

Aus der Klinik bzw. Institut für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**ZIRKADIANE VERTEILUNG DER SPIKE-WAVE AKTIVITÄT BEI IDIOPATHISCH
GENERALISIERTEN EPILEPSIEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

CARLA KÜHNELT

aus **Berlin**

Kiel **2011**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stephani, Klinik für Neuropädiatrie
2. Berichterstatter: Priv. -Doz. Dr. Lang, Klinik für Neurologie
Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.08.2011
gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
1.	Einleitung.....	1
1.1	Idiopathisch generalisierte Epilepsien	1
1.1.1	Benigne myoklonische Epilepsie des Kindesalters	1
1.1.2	Frühkindliche Absence Epilepsie	2
1.1.3	Absence Epilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)	3
1.1.4	Juvenile Absence Epilepsie.....	4
1.1.5	Juvenile Myoklonische Epilepsie.....	5
1.1.6	Aufwach-Grand-mal Epilepsie.....	6
1.2	Pathophysiologie der generalisierten Epilepsien	7
1.3	Die Schlafstadien	9
1.4	Fragestellung	10
2.	Patienten, Material und Methoden	11
2.1	Stichprobenbeschreibung.....	11
2.2	Durchführung	16
2.3	Statistik.....	17
3.	Ergebnisse: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität	18
3.1	Absence Epilepsie des Schulalters	18
3.2	Juvenile Absence Epilepsie.....	20
3.3	Frühkindliche Absence Epilepsie	23
3.4	Janz-Syndrom.....	25
3.5	Aufwach-Grand-mal Epilepsie.....	26
3.6	Benigne Myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters	28
3.7	Myoklonisch astatische Epilepsie des Kleinkindalters.....	30
3.8	Idiopathisch generalisierte Epilepsien	31
4.	Diskussion	34
4.1	Stichprobendiskussion	34
4.2	Einfluss der Vigilanzstadien auf die spike-wave Aktivität	35
4.3	Schlaf und Epilepsie	35
4.3.1	Die Rolle des K-Komplexes.....	36

4.3.2	Einfluss von REM-und NREM-Schlaf auf die spike-wave Aktivität	37
4.4	Analyse der einzelnen Schlafstadien	38
4.4.1	Absence Epilepsie des Schulalters	38
4.4.2	Janz-Syndrom.....	39
4.4.3	Aufwach-Grand-mal Epilepsie.....	39
4.5	Schlafstadien und spike-waves: Die Rolle der CAP	39
4.6	Die Rolle der antiepileptischen Medikation	41
5.	Zusammenfassung	44
IV	Literaturverzeichnis	45
V	Anhang	
6.	Abkürzungsverzeichnis	50
7.	Danksagung	51
8.	Lebenslauf	52
9.	Erklärung	53

II Abbildungsverzeichnis

Abb.1: EEG: Benigne Myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters	2
Abb.2: EEG: Frühkindliche Absence Epilepsie.....	3
Abb.3: EEG: Absence Epilepsie des Schulalters	4
Abb.4: EEG: Juvenile Absence Epilepsie	5
Abb.5: EEG: Juvenile Myoklonische Epilepsie	6
Abb.6: EEG: Aufwach-Grand-mal Epilepsie	7
Abb.7: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung: CAE.....	18
Abb.8: Zirkadiane Verteilung von spike-waves: Absence Epilepsie des Schulalters..	19
Abb.9: Spike-waves und Vigilanzstadien (Absence Epilepsie des Schulalters)	20
Abb.10: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:JAE	21
Abb.11: Zirkadiane Verteilung von spike-waves: Juvenile Absence Epilepsie	22
Abb.12: Spike-waves und Vigilanzstadien (Juvenile Absence Epilepsie)	22
Abb.13: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:Frühkindliche Absence Epilepsie	24
Abb.14: Zirkadiane Verteilung von spike-waves:Frühkindliche Absence Epilepsie....	24
Abb.15: Spike-waves und Vigilanzstadien (Frühkindliche Absence Epilepsie).....	25
Abb.16: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:Janz-Syndrom	25
Abb.17: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:Aufwach-Grand-mal Epilepsie.....	26
Abb.18: Zirkadiane Verteilung von spike-waves: Aufwach-Grand-mal Epilepsie	27
und Janz-Syndrom.....	
Abb.19: Spike-waves und Vigilanzstadien (Aufwach-Grand-mal Epilepsie und	28
Janz-Syndrom).....	
Abb.20: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:	
Benigne Myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters (1)	29
Abb.21: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:	
Benigne Myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters (2)	30
Abb.22: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung:	
Myoklonisch astatische Epilepsie	31
Abb.23: Zirkadiane Verteilung von spike-waves:	
Idiopathisch generalisierte Epilepsie	32

