

Der Einfluß von L-DOPA auf den Nachtschlaf bei Patienten mit Parkinson-Syndrom*

K. KENDEL, U. BECK, C. WITA, E. HOHNECK und H. ZIMMERMANN

Neurologische Univ.-Klinik Freiburg mit Abteilung für Neurophysiologie
(Direktor: Prof. Dr. R. Jung)

und Psychiatrische und Nerven-Klinik der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz)

Eingegangen am 10. März 1972

Influence of L-DOPA on Night Sleep in Parkinsonian Patients

Summary. In 24 patients (aged 47 to 72 years) with Parkinson's disease, the influence of L-DOPA upon night sleep is investigated. In addition to the usual polygraphic EEG recordings, the EISA method of Tönnies is used. Forty recordings of night sleep show that patients with Parkinson's disease often suffer from the following sleep disturbances: 1. increased and prolonged waking periods; 2. reduction of both REM-sleep and deep-sleep; and 3. disruption of the sleep sequence.

Forty additional recordings show L-DOPA to have favorable effects on both night sleep and motor symptoms. Thus, improved rigor and akinesia are accompanied by a decrease of waking periods, an increase of synchronized and REM-sleep, and a normalized stage sequence. Furthermore, patients with little or no clinical improvement after treatment with L-DOPA also fail to show an improvement of night sleep but acquire a longer REM-stage latency. The objective data agree with the patients' subjective rating of their own improvement.

An increase of REM-latency is considered to be a specific effect of L-DOPA. Increased REM-latency is accompanied by a decrease of paradoxical sleep in the first half of the night, and a REM-rebound in the second half night. This is statistically significant only in patients with minor clinical improvement. Later recordings suggest that the influence of L-DOPA on REM-sleep and sleep sequence is subject to adaptation.

Key words: Sleep-EEG — Parkinson's Disease — L-DOPA — Sleep Stages — Sequential Analysis.

Zusammenfassung. 1. Der Einfluß der L-DOPA-Therapie auf den Nachtschlaf wird bei 24 Parkinson-Patienten (47—72 Jahre alt) untersucht. Neben polygraphischer Ableitetechnik wird das Tönnies-EISA-Verfahren angewendet.

2. Vor der Behandlung zeigen 40 polygraphische Nachtableitungen, daß Parkinson-Kranke häufig Schlafstörungen haben mit vermehrten und verlängerten Wachphasen, vermindertem REM- und Tiefschlafanteil und gestörtem cyclischem Ablauf der Schlafstadien, verglichen mit gleichaltrigen Gesunden.

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 70 (Hirnforschung u. Sinnesphysiologie) und der Fa. Hoffmann-LaRoche A.G., Grenzach, durchgeführt.

3. Unter L-DOPA-Therapie ergeben 40 weitere Schlaf-EEG Veränderungen des Nachtschlafs. Dabei werden *zwei verschiedene Gruppen* mit klarer Beziehung zum motorischen Therapieerfolg unterschieden. *Gruppe I mit guter Besserung von Akinese und Rigor* zeigt auch eine deutliche Tendenz zur *Normalisierung des Nachtschlafs*: Verminderung der Wachphasen, Zunahme von REM-Schlaf und synchronisiertem Schlaf und geringer gestörte Stadien-Sequenz. Bei *Gruppe II mit geringem oder fehlendem motorischen Therapieerfolg* wird zwar der *gestörte Nachtschlaf nicht gebessert*, aber der REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte verlängert. Diese objektiven Schlafdaten entsprechen etwa der subjektiven Beurteilung der Patienten über ihren Schlaf.

4. Ein *typischer L-DOPA-Effekt* ist die *frühe Unterdrückung von REM-Schlaf für einige Stunden* (erste Nachthälfte). Bei der Patientengruppe mit geringem Therapie-Effekt wird die *REM-Latenz* unter L-DOPA signifikant verlängert, der prozentuale *REM-Anteil in der ersten Nachthälfte verringert* und in der zweiten Hälfte der Nacht im Sinne eines *REM-Rebounds* wieder aufgeholt. Dieser Einfluß des L-DOPA auf den REM-Schlaf und auf den cyclischen Ablauf der Stadien (Sequenzanalysen) zeigt im zeitlichen Verlauf bei späteren Ableitungen eine *Gewöhnung* mit verminderter Wirkung.

Schlüsselwörter: Schlaf-EEG — Parkinson-Syndrom — L-DOPA — Schlafstadien — Sequenzanalysen.

Der Einfluß der Katecholamine und des Serotonins einschließlich ihrer Vorstufen und Synthesehemmer auf den Schlaf ist im Tierexperiment vielfach untersucht, beim Menschen jedoch noch weitgehend unklar. Zwischen beiden Stoffgruppen besteht ein gewisser Antagonismus im Hinblick auf den Schlaf. Durch eine Synthesehemmung des Serotonins mit Parachlor-Phenylalanin kommt es bei der Katze zu einer Verminderung von synchronisiertem Schlaf bis zur totalen Schlaflosigkeit [12].

Die Beziehung zwischen Katecholaminen und den Traumstadien des REM-Schlafs (paradoxe Schlaf) ist nicht geklärt [27]. Es wird angenommen, daß REM-Schlaf durch katecholaminhaltige Neurone im Pons-Gebiet des Hirnstamms beeinflusst wird [12]. Sicher ist dies jedoch nur ein Teil eines sehr komplizierten Systems, wobei Ergebnisse von Tierversuchen nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind.

Übereinstimmend finden alle Untersucher, daß L-DOPA als Vorstufe von Dopamin und Noradrenalin im Tierversuch und beim Menschen [16, 25, 30] vorübergehend zu einer arousal-Reaktion mit desynchronisiertem EEG führt.

Der Einfluß von L-DOPA auf den Nachtschlaf beim Menschen wurde wegen der günstigen Wirksamkeit dieser Substanz auf extrapyramidale motorische Symptome vorwiegend bei Parkinson-Kranken untersucht. Es sind bisher jedoch nur Ergebnisse von kleineren Patientengruppen mitgeteilt worden [9, 14, 17, 21, 30]. Dabei zeigte sich nicht nur ein Einfluß auf den REM-Schlaf, sondern auch auf die Latenzzeit bis zum Einschlafen, die nächtlichen Wachperioden, den Anteil von synchronisiertem Schlaf und eine Veränderung des cyclischen Ablaufs des Schlafs.

Die quantitativen Auswertungen dieser kleinen Serien ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Zum Teil wird eine Verminderung des REM-Schlafs [17,30], bei anderen Untersuchungen ein deutlicher Anstieg beschrieben [9,14,18,21]. Auch bezüglich des Tiefschlafes und nächtlicher Wachperioden stimmen die Ergebnisse nicht überein. Immerhin ist in einzelnen Serien eine Tendenz zur Normalisierung des häufig gestörten Nachtschlafes bei Parkinson-Kranken zu erkennen [5,14,18,20,21]. Schmidt [20] geht sogar so weit, daß er im Schlafprofil des Parkinson-Patienten einen empfindlichen Parameter für den therapeutischen Effekt des L-DOPA und für die Einstellung auf die optimale Dosis sieht.

