eine Verfeinerung der Registrierung des Muskeltonus Störungen erfaßt werden können, die bei der jetzigen groben qualitativen Zuordnung noch nicht erkennbar waren. Jedenfalls gibt es auch bei Ponsläsionen Muskelinnervationen im REM-Stadium und totale Muskelentspannung in anderen Schlafstadien 2—4 (Abb. 3, Mitte).

Nach tierexperimentellen Studien bei der Katze war zu erwarten, daß Hirnstammläsionen mit ponto-bulbärer Lokalisation die deutlichsten Störungen des Nachschlafes verursachen würden. Beiderseitige Zerstörung der Nn. reticularis pontis oralis und caudalis konnten den REM-Schlaf [4, 11] fast völlig unterdrücken. Die von uns beschriebene *Verminderung des REM-Anteiles bei Patienten mit Pons-Oblongata-Läsionen* können trotz nicht rein pontiner Läsion mit diesen Befunden verglichen werden. Die Verminderung des REM-Schlafes ist jedoch ein weitgehend unspezifisches Phänomen, das u. a. bei Alkoholgenuss, Einnahme von Barbituraten und zahlreichen anderen Medikamenten sowie im höheren Lebensalter [9] beobachtet wird. Interessant ist unser Befund, daß bei diesen Läsionen viel häufiger das *REM-Stadium auf ein vorangehendes Wachstadium folgt*. Dies wurde bei Gesunden bisher nicht beobachtet, aber bei Narkolepsie und schweren Insomnien nach Encephalitis beschrieben [25]. Jouvet [11] hat im Tierversuch diese „narkolepsieähnliche“ Sequenz Wach-REM-Stadium bei experimentellen Läsionen der rostralen Kerne des ponto-bulbären Raphe-Systems gesehen. Ob diese Übereinstimmung zwischen tierexperimentellen und klinisch-neurophysiologischen Ergebnissen am Menschen als spezifisches Zeichen einer Schlafstörung bei Pons-Oblongata-Läsionen zu bewerten ist, muß durch größere Patientenzahl und Obduktionsbefunde geprüft werden.

Die Störung des cyclischen Nachschlafablaufs durch abnorme *Sequenz der Schlafstadien* wurde bei quantitativen Analysen bislang nicht berücksichtigt. Die biochemischen, pharmakologischen und elektrophysiologischen Grundvorgänge beim rhythmischen Wechsel der einzelnen Stadien sind noch wenig bekannt. Diese komplizierten Steuerungsvorgänge sind, wie aus den Ergebnissen der Sequenzanalyse hervorgeht, bei Läsionen von Pons und Oblongata leicht störbar.

Da im EISA-Gramm und EEG der Beginn von REM-Stadien und nächtlichen Wachphasen gut erkennbar ist [7], haben wir uns zunächst auf die Sequenzanalyse dieser beiden Stadien beschränkt.

Obwohl in der Literatur bisher keine Ergebnisse über Sequenzanalysen bei gesunden Versuchspersonen oder Kranken mitgeteilt wurden, ist die Ansicht verbreitet, daß das REM-Stadium bevorzugt auf Tiefschlaf folgt. Wir haben dies auch im ersten Schlafzyklus, nicht jedoch bei den späteren REM-Phasen bei unserer Kontrollgruppe beobachtet.

Auch die sog. *Mischphasen* (Abb. 1) sind als eine Störung der Steuerungsmechanismen der Schlafstadiensequenz anzusehen. Im Tierversuch liegen bei Reiz- und Ausschaltungsexperimenten keine vergleichbaren Ergebnisse vor, doch hat Schwartz [26] ein ähnlich rasches Oszillieren zwischen leichtem Schlaf und Wachperioden bei Patienten mit Hypersomnien in Nachmittagsschlafregistrierungen beobachtet. Dabei kam es

allerdings nicht zu REM-Stadien. Auffällig häufig wurde jedoch in dieser Serie ein dissoziertes Schlafstadium mit leichtem synchronisiertem Schlaf zusammen mit *mittelschnellen Augenbewegungen*, „twitches“ und „jerks“ gefunden und als *Intermediärschlaf* bezeichnet. Am Übergang zwischen dem Aufwachen am Morgen und den letzten Schlafstadien hat Roth [25] bei Narkoleptikern sog. *hypnotische Phasenzustände* beschrieben, die sich im EEG als rasche Aufeinanderfolge von Schlaf-REM-Phasen und Wachsein darstellten und unseren Mischphasen entsprechen. Im Gegensatz zu Roth haben wir diesen raschen Wechsel von synchronisiertem Schlaf, Wachzuständen und REM-Phasen bei unseren Patienten nicht bei mesencephalen, sondern nur bei tiefer lokalisierten Läsionen gefunden.