Abb.24: Spike-waves und Vigilanzstadien	
(Idiopathisch generalisierte Epilepsie)	33

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale der Patienten: Absence Epilepsie des Schulalters ...	12
Tabelle 2: Klinische Merkmale der Patienten: Frühkindliche Absence Epilepsie.....	13
Tabelle 3: Klinische Merkmale der Patienten: Juvenile Absence Epilepsie	14
Tabelle 4: Klinische Merkmale der Patienten: Janz-Syndrom	14
Tabelle 5: Klinische Merkmale der Patienten: Aufwach-Grand-mal Epilepsie	15
Tabelle 6: Klinische Merkmale der Patienten: Benigne Myoklonische Epilepsie	
des Kleinkindalters	15
Tabelle 7: Klinische Merkmale der Patienten: Einzelfälle	16
Tabelle 8: Statistik: Absence Epilepsie des Schulalters	19
Tabelle 9: Statistik Schlaf: Absence Epilepsie des Schulalters	20
Tabelle 10: Statistik: Juvenile Absence Epilepsie	21
Tabelle 11: Statistik Schlaf: Juvenile Absence Epilepsie	22
Tabelle 12: Statistik: Frühkindliche Absence Epilepsie	24
Tabelle 13: Statistik Schlaf: Frühkindliche Absence Epilepsie	24
Tabelle 14: Statistik: Aufwach-Grand-mal Epilepsie und Janz-Syndrom	27
Tabelle 15: Statistik Schlaf: Aufwach-Grand-mal Epilepsie und Janz-Syndrom	27
Tabelle 16: Statistik: Idiopathisch generalisierte Epilepsien	32
Tabelle 17: Statistik Schlaf: Idiopathisch generalisierte Epilepsien	32

1. Einleitung

1.1. Idiopathisch generalisierte Epilepsie

„It is an old experience that some epileptics have most of their fits at a certain time of the day“, schrieb Magnussen bereits im Jahr 1936 (Magnussen, 1936). Dass es einen starken tageszeitlichen Einfluss sowie einen Einfluss von Wach- und Schlafphasen sowohl auf die Inzidenz der Anfälle als auch auf die Aktivität von spike-wave Entladungen gibt, wurde von mehreren Autoren bestätigt (Levin, 1956; Janz, 1962; Viteri, 2007). In der vorliegenden Arbeit soll dieser tageszeitliche Einfluss sowie der Einfluss von Wach- und Schlafphasen auf die spike-wave Aktivität in der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) untersucht werden.

Nach der aktuellen Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) werden acht IGE-Syndrome unterschieden. Zu diesen zählen folgende Syndrome: Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters, generalisierte Epilepsie mit „febrile seizures plus“, Epilepsie mit myoklonischen Absencen, Myoklonisch-astatische Epilepsie, Absence Epilepsie des Schulalters, Juvenile Absence Epilepsie, Juvenile Myoklonische Epilepsie und die Aufwach-Grand-mal Epilepsie (Nordli, 2005). Sie werden im Allgemeinen als genetisch bedingt und altersabhängig angesehen (ILAE, 1989). Im Vordergrund stehen dabei die epileptischen Anfälle. Die Betroffenen sind in der Regel neurologisch unauffällig und weisen eine normale mentale Entwicklung auf. Die Prognose idiopathisch generalisierter Epilepsien ist gut. Mehr als 80% erreichen Anfallsfreiheit durch geeignete Medikamente (Berg et al., 2001).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den sechs folgenden Syndromen: Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters, Frühkindliche Absence Epilepsie, Absence Epilepsie des Schulalters, Juvenile Absence Epilepsie, Juvenile Myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand-mal Epilepsie.