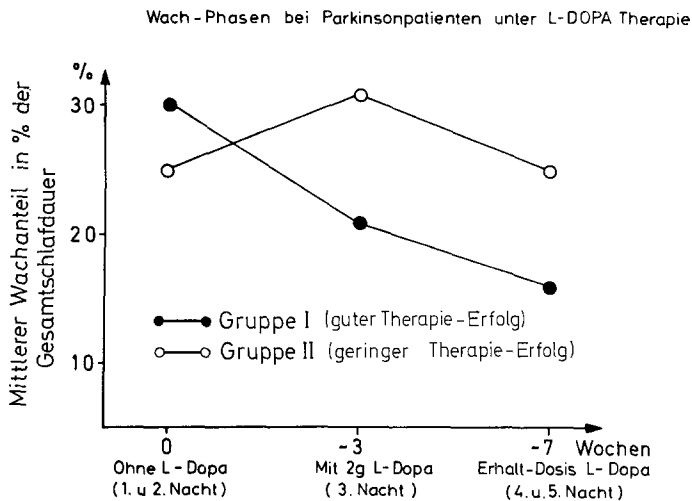


Abb.1. Wach-Anteil in Prozent der Gesamt-Schlafdauer bei Parkinson-Patienten im Zeitverlauf ohne und mit L-DOPA-Therapie. Bei Patienten mit gutem klin. Therapieerfolg (●—●) durch L-DOPA nimmt der Wachanteil deutlich ab — der Schlaf zeigt eine Tendenz zur Normalisierung. Bei Patienten mit mäßigem oder fehlendem klin. Therapieerfolg (○—○) zeigt sich bezüglich des Wachanteils keine Besserung des Nachtschlafes

In der hier vorliegenden größeren Serie sollen die bislang widersprüchlichen Befunde über den Einfluß von L-DOPA auf den Schlaf bei Parkinson-Patienten überprüft und möglichst statistisch gesichert werden. Besonders hervorgehoben wird die bislang nicht beachtete Bedeutung der Unterscheidung des REM-Schlafanteils in der ersten und zweiten Hälfte der Nacht (REM-Rebound), die Abhängigkeit der Nachtschlafveränderungen vom klinischen Therapieerfolg und die quantitative Auswertung der Übergänge der einzelnen Schlafstadien untereinander mit Hilfe der sog. Sequenzanalyse [5].

Patienten und Methoden

A. Terminologie. Die Schlafstadien werden nach der internationalen Nomenklatur (Rechtschaffen u. Kales [19]) eingeteilt. Aus technischen Gründen wird in einem Teil der Nachtableitungen das Stadium 1 und 2 (alte Nomenklatur B u. C) als leichter Schlaf zusammengefaßt. Bei allen Ableitungen wird das Stadium 3 und 4 (entsprechend D u. E) als *tiefer Schlaf* bezeichnet. Stadium REM wird synonym mit paradoxem Schlaf oder Traumschlaf gebraucht.

B. Krankengut. Es wurden 24 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 47 und 72 Jahren mit Parkinson-Syndrom (idiopathisch, arteriosklerotisch, post-encephalitisch) untersucht. In Tab.1 sind die klinischen Daten dieser Patientengruppe zusammengefaßt. Die Ausprägung der Symptome Akinese, Rigor und Tremor wurde als fehlend (Ø), leicht (+), mittel (++) oder schwer (+++) durch die Anzahl der Symbole gekennzeichnet. Die Patientengruppe wurde nach dem Therapieerfolg unter L-DOPA in 2 gleich große Gruppen unterteilt. Die Beurteilung des Therapieerfolges wurde nach dem klinischen Bild unter besonderer Berücksichtigung von Akinese und Rigor durchgeführt. Die Untergruppen sind in der Reihenfolge Patient 1—12 *guter Therapieerfolg*, Patient 13—24 *mittlerer und fehlender Therapieerfolg* angeordnet. Diese Unterteilung ist bei mittlerem Therapieerfolg schwierig und z.T. willkürlich. Immerhin besteht hierfür eine gewisse Berechtigung, da bekannt ist, daß durch das L-DOPA in etwa 50% ein guter bis sehr guter Therapieerfolg erreicht wird und in etwa 50% ein mäßiger bis fehlender Erfolg [3]. Die Kontrollgruppe von 10 Gesunden war jüngeren Alters.

C. Methodik. Bei jedem Patienten wurden vor Beginn der L-DOPA-Therapie an 2 aufeinanderfolgenden Nächten eine polygraphische Nachtschlaf-EEG-Registrierung durchgeführt. Mindestens 3 Tage vor diesen ersten Ableitungen wurden alle den natürlichen Schlaf beeinflussenden Medikamente abgesetzt. Nach diesen beiden Ableitungen wurde dann nach dem üblichen Dosierungsschema eine orale L-DOPA-Behandlung eingeleitet. Beim Erreichen einer Gesamtdosis von 2 g wurde die 3. polygraphische Nachtschlafregistrierung durchgeführt. Die 4. Ableitung erfolgte 3 Tage nach Erreichen der Höchstdosis von L-DOPA, die bei den einzelnen Patienten unterschiedlich zwischen 2 und 5 g/die lag. Die 5. Ableitung wurde durchgeführt, nachdem der Patient mit einer Erhaltungsdosis 4 Wochen in seinem gewohnten Milieu zugebracht hatte. Bei einzelnen Patienten konnte das Versuchsprogramm in der obengenannten Weise aus technischen oder persönlichen Gründen nicht vollständig durchgeführt werden. Zur Auswertung kamen 40 Nächte ohne L-DOPA-Therapie und 40 Nächte mit L-DOPA-Therapie, wovon letztere Gruppe unterteilt wurde in 20 Nächte bei einer L-DOPA-Gesamtdosis von 2 g/die und 20 Nächte mit Höchst- oder Erhaltungsdosis unterschiedlicher Höhe. Mit den Registrierungen wurde jeweils gegen 21 Uhr begonnen, um einen konstanten Abstand zur letzten Verabreichung der L-DOPA-Medikation (jeweils 18.00 Uhr) zu gewährleisten. Die letzte L-DOPA-Medikation erfolgte zum Abendessen regelmäßig gegen 18.00 Uhr. Es wurde jeweils über mindestens 7 Std bis zum spontanen morgendlichen Erwachen abgeleitet.

Mit selbstgefertigten Klebeelektroden (Ag-AgCl) wurden 4 EEG-Ableitungen, EOG, EMG (Kinn), EKG und Atmung (Thermoelement) auf einem Siemens 8-Kanal-Mingograph registriert. Auf einem Zusatzkanal wurde bei einem Teil der Patienten mittels eines Beschleunigungsmessers (Accelerometer nach Burchard/Kapp) der Tremor und sonstige Bewegungen an der rechten Hand mitregistriert. — Eine occipitale EEG-Ableitung, das EOG und EMG (Kinn) wurden parallel auf dem automatischen EEG-Intervallspektrum-Analysator Tönnies aufgenommen. Zu Einzelheiten dieses Verfahrens verweisen wir auf frühere Arbeiten [4, 23].