Literatur

1. Appenzeller, O., Fischer, A. P.: Disturbances of rapid eye movements during sleep in patients with lesions of the nervous system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **25**, 129—135 (1968).
2. Batini, C., Magni, F., Palestini, M., Rossi, G. F., Zanchetti, A.: Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioural activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch. ital. Biol.* **97**, 13—25 (1959).
3. — Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F., Zanchetti, A.: Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: The midpontine pretrigeminal preparation. *Arch. ital. Biol.* **97**, 1—12 (1959).
4. Carli, G., Zanchetti, A.: A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. ital. Biol.* **103**, 751—788 (1965).
5. Castaigne, P., Escourelle, R.: Etude topographique des lésions anatomiques dans les hypersomnies. *Rev. neurol.* **116**, 547—584 (1967).
6. Gassel, M. M., Marchiafava, P. L., Pompeiano, O.: Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep in unrestrained cats. An analysis of the pattern and organization of myoclonic twitches. *Arch. ital. Biol.* **102**, 449—470 (1964).
7. Gottschaldt, M., Grünwald, G.: Persönliche Mitteilung.
8. Hobson, J. A.: The effects of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **19**, 41—62 (1965).
9. Hess, R.: Sleep and sleep disturbances in the EEG. *Progr. Brain Res.* **18**, 127—139 (1965).
10. Jeannerod, M., Mouret, J., Jouvet, M.: Étude de la motricité oculaire en cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **18**, 554—566 (1965).
11. Jouvet, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. ital. Biol.* **100** 125—206 (1962).
12. — Paradoxical sleep—A study of its nature and mechanisms. *Progr. Brain Res.* **18**, 20—62 (1965).
13. — Biogenic amines and the states of sleep. *Science* **163**, 32—41 (1969).
14. — The rhombencephalic phase of sleep. *Progr. Brain Res.* **1**, 407—424 (1963).
15. Jung, R., Kuhlo, W.: Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome. *Progr. Brain Res.* **18**, 140—159 (1965).

16. Lindsley, D. B., Bowden, J. W., Magoun, H. W.: Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 475—486 (1949).
17. Moruzzi, G.: Active processes in the brain stem during sleep. *Harv. Lect.* **58**, 233—297 (1963).
18. — The physiological properties of the brain stem reticular system. In: J. F. Delafresnaye (ed.): *Brain mechanisms and consciousness*, pp. 21—53. Oxford: Blackwell 1956.
19. — Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 455—473 (1949).
20. — Pompeiano, O.: The neurophysiological mechanisms of the postural and motor events during desynchronized sleep. In: S. S. Kety *et al.* (eds.): *Sleep and altered states of consciousness*, pp. 351—423. Baltimore: The Williams and Wilkins Comp. 1967.
21. — Morrison, A. R.: Vestibular influences during sleep. Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. *Arch. ital. Biol.* **103**, 569—595 (1965).
22. Popoviciu, L., Pasco, J., Asgian, B., Sipos, G.: Recherches polygraphiques au cours du sommeil dans les insuffisances circulatoire cérébrales. *Rev. neurol.* **121**, 386—393 (1969).
23. Rechtschaffen, A., Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service, Bethesda, Md. 1968.
24. Rossi, G. F., Minobe, K., Candia, O.: An experimental study of the hypnotogenic mechanisms of the brain stem. *Arch. ital. Biol.* **101**, 470—492 (1963).
25. Roth, R.: Über das Elektroenzephalogramm bei der Narkolepsie-Kataplexie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 371—384 (1962).
26. Schwartz, B. A.: Afternoon sleep in certain hypersomnolent states: Intermediate sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **24**, 569—581 (1968).
27. Sieker, H. O., Heyman, A., Birchfield, R. J.: The effects of natural sleep and hypersomnolent states on respiratory function. *Ann. intern. Med.* **52**, 500—516 (1960).
28. Tönnies, J. F.: Automatische EEG Intervall Spektrumanalyse (EISA) zur Langzeitzdarstellung der Schlafperiodik und Narkose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **212**, 423—445 (1969).

Dr. Ulrich Beck
Doz. Dr. Kristian Kendel
Neurologische Universitätsklinik
mit Abteilung für Neurophysiologie
D-7800 Freiburg i. Br.,
Hansastraße 9
Deutschland