1.1.1 Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters

Betroffen sind normal entwickelte Kinder in den ersten vier Lebensjahren mit einem Altersgipfel bei etwa 2,5 Jahren. Die sonst neurologisch unauffälligen Kinder zeigen bilaterale Myoklonien von Rumpf und Extremitäten unterschiedlicher Intensität. Iktal finden sich kurze 3/s spike-waves bzw. auch Polyspike-wave-Komplexe (s. Abb. 1). Diese kommen in den Ruheableitungen meist nur vereinzelt vor. Sie scheinen aber durch Schläfrigkeit bzw. durch die frühen Schlafstadien aktiviert zu werden. In den tiefen Schlafstadien kommen sie

seltener vor (Dravet et al., 1992). Interiktal sieht man im Elektroenzephalogramm (EEG) eine normale Hintergrundaktivität. In der Regel zeigt sich eine gute neuropsychologische Entwicklung der Kinder. Dennoch wird häufiger als in der Normalpopulation eine mentale Retardierung beobachtet (Auvin et al., 2006).

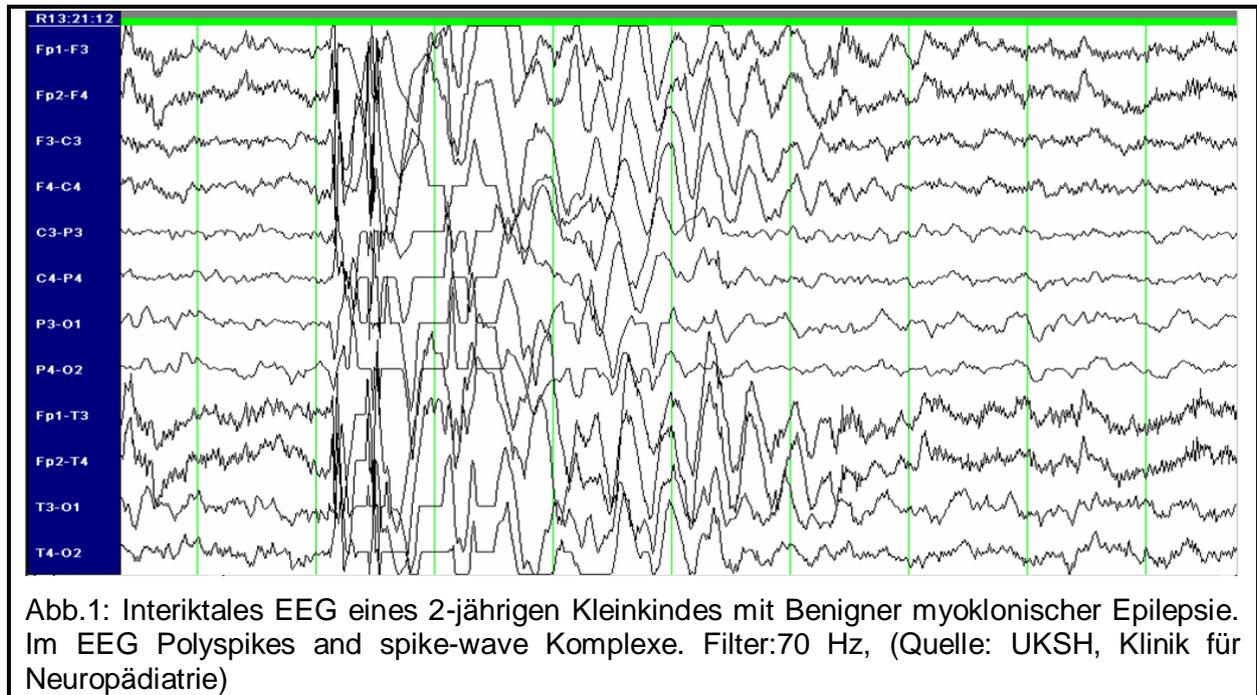
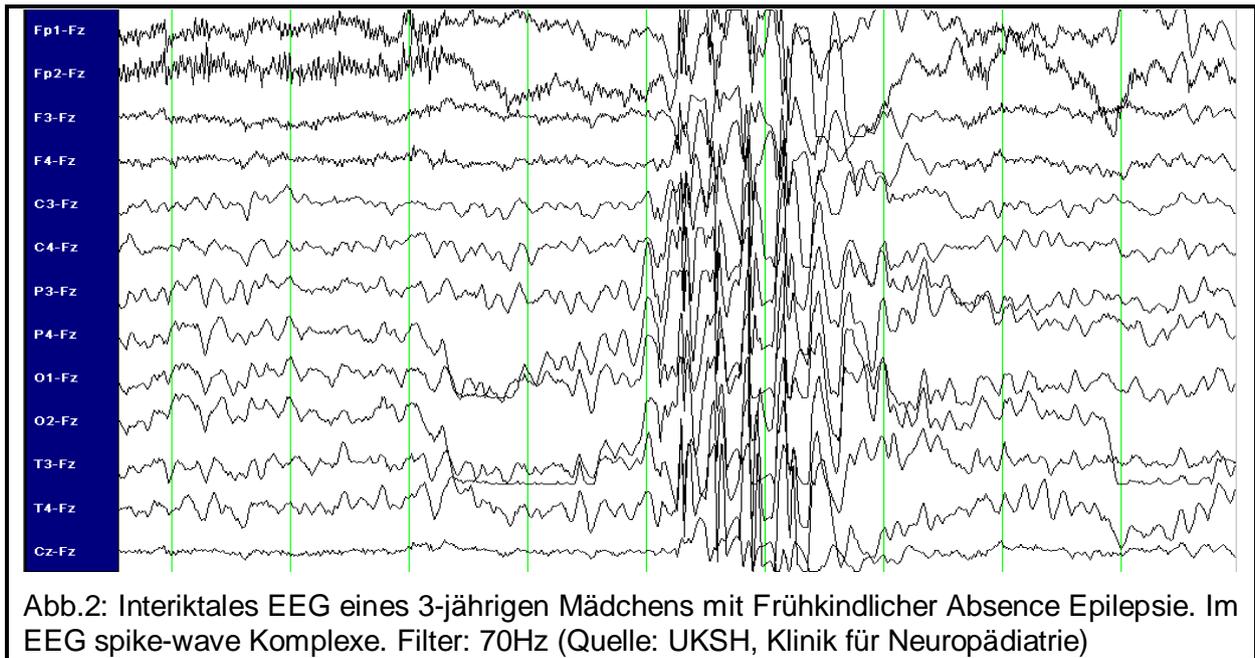