Tabelle 1

Lauf. Nr.	Patient	Ge- schlecht	Alter	wahrsch. Genese	Dauer der Erkr. in Jahren	Akinese	Rigor	Tremor	Erhaltungs- dosis L-DOPA	Klin. Bess. bez. Akinese und Rigor	gut ← Behandlungserfolg → mittl. bis geringer	
1	B. M.	♀	47	ID	1	++	+	+	4,0	++		
2	G. H.	♀	65	ART	2	++	++	+	3,0	++	+	
3	L. H.	♂	50	ID	2	+	+	(+)	3,0	++	+	
4	R. O.	♂	60	ART	7	+	+	++	1,5	++	+	
5	R. E.	♂	67	ID	5	+	+	++	1,5	++	+	
6	S. A.	♀	58	ID	4	++	++	+	4,0	++	+	
7	M. G.	♂	63	ID	4	++	++	+	3,0	++	+	
8	B. G.	♂	62	ID	3	++	++	(+)	4,0	++	+	
9	B. F.	♀	53	ID	9	+	++	(+)	2,5	++	+	
10	L. C.	♂	59	ID	2	+	+	++	2,0	++	+	
11	W. M.	♀	55	ID	16	++	++	++	1,5	++	+(+)	
12	T. R.	♂	67	ART	4	++	++	++	2,0	++	+	
13	L. F.	♂	64	ENC	10	+	++	+	2,0	(+)		
14	K. E.	♂	62	ART	12	++	++	++	2,0	+		
15	S. A.	♂	63	ART	4	++	+	++	3,0	+		
16	O. A.	♀	57	ID	13	++	++	++	2,5	+		
17	L. C.	♀	60	ID	2	++	++	(+)	3,0	+		
18	H. G.	♂	66	ART	4	++	++	+	(2,0)	Ø		
19	N. M.	♀	61	ART	3	++	++	Ø	4,0	+		
20	B. D.	♀	53	ID	1	+	++	++	3,0	+		
21	S. M.	♀	56	ART	6	++	++	+	2,0	+		
22	M. H.	♀	40	ENC	15	++	++	+	1,0	(+)		
23	H. P.	♂	67	ID	1	(+)	Ø	++	Ø	Ø		
24	H. G.	♂	72	ART	6	++	++	+	3,5	(+)		

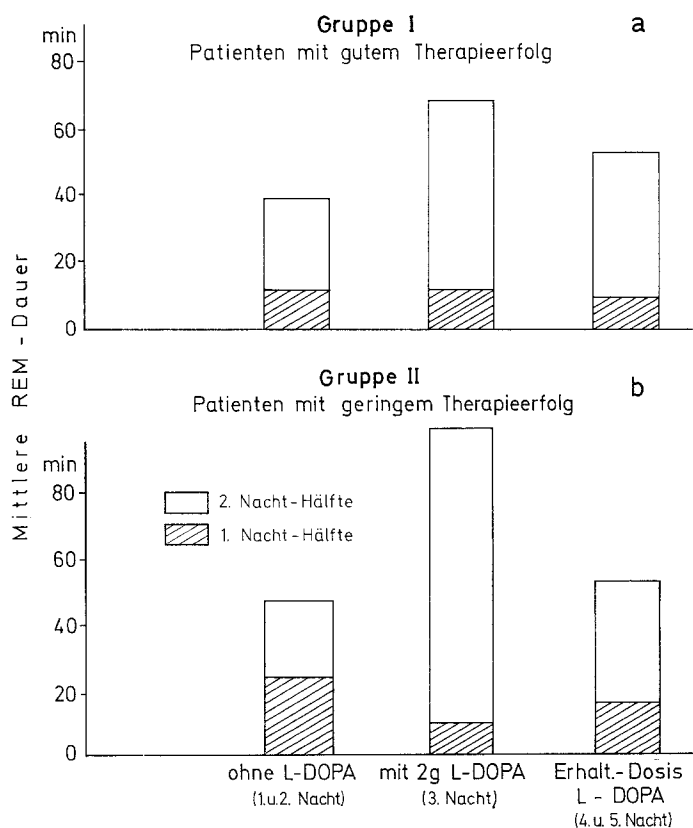


Abb.2. REM-Schlaf-Anteile in der ersten Nachthälfte (▨) und zweiten Nachthälfte (□) bei Parkinson-Patienten ohne und mit L-DOPA-Therapie. a Bei Patienten mit gutem klinischem Therapieerfolg steigt die mittlere Gesamt-REM-Dauer unter L-DOPA deutlich an mit Adaptation unter der Erhaltungsdosis. Der Anteil in der ersten Nachthälfte verändert sich kaum. b Bei Patienten mit geringem Therapieerfolg steigt ebenfalls die mittlere Gesamt-REM-Dauer an. Der REM-Anteil in der ersten Nachthälfte verringert sich unter 2 g L-DOPA deutlich, um bei späteren Ableitungen unter Erhaltungsdosen wieder leicht anzusteigen

Bei der *Auswertung* wird an dem sog. EISA-Gramm die Dauer des jeweiligen Schlafstadiums in Minuten abgelesen. Zur Kontrolle wurde jeweils das Original-EEG mit ausgewertet. Die Gesamtdauer einer Nacht und die quantitativen Angaben über den Prozentsatz der einzelnen Schlafstadien beziehen sich auf den Zeitraum zwischen dem 1. Einschlafen bis zum Ende des letzten Schlafstadiums vor dem dauernden Wachsein am Morgen. Die REM-Latenz bezeichnet die Zeit zwischen erstem Einschlafen bis zum ersten Auftreten einer REM-Phase. Die Unterteilung des REM-Anteils in die Anteile der ersten und zweiten Nachthälfte erfolgte konstant bei allen Patienten entsprechend dem Zeitraum vom Einschlafen

bis 1 Uhr nachts und für die zweite Hälfte von 1 Uhr nachts bis zum morgendlichen Erwachen. Nicht berücksichtigt bleibt bei diesem Vorgehen die unterschiedliche Einschlafzeit. Als entscheidendes Kriterium für diese Unterteilung der beiden Nachthälften wird der Abstand zur letzten L-DOPA-Medikation angesehen.

Die Dauer der einzelnen Schlafstadien wurde auf Lochkarten verschlüsselt und nach einem speziellen Computerprogramm weiter statistisch bearbeitet. Mit diesem Programm wurde jede Nacht einzeln und verschiedene Gruppierungen von Nächten getrennt ausgewertet. Nach Vorliegen der Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Nächte und die obengenannten Gruppen wurden die Unterschiede nach verschiedenen statistischen Verfahren geprüft.

Ergebnisse

a) Übersicht

Die Auswertung von 40 Schlafableitungen bei 24 Patienten vor L-DOPA-Therapie zeigt vermehrte und verlängerte Wachphasen, einen erniedrigten prozentualen Anteil von REM-Schlaf und Tiefschlaf und einen gestörten cyclischen Ablauf in der Aufeinanderfolge der einzelnen Schlafstadien (Sequenzanalyse). Da eine eigene altersentsprechende Kontrollgruppe fehlt, wurden Altersschlafuntersuchungen aus der Literatur zum Vergleich herangezogen [5, 8, 13, 28]. Subjektive Angaben der Patienten über ihren Schlaf und die Selbstbeurteilung des Erholungseffektes (Fragebogen) stimmen im wesentlichen mit den objektiven Auswertungen überein.