Abb.1: Interiktaltes EEG eines 2-jährigen Kleinkindes mit Benigner myoklonischer Epilepsie. Im EEG Polyspikes and spike-wave Komplexe. Filter:70 Hz, (Quelle: UKSH, Klinik für Neuropädiatrie)

1.1.2. Frühkindliche Absence Epilepsie

Dieses Krankheitsbild gehört nach der aktuellen Klassifikation der ILAE nicht in den Formenkreis der idiopathisch generalisierten Epilepsien. Das von Doose beschriebene Syndrom wird ergänzend in die vorliegende Arbeit mit aufgenommen.

Betroffen sind Kinder in einem Alter zwischen ein bis vier Jahren mit einer leichten männlichen Geschlechtspräferenz. Iktal zeigen sich meist unregelmäßige spike-wave Komplexe (s. Abb. 2). Im Schlaf kommen diese unregelmäßig mit rasch wechselnder Seitenbetonung vor und können fälschlicherweise als multifokale spikes gedeutet werden (Doose, 1995). Fernandez-Torre et al. hoben die kurze zeitliche Dauer der Absencen als klinisches Merkmal dieser Epilepsie hervor (Fernandez-Torre et. al, 2006). Die zirkadiane Verteilung von spikes und waves ist noch nicht näher untersucht worden. Diese Lücke soll mit der vorliegenden Arbeit gefüllt werden.



1.1.3. Absence Epilepsie des Schulalters (Pyknolepsie) (CAE)

Der Erkrankungsbeginn der CAE liegt zwischen dem vierten und zehnten Lebensjahr mit einem Gipfel um das fünfte bis siebte Lebensjahr. Mädchen sind mit 60-70% deutlich häufiger betroffen (Loiseau, 1992). Charakteristisch ist das stark gehäufte Auftreten der Absencen (>10/Tag). Da diese Attacken häufig auftreten und oft nur wenige Sekunden andauern, wird manchmal der Begriff Pyknolepsie benutzt (pyknos (griech.) = dicht, häufig). Iktal zeigen sich im EEG dabei typische paroxysmal generalisierte, bilateral synchrone, 3Hz spike-wave Komplexe. Diese sind meist frontal betont (s. Abb. 3). In Bezug auf die zirkadiane spike-wave Aktivität fanden Burr et al. ein Maximum direkt nach dem Erwachen (Burr et al., 1991). Paroxysmen wurden vermehrt im NREM-Schlaf gefunden, teils mit morphologischen Veränderungen. Dabei stellt der REM-Schlaf anscheinend einen inhibierenden Faktor auf die spike-wave Aktivität dar (Sato et al., 1973). In 40% der Fälle entwickeln die Patienten neben den typischen Absencen auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit Beginn der Adoleszenz (Andermann et al., 2001). Die Prognose dieses Syndroms ist gut. Anfallsfreiheit wird in etwa 70-80% der Fälle erreicht.

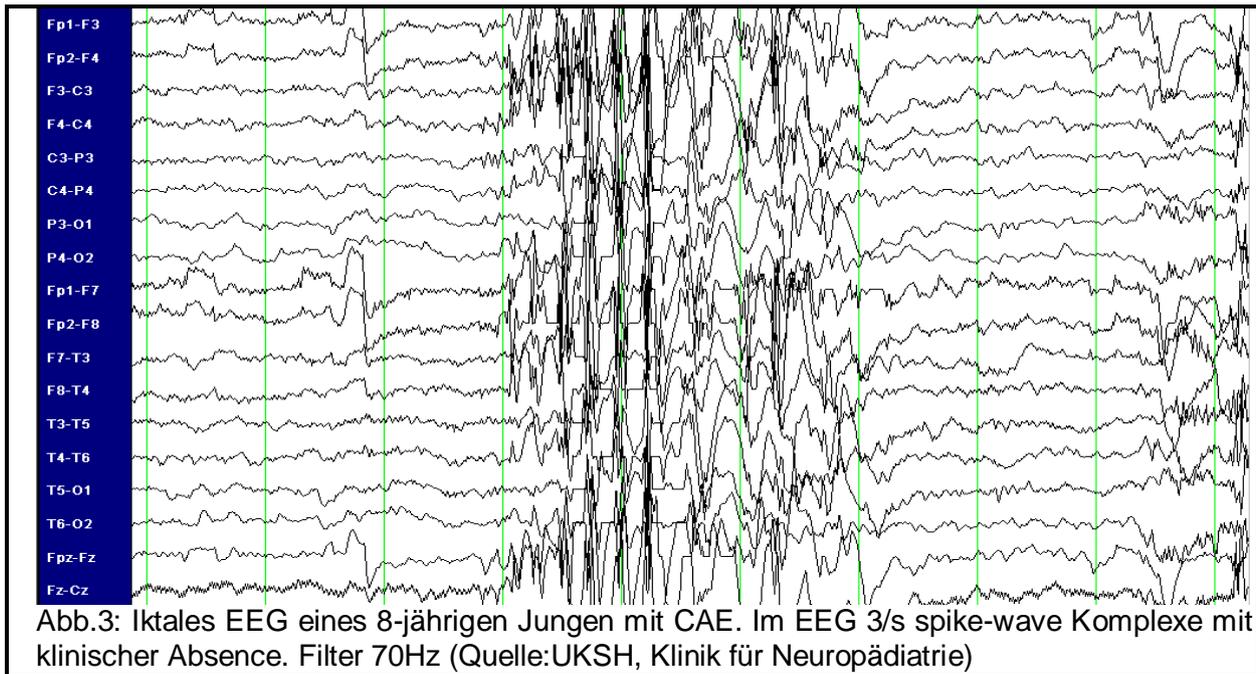


Abb.3: Iktales EEG eines 8-jährigen Jungen mit CAE. Im EEG 3/s spike-wave Komplexe mit klinischer Absence. Filter 70Hz (Quelle:UKSH, Klinik für Neuropädiatrie)

1.1.4. Juvenile Absence Epilepsie (JAE)

Das Erkrankungsalter liegt zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr, gehäuft zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr (Wolf, 1992). Bei der Juvenilen Absence Epilepsie gibt es im Vergleich zur CAE keine Geschlechtspräferenz. Die Anfallsfrequenz ist sehr viel niedriger. Absencen treten sporadisch oder periodisch gehäuft auf (Mattson, 2003).

Bei drei Viertel der Patienten werden im Verlauf generalisierte tonisch-klonische Anfälle, häufig als Aufwach-Grand-mal, beobachtet. Bei fast einem Fünftel kommen später morgendliche myoklonische Anfälle hinzu. Das EEG ähnelt dem der CAE. Iktal sind die spike-wave Komplexe jedoch meist schneller (3,5-4/s) und enthalten oft zu Beginn einer Entladung Polyspikes (s. Abb. 4). In der Literatur fehlen Angaben zur zirkadianen spike-wave Aktivität. Sie sollen hiermit nachgetragen werden.