Die L-DOPA-Therapie hat einen unterschiedlichen Einfluß auf den Nachtschlaf von Parkinson-Patienten. Diese Unterschiede lassen sich gruppieren und in Beziehung setzen zu dem klinischen Therapieeffekt von L-DOPA auf die Leitsymptome des Krankheitsbildes. Patienten mit einer guten klinischen Besserung von Akinese und Rigor unter L-DOPA zeigen auch eine deutliche Tendenz zur Normalisierung ihres Nachtschlafes. Kranke mit geringem oder fehlendem Therapieerfolg zeigen eher eine Tendenz zur Verschlechterung ihres Nachtschlafes. Dieser entgegengesetzte Einfluß des L-DOPA erklärt z. T. die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur, die anhand kleiner Serien über die Einwirkung des L-DOPA auf den Nachtschlaf bei Parkinson-Patienten beschrieben wurden (s. Einleitung).

Der Einfluß des L-DOPA auf den Schlaf hängt auch von der Höhe der Dosierung und der Dauer der Behandlung ab. Bei der folgenden Übersichtstabelle (Tab. 2) ist bemerkenswert, daß die Veränderungen durch L-DOPA in der jeweils 3. Nacht (2 g L-DOPA/die) am deutlichsten und in den späteren Nächten weniger ausgeprägt sind. Darin zeigt sich vielleicht eine Gewöhnung oder Adaptation der Schlafregulation an das L-DOPA. Zur statistischen Prüfung der Einflüsse wurden Varianzanalysen durchgeführt. Sofern die Daten Beobachtungslücken enthielten, wurde, um diese Daten nicht zu verwerfen, auf den *t*-Test für unab-

Tabelle 2

Schlafstadien (Mittelwerte in % der Gesamtschlaf- dauer	Patienten	1. u. 2. Nacht (vor L-DOPA- Therapie)	3. Nacht (mit 2 g L-DOPA	4. u. 5. Nacht (mit Erhaltungs- dosis)
Wach %	Gruppe I	30,0	21,1	16,1
	Gruppe II	25,4	31,2	24,9
REM %	Gruppe I	10,8	16,9	13,2
	Gruppe II	14,6	11,0	13,2
Leichter Schlaf (1 + 2) %	Gruppe I	50,8	51,6	61,4
	Gruppe II	54,0	45,2	38,9
Tiefschlaf % (3 + 4)	Gruppe I	6,6	8,7	7,6
	Gruppe II	5,4 ^a	10,8	19,7 ^a
Gesamtschlaf- dauer in Minuten	Gruppe I	487,2 min	482 min	498,6 min
	Gruppe II	493,9 min	507 min	490,2 min

^a Statistisch signifikant ($\alpha \leq 1\%$)¹.

Gruppe I = Patienten mit gutem Therapieerfolg.

Gruppe II = Patienten mit geringem Therapieerfolg.

hängige Stichproben zurückgegriffen. Die Unabhängigkeit wurde zuvor durch Korrelationsrechnung überprüft.

b) L-DOPA und REM-Schlaf bei Parkinson-Patienten

Entsprechend den tierexperimentellen Befunden ist durch L-DOPA eine Unterdrückung des REM-Schlafes über einige Stunden zu erwarten. Es kommt unter L-DOPA in unserer Serie zu einer deutlichen *Verlängerung der REM-Latenz*. Statistisch signifikant ist diese Verlängerung der REM-Latenz nur bei der Gruppe mit geringem Therapieerfolg ($\alpha \leq 5\%$).

Diese Verlängerung der REM-Latenz geht mit einer Verminderung des prozentualen REM-Anteiles in der ersten Hälfte der Nacht einher. In der zweiten Hälfte der Nacht konnten wir eine leichte Zunahme des prozentualen REM-Schlaf-Anteiles (REM-Rebound) beobachten. Dieser Einfluß auf den REM-Schlaf zeigt ebenfalls zwischen Gruppe I (guter Therapieeffekt) und Gruppe II (geringer Therapieeffekt) deutliche Unterschiede (REM-Rebound-Effekt bei Gruppe I statistisch signifikant: $\alpha \leq 5\%$).

¹ Herrn Dr. J. Bammert, Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Univ. Freiburg i. Br. danken wir für die Durchführung der schwierigen und mühevollen statistischen Berechnungen.

Tabelle 3. REM-Latenz (nur Gruppe II)

	Mittelwert in min	Median in min
1. Nacht (ohne L-DOPA)	137 ^a	138
2. Nacht (ohne L-DOPA)	113 ^a	113
3. Nacht (2 g L-DOPA)	213 ^a	189
4. u. 5. Nacht (Erhalt. Dosis L-DOPA)	171	173
Normal-Werte nach der Literatur [13]	100—120	

^a Statistisch signifikant ($\alpha \leq 5\%$) nach *t*-Test für unabhängige Stichproben.

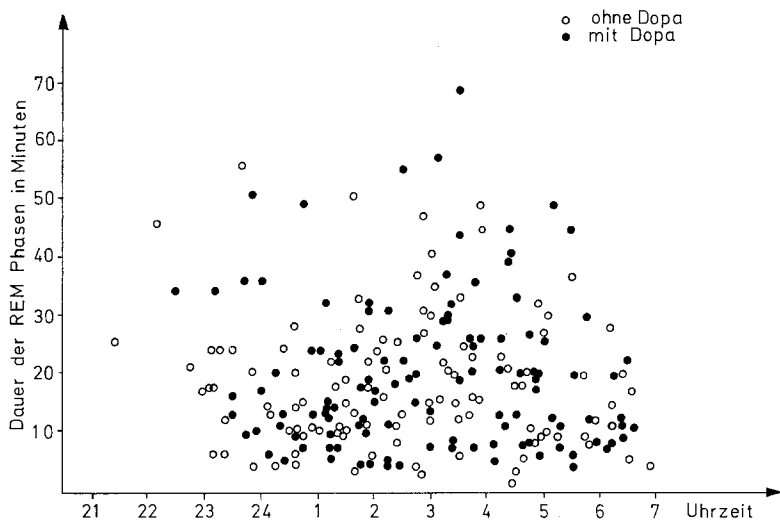


Abb.3. REM-Schlaf-Phasen bei Parkinson-Patienten ohne und mit L-DOPA-Therapie. Verteilung der Phasen über die Nacht und Dauer jeder einzelnen REM-Phase in Minuten. Die oben beschriebene Verzögerung der REM-Latenz unter L-DOPA-Therapie zeigt sich in den relativ häufigeren leeren Kreisen (ohne L-DOPA) zu Beginn der Nacht im Vergleich zu den ausgefüllten Kreisen (mit L-DOPA)

Die *Dauer der einzelnen REM-Phasen* zeigt keine verwertbare Abhängigkeit vom L-DOPA. Auch bei Betrachtung verschiedener Zeitabschnitte innerhalb der Nacht ergibt sich rechnerisch kein Hinweis für einen Einfluß des L-DOPA auf die Länge der einzelnen REM-Phasen. Als Überblick über die Verteilung und die Dauer sämtlicher REM-Phasen unserer Serie (mit und ohne L-DOPA) im Verlauf der Nacht dient die graphische Darstellung (Abb.3).

c) *Cyclischer Ablauf der Schlafstadien: Sequenzanalysen*

Bei der Beurteilung des cyclischen Ablaufes des Nachtschlafes, der Gesetzmäßigkeit in der Aufeinanderfolge der einzelnen Schlafstadien untereinander, kann man sämtliche Schlafprofile in der üblichen Weise aufzeichnen, einem Normalschlaf-Ablauf gegenüberstellen und vergleichend beschreiben. In unserer Serie wurden die Schlafprofile bei Patienten ohne und mit L-DOPA verglichen. Abb.4 zeigt ein Beispiel mit EISA-Gramm. Die Tendenz zur Normalisierung unter L-DOPA-Therapie ist gut zu erkennen.