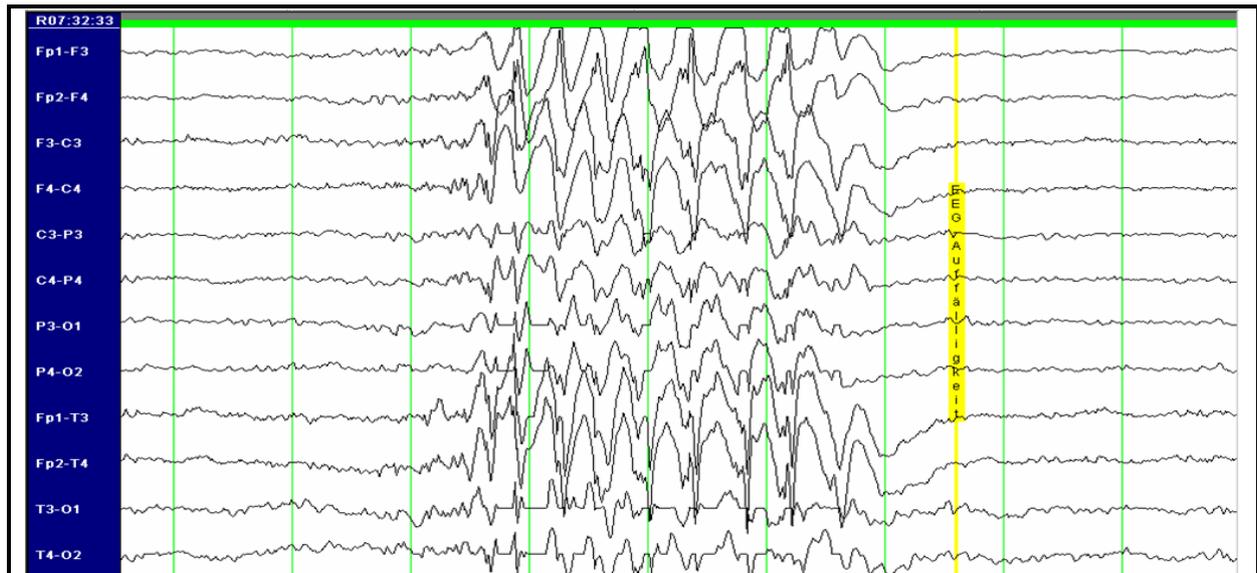


Abb.4: Interiktales EEG eines 20-jährigen Mädchens mit Juveniler Absence Epilepsie. Im EEG bilateral synchrone spike-wave Komplexe. Filter:70 Hz, (Quelle: UKSH, Klinik für Neuropädiatrie)

1.1.5. Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME)

Die Krankheit manifestiert sich in der Pubertät mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr (Genton et al., 2000). Die familiäre Belastung beträgt 17% (Janz und Christian, 1957). Dieses Krankheitsbild wird nach seinem Erstbeschreiber auch häufig Janz-Syndrom genannt.

Der charakteristische Anfall ist die bilaterale, massive Myoklonie, vor allem die Extremitäten betreffend, ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung. Typische Auslöser sind das Aufwachen, Schlafentzug, Alkoholgenuss, Stress und Einnahme von Drogen. Die Anfälle sowie die typischen EEG-Veränderungen zeigen sich vor allem in den Transitionsphasen (Erwachen, Einschlafen, Müdigkeit am Nachmittag). Im EEG sieht man ictal eine bilateral synchrone Polyspike-wave Entladung um 4-6Hz (s. Abb. 5) (Wolf, 1992). Ein Maximum der zirkadianen spike-wave Aktivität findet sich typischerweise nach dem Erwachen (Genton et al, 2000). Dhanuka et al. fanden in Bezug auf den Schlaf ein Minimum der spike-wave Aktivität in den tiefen Schlafstadien (Dhanuka et al., 2001). Das Maximum lag in der Phase des Erwachens. Diese wurde definiert als die Zeitspanne eine Stunde vor dem Erwachen bis eine halbe Stunde danach (Dhanuka et al., 2001). Die JME ist eine relativ gut therapierbare Epilepsie, sie ist jedoch oft durch einen lebenslangen Verlauf gekennzeichnet, bzw. durch eine lebenslange Behandlungsbedürftigkeit.

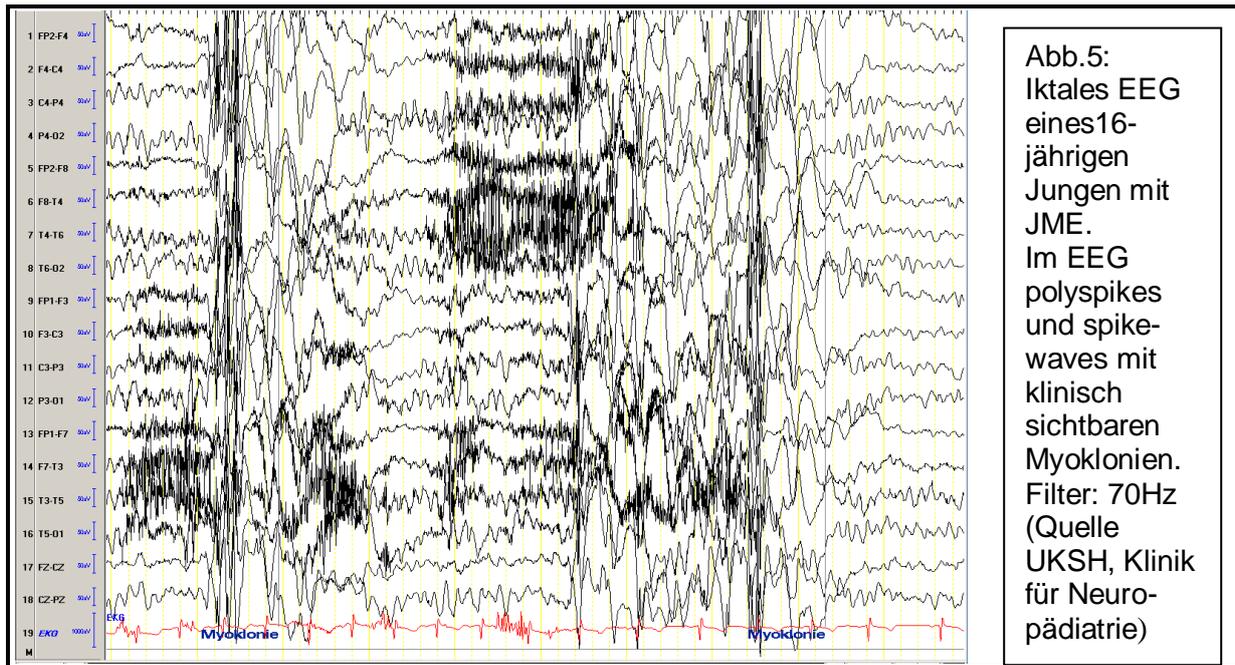


Abb.5:
Iktales EEG
eines 16-
jährigen
Jungen mit
JME.
Im EEG
polypikes
und spike-
waves mit
klinisch
sichtbaren
Myktonien.
Filter: 70Hz
(Quelle
UKSH, Klinik
für Neuro-
pädiatrie)

1.1.6 Aufwach-Grand-mal Epilepsie

Das Manifestationsalter liegt in der zweiten Lebensdekade in der Zeitspanne der Pubertät. Es gibt eine leichte männliche Geschlechtspräferenz (Wolf, 1992). 81% der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf zusätzlich Absencen oder Myktonien (Reutens, 1995). Das iktale EEG ist durch schnelle repetitive spikes in der tonischen Phase charakterisiert, die im Verlauf einer spike-wave Aktivität weichen.

Das zirkadiane Profil der generalisierten spike-wave Aktivität untersuchten Burr et al. (Burr et al., 1991). Sie fanden ein Maximum der spike-wave Aktivität kurz nach dem Erwachen und einen zweiten Gipfel zwei Stunden nach dem Einschlafen. Ein Minimum wurde nachmittags zwischen 16 und 19 Uhr sowie gegen Mitternacht gefunden.

Die epileptischen Anfälle treten bei diesem Krankheitsbild kurz nach dem Erwachen oder bei abendlicher Müdigkeit auf (Janz, 2000). Die Prognose ist bezüglich der Anfallsfreiheit günstig.