Eine quantitative Aussage zu dieser Fragestellung ermöglicht die *Sequenzanalyse* mittels einer quadratischen Matrix über alle Stadienwechsel. In der graphischen Darstellung werden nur zwei wichtige Stadien (Wach-Perioden und REM-Schlaf) herausgegriffen und gezeigt, in welchem prozentualen Anteil die anderen Stadien in Wach- oder REM-Schlaf übergehen. Besonders beim Übergang zum REM-Stadium zeigt sich in der Gruppe I eine deutliche Normalisierung. Beim *gesunden Erwachsenen* (Normalgruppe) folgt in 96,5% REM-Schlaf auf Stadium 1 oder 2, bei Parkinson-Patienten ohne L-DOPA nur in 88% und bei Parkinson-Patienten unter L-DOPA wieder in 97% (s. Abb.5: I a—c).

d) *Subjektive Schlafdaten (Auswertung der Fragebogen)*

Bei der Auswertung der subjektiven Angaben zeigen sich wieder deutliche Unterschiede zwischen Gruppe I und II entsprechend den objektiven quantitativen Berechnungen.

Tabelle 4. *Subjektive Angaben über Wachphasen und Intensität des Träumens*

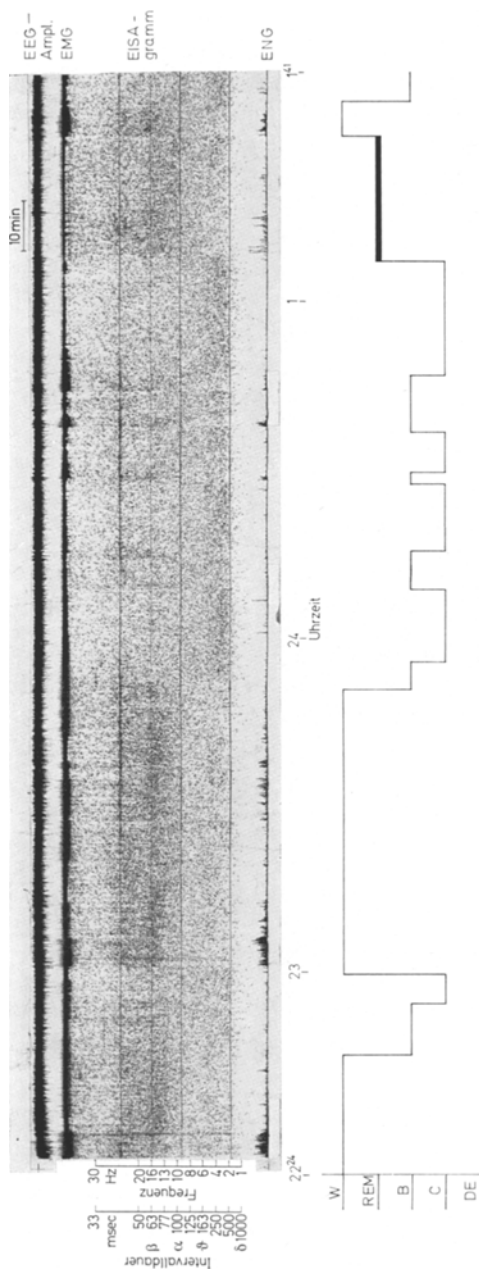
	Wachphasen (Mittelwerte)		Traum-Intensität (Mittelwerte)	
	ohne L-DOPA	mit L-DOPA	ohne L-DOPA	mit L-DOPA
Gruppe I (guter Therapieerfolg)	2, 3	1, 6	0, 4	0, 5
Gruppe II (geringer Therapieerfolg)	1, 9	3, 2	0, 1	0, 7

(Traum-Intensität: nicht = 0; wenig = 1; viel = 2).

Die Tabelle zeigt, daß in der Gruppe II häufigere Wachphasen und intensiveres Träumen subjektiv das Erlebnis des schlechteren Schlafens bestimmen und die objektiven Daten ergänzen. Besseres Schlafen bedeutet für die Gruppe I weniger Wachphasen. Die Erinnerung an Träume

Abb. 4 a und b. *EISA-Gramm und Schlafprofil (Loomis-Schema) eines Parkinson-Patienten vor (a) und während (b) L-DOPA-Therapie.* Trotz der Verkleinerung ist die unterschiedliche Verteilung der Punkte (EEG-Frequenzen) im EISA-Gramm bei den verschiedenen Schlafstadien noch zu erkennen. Unter L-DOPA (b) ist die Normalisierung bezüglich des cyclischen Ablaufes der Schlafstadien deutlich sichtbar

Vor L-DOPA-Therapie



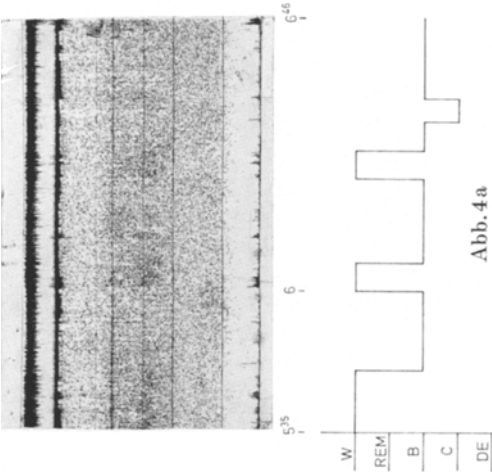
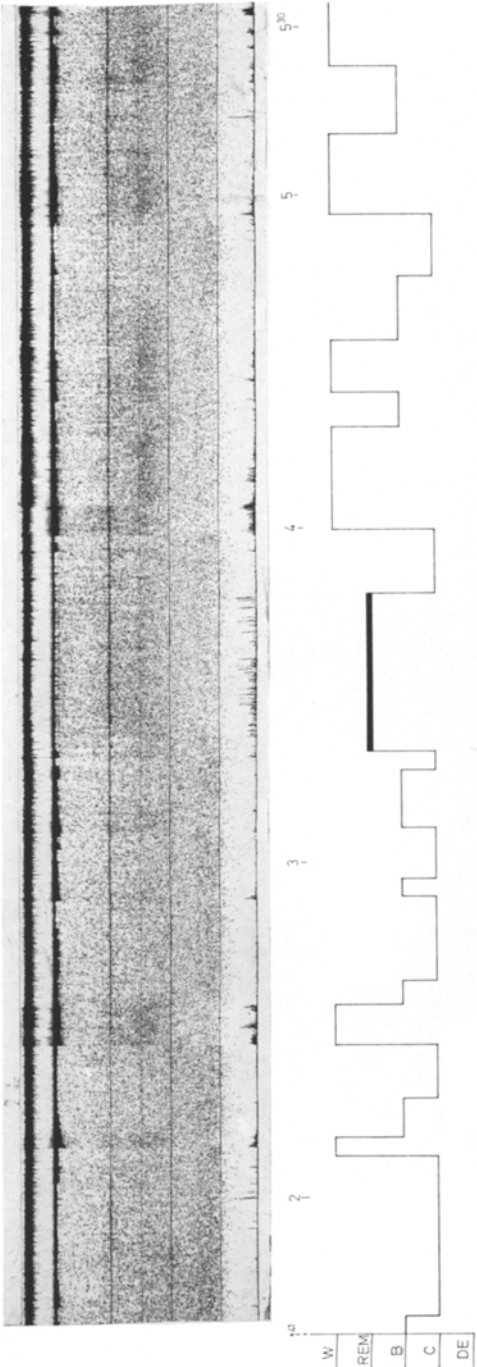
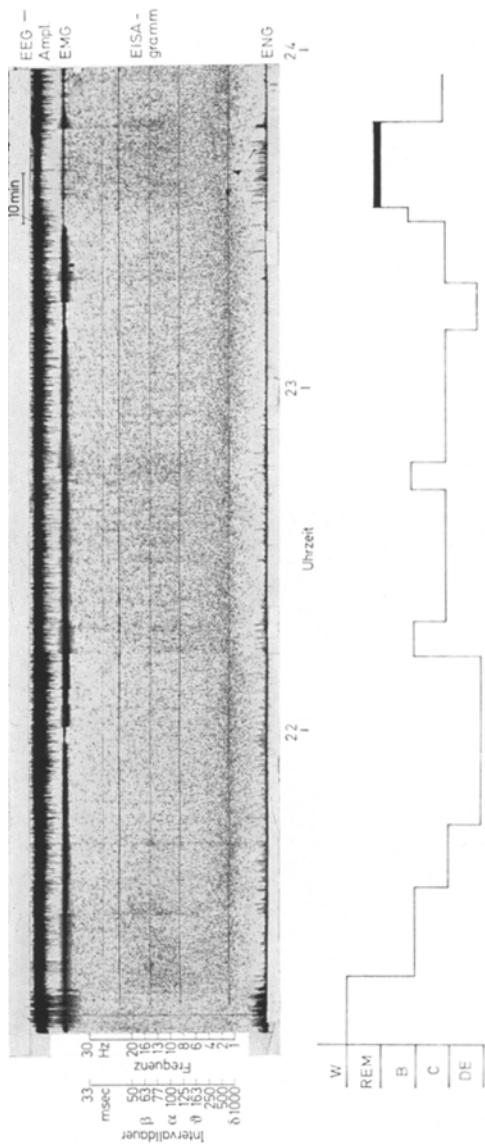
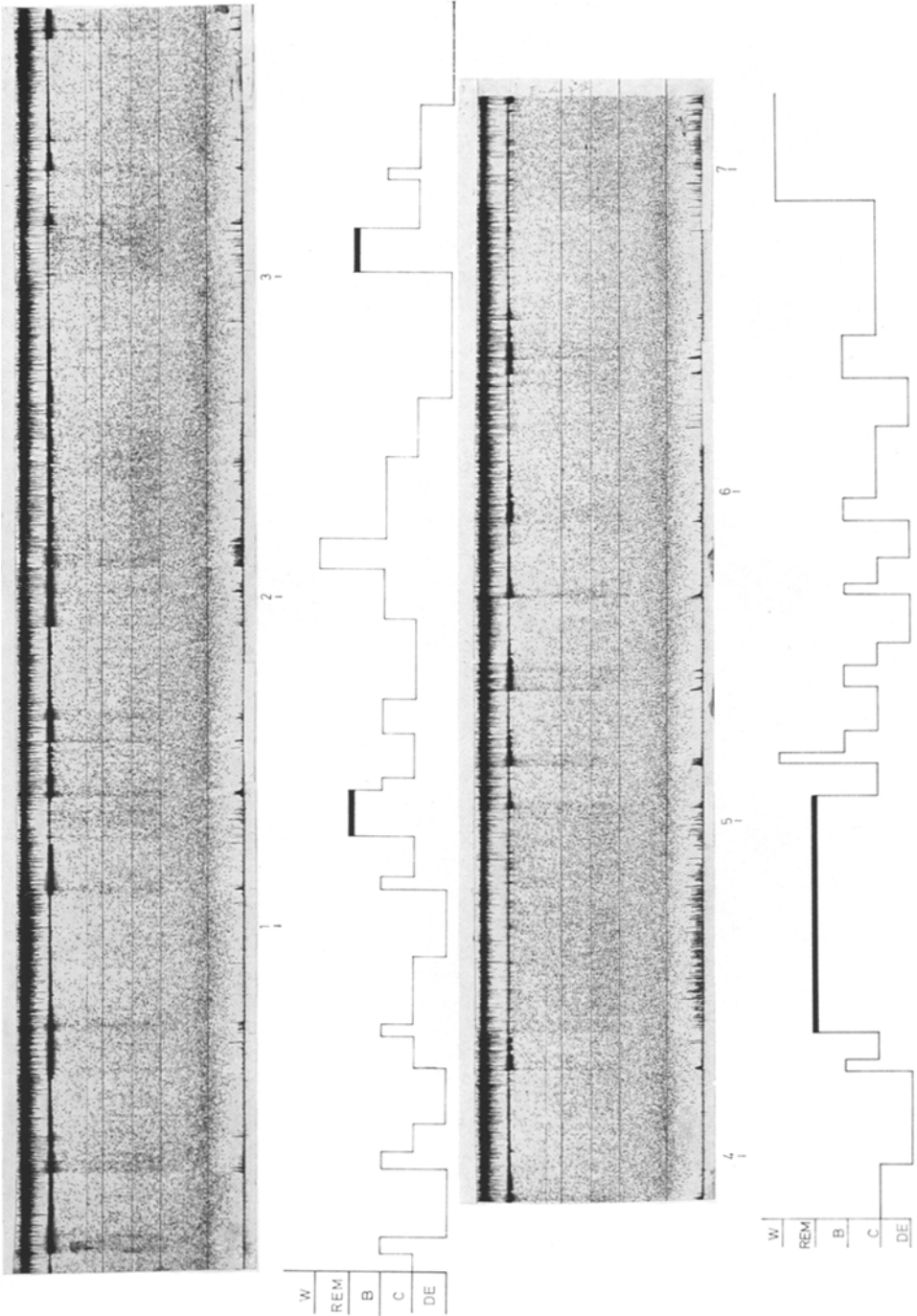


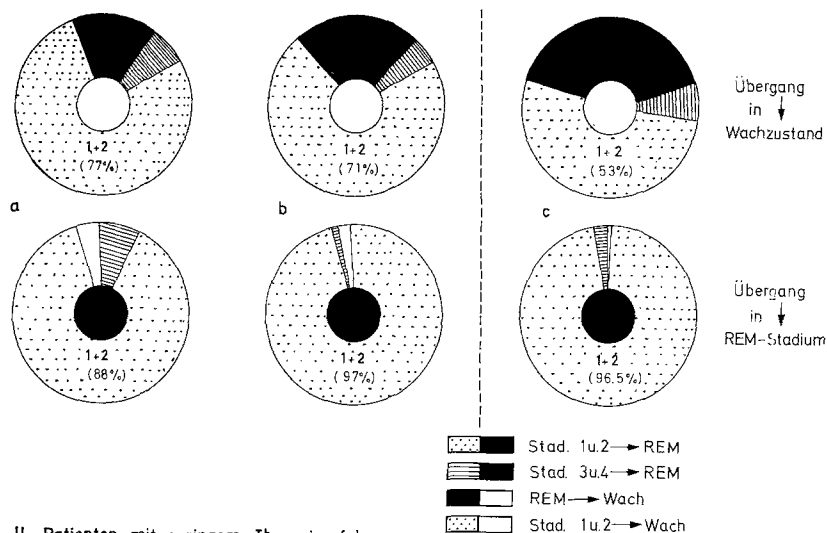
Abb. 4 a

Während L-DOPA-Therapie





I Patienten mit gutem Therapieerfolg



II Patienten mit geringem Therapieerfolg

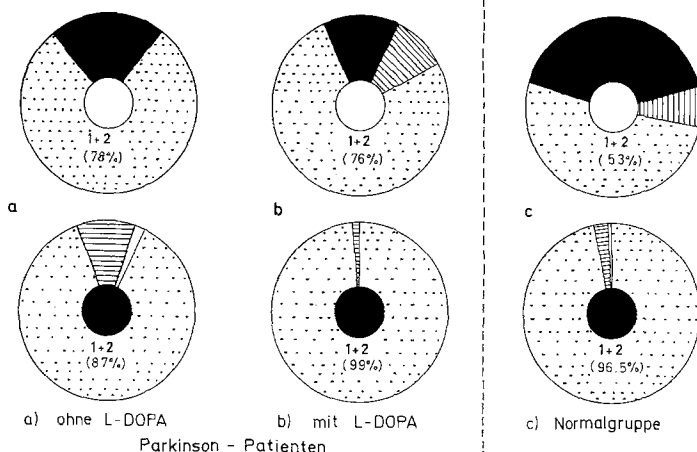


Abb.5. Sequenzanalysen der Schlafstadien bei Parkinson-Patienten ohne (a) und mit (b) L-DOPA-Therapie verglichen mit Kontrollgruppe (c) gesunder Vp. Es werden nur die Übergänge nach Wach und REM dargestellt. Im Zentrum der Kreise steht jeweils das Stadium, in das die anderen Schlafstadien übergehen. Bei Ia geht z. B. in 77% Stad. 1 und 2 in Wach über, während die Patienten im Mittel in 23% aus REM und Tiefschlaf aufwachen. Die Sequenzverteilung einer Normalgruppe (c) ist den Parkinson-Patienten mit gutem (I) und geringem Therapieerfolg (II) gegenübergestellt. Bei Patienten mit gutem Therapieerfolg zeigt sich unter L-DOPA-Therapie (Ib) eine deutliche Tendenz zur Normalisierung des Sequenzprofils — bei der Gruppe II nur geringe Änderung des REM-Übergangs

ist natürlich nicht in Beziehung zu setzen zur Anzahl und Dauer der REM-Phasen. Meist wird die Erinnerung an Träume subjektiv mit dem Erlebnis des „unruhigen Schlafes“ verknüpft ohne Zusammenhang mit der Quantität an REM-Schlaf. Ferner ist beachtenswert, daß der Anteil von Tiefschlaf (Stadium 3 und 4) für den subjektiven Erholungseffekt nicht maßgebend ist, sondern der Anteil an leichtem und mittlerem Schlaf (Stadium 1 und 2). Dies konnte auch bei einer anderen Serie über neurasthenische Schlafstörungen statistisch gesichert werden [15].

Diskussion

Gleichzeitiges Ansteigen von synchronisiertem und REM-Schlaf nach Einnahme von Pharmaka ist ungewöhnlich, da sich bei bisherigen Untersuchungen von Medikamenten meist gegenläufige Verschiebungen der beiden Schlafarten zeigten. Dieser Befund scheint eine Besonderheit bei Parkinson-Kranken zu sein, denn bei gesunden Versuchspersonen wurden nach L-DOPA- und Methyl-Dopa-Medikation Zunahme von REM-Schlaf und eine Verminderung von Tiefschlaf (Stadium 4) beobachtet [2,6].

Obwohl die eingeschränkte Bewegungsfreiheit durch die Akinese, die den Kranken sowohl tags als auch nachts belästigt, der Rigor mit einer schlechteren Entspannung der Muskulatur und reaktiv-depressive Verstimmungen für die Schlafstörung bei Parkinson-Patienten mit verantwortlich sein können, ist möglicherweise auch der verminderte Dopamingehalt [7,11] des extrapyramidalen Systems bei dieser Schlafstörung beteiligt. Der Befund, daß Kranke, welche auf L-DOPA-Gabe gut ansprachen, mehr REM-Schlaf, mehr leichten und mittleren Schlaf sowie weniger nächtliche Wachphasen als die Patientengruppe mit fehlender oder nur geringer klinischer Besserung der extrapyramidal-motorischen Symptome hatten (Tab.2), ist mehrdeutig: sowohl die Besserung der Symptome als auch die Normalisierung des Dopamingehaltes könnten die Schlafverbesserung bewirken. Nach neueren Untersuchungen [10] scheint auch ein Zusammenhang zu bestehen zwischen klinischem Therapieerfolg und Homovanillinsäurekonzentration im Liquor. Ob letztere auch mit der Schlafnormalisierung korreliert, ist nicht untersucht.

Da die Besserung des Nachtschlafs nach Behandlung mit 2 g L-DOPA pro Tag am deutlichsten und während der Nächte mit Erhaltungsdosis geringer ausgeprägt ist, liegt wahrscheinlich ein Habituationseffekt vor. Dieser Effekt betrifft in unserer Gruppe nur den Einfluß des L-DOPA auf das Schlafverhalten und nicht den Therapieerfolg.

Bei Patienten mit geringem Therapieerfolg findet sich eine Zunahme der REM-Latenz, die mit einer relativen Zunahme von paradoxem Schlaf in der zweiten Hälfte der Nacht einhergeht. Die in der ersten Hälfte der Nacht sichtbare Minderung von paradoxem Schlaf, der eine kompen-

satorische Zunahme in der zweiten Hälfte folgt, spricht dafür, daß bereits innerhalb einer Nacht ein *REM-Rebound* möglich ist. An einem Fall hatte dies auch schon Wyatt beschrieben. Noch deutlicher allerdings war bei ihm der REM-Rebound nach Absetzen einer Maximaldosis von L-DOPA in den folgenden Nächten [30]. Letzterer Effekt ist jedoch nach Entzug zahlreicher Medikamente bekannt (z. B. Imipramin und Barbiturate) und nicht für das L-DOPA spezifisch. Eine von Wyatt für sicher gehaltene Abnahme von REM-Schlaf durch L-DOPA bei Parkinson-Patienten gilt somit nur für die erste Hälfte der Nacht. Die widersprüchlichen Befunde von anderen Autoren bezüglich des Einflusses von L-DOPA auf den REM-Schlaf sind nicht nur durch zu kleine Patientenzahlen bedingt, sondern auch durch die fehlende Unterscheidung von Patienten mit gutem und geringem Therapieerfolg. Wenn man in unserer Serie beide Gruppen zusammenzählt, ergeben sich keine signifikanten Veränderungen des prozentualen REM-Anteils unter der L-DOPA-Therapie (s. Tab.2).

Bei der klinischen Besserung der Symptome unter L-DOPA ist auch der „*psychotrope Effekt*“ des L-DOPA zu berücksichtigen, der bei fast allen Patienten zu beobachten ist. Die Patienten werden lebhafter, zugewandter, aktiver und gelegentlich fast etwas euphorisch. Ob dies die subjektive Beurteilung über den Schlaf am Morgen beim Ausfüllen des Fragebogens beeinflußt, muß offenbleiben.

Obwohl sich bei unseren Patienten keine deutliche Besserung des *Tremors* unter L-DOPA gezeigt hat, sind Tremorregistrierungen im Schlaf bei Parkinson-Kranken neurophysiologisch interessant. Daß Tremor auch im REM-Schlaf während Gruppen rascher Augenbewegungen vorkommt, wurde bisher nur von April [1] bei einem Patienten und auch in unserer Serie bei einem unbehandelten Parkinson-Kranken beobachtet [14]. Dieser Befund zeigt, daß supraspinale descendierende Hemmungsmechanismen auch im REM-Schlaf bei Parkinson-Kranken deutlich vermindert sind [26]. Die Mundbodenmuskulatur zeigte jedoch eine totale Muskelentspannung im paradoxen Schlaf wie bei Gesunden.

Bemerkenswert ist auch die große Konstanz der Tremorfrequenz im Schlaf, die wir in unseren Registrierungen bestätigen konnten. Als seltene Ausnahme wird von Tassinari et al. [22] eine Verdoppelung der Tremorfrequenz beim Einschlafen beschrieben. Die meisten biologischen Rhythmen, wie die EEG-Wellen, der Atemrhythmus und auch die Herzfrequenz zeigen deutliche Veränderungen im Schlaf. Speziellere Untersuchungen des Tremors im Schlaf an einem größeren Krankengut stehen noch aus.

Literatur

1. April, R. S.: Observations on parkinsonian tremor in all-night-sleep. *Neurology* (Minneap.) **16**, 720—724 (1966).

2. Baekeland, F., Lundwall, L.: Effects of methyldopa on sleep patterns in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **31**, 269—273 (1971).
3. Barbeau, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease: A critical review of nine years experience. *Canad. med. Ass. J.* **101**, 791—800 (1969).
4. Beck, U., Kendel, K.: Polygraphische Nachtschlafuntersuchungen bei Patienten mit Hirnstammläsionen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **214**, 331—346 (1971).
5. — — Gottschaldt, M.: Sequenz Analyse der Schlafstadien bei verschiedenen Schlafstörungen. *EEG-EMG* **2**, 145 (1971).
6. Bonasegla, F., Maregati, E.: Effects of administration of L-DOPA on sleep stages. *Rass. Studi psychiat.* **57**, 797—805 (1968).
7. Ehringer, H., Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960).
8. Feinberg, I., Carlson, V. R.: Sleep variables as a function of age in man. *Arch. gen. Psychiat.* **18**, 239—250 (1968).
9. Fischer, P. A., Schneider, E., Jakobi, P., Maxion, H.: Verlaufsuntersuchungen während der L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. *Pharmakopsychiat.* **4**, 136—148 (1971).
10. Godwin-Austen, R. B.: Comparison of benefit from L-Dopa in Parkinsonism with increase of amine metabolites in the CSF. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 219—223 (1971).
11. Gründig, E., Gerstenbrand, F.: Über den Zusammenhang zwischen der Parkinson-Symptomatik und einer Störung des Aminosäurehaushaltes im ZNS. *Wien. klin. Wschr.* **82**, 811—816 (1970).
12. Jouvet, M.: Biogenic amines and states of sleep. *Science* **163**, 32—40 (1969).
13. Jovanović, U. J.: Normal sleep in man. Stuttgart: Hippokrates 1971.
14. Kendel, K., Beck, U.: Nocturnal sleep in patients suffering from Parkinson's disease under L-DOPA treatment. In: P. Stern, ed.: *International Symposium on Experimental Tremor, Sarajevo 1971*. (Im Druck.)
15. — Kruschke, U., Beck, U.: Polygraphische Nachtschlafuntersuchungen bei Patienten mit neurasthenischer Schlafstörung. (In Vorbereitung.)
16. Marsh, G. G., Markham, C. M., Ansel, R.: Levodopa's awakening effect on patients with parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 209—218 (1971).
17. Muratorio, A., Murri, L., Cerone, G.: Indagine poligrafica del sonno notturno nelle sindromi parkinsoniane. Effetti del trattamento con levo-dopa. (Polygraphic study of sleep in parkinsonism. Effects of treatment with L-DOPA.) *Riv. Neurobiol.* **16**, 361—376 (1970).
18. Puca, F. M., di Perri, R.: Analisi comparative degli effetti della Levo-DOPA sul sonno di atetosici e parkinsoniani sotto posti e non a talamolisi. *Riv. Neurol.* **40**, 365—373 (1970).
19. Rechtschaffen, A., Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington: Public Health Service. US Government printing office 1968.
20. Schmidt, H. S., Knopp, W.: Sleep in Parkinson's disease: The effect of L-Dopa. The Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Abstract. First Int. Congr. Bruges 1971.
21. Schneider, E., Maxion, H.: Der Einfluß von L-Dopa auf den Nachtschlaf von Parkinsonkranken. In: U. J. Jovanović, Hrsg.: *Die Natur des Schlafes. Int. Symposium, Würzburg 1971* (im Druck).

22. Tassinari, C. A., Broughton, R., Poire, R., Roger, J., Gastaut, H.: Sur l'évolution des mouvements anormaux au cours du sommeil. In: *Le sommeil de nuit normal et pathologique*, pp. 314—333. Paris: Masson & Cie 1965.
23. Tönnies, J. F.: Automatische EEG-Intervall-Spektrumanalyse (EISA) zur Langzeitdarstellung der Schlafperiodik und Narkose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **212**, 423—445 (1969).
24. Traczynska, D., Atzef, E., Pètre-Quadens, O.: Le sommeil dans la maladie de Parkinson. *Acta neurol. belg.* **69**, 727—733 (1969).
25. Visser, S. L., Postma, J. U.: Influence of L-Dopa on the EEG and EMG in Parkinson patients. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* **74**, 315—321 (1971).
26. Voorhoeve, P. E.: Some neurophysiological aspects of Parkinson's disease. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **73**, 329—338 (1970).
27. Warren, C., Stern, P., Morgane, J.: Effects of catecholamine modulating drugs on sleep in the cat. The Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Abstract. First Int. Congr., Bruges 1971.
28. Webb, W. B., Swinburne, H.: An observational study of sleep of the aged. *Percept. motor skills* **32**, 895—898 (1971).
29. Wyatt, R. J., Chase, Th. N., Kupfer, D. J., Scott, J., Snyder, F.: Brain catecholamines and human sleep. *Nature (Lond.)* **233**, 63—65 (1971).
30. — — Scott, J., Snyder, F.: Effect of L-Dopa on the sleep of man. *Nature (Lond.)* **228**, 999—1001 (1970).

Doz. Dr. K. Kendel
Dr. U. Beck, Dipl.-Ing. C. Wita
Neurologische Univ.-Klinik
mit Abteilung für Neurophysiologie
D-7800 Freiburg i. Br.
Hansastr. 9
Deutschland

Dr. E. Hohneck
Dr. H. Zimmermann
Psychiatrische- u. Nerven-Klinik
der Universität
D-7800 Freiburg i. Br.
Hauptstr. 5
Deutschland