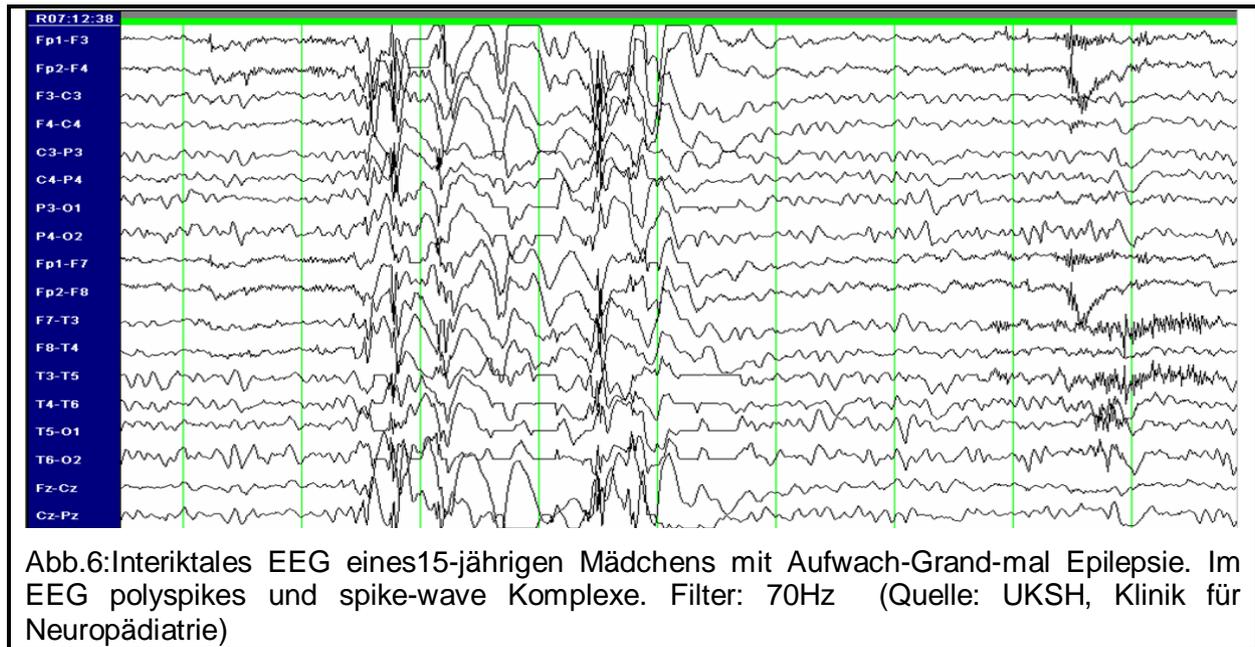


Abb.6: Interiktales EEG eines 15-jährigen Mädchens mit Aufwach-Grand-mal Epilepsie. Im EEG polyspikes und spike-wave Komplexe. Filter: 70Hz (Quelle: UKSH, Klinik für Neuropädiatrie)

1.2 Pathophysiologie der generalisierten Epilepsien

Epilepsien sind nicht nur auf einen pathologischen Mechanismus zurückzuführen. Vielmehr sind sie als ein multifaktorielles und polyätiologisch bedingtes Krankheitsbild anzusehen (Stefan, 1999).

Epileptische Anfälle resultieren nach Engel aus einem abnormen exzitatorischen Muster und Synchronisation zwischen Neuronen in bestimmten Hirnarealen. Normalerweise, aber nicht notwendigerweise, ist dabei der Kortex involviert (Engel, 2006).

Allen Epilepsien ist ein Ungleichgewicht zwischen interneuronalen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen im Gehirn gemein. Diesem Ungleichgewicht können verschiedene Ursachen zugrunde liegen.

Neben einer genetisch bedingten Störung mit verminderter Inhibition durch einen gamma Amino-Buttersäure (GABA) Rezeptor (Kananura et al., 2002), wurde unter anderem auch eine fehlerhafte Signaltransduktion von inhibitorischen Neurotransmitter-Rezeptoren beschrieben (Cosette et al., 2002).

International werden epileptische Anfälle grundlegend in zwei klassische Formen klassifiziert: fokale und generalisierte.

Fokale Anfälle gehen von einem Herd des Gehirns aus und zeigen im EEG ein umschriebenes Anfallsmuster. Die epileptische Aktivität kann auf einen Herd beschränkt bleiben oder sich zu einem sekundär generalisierten Anfall ausbreiten.

Primär generalisierte Anfälle dagegen zeigen von Beginn an eine, den gesamten Kortex einnehmende neuronale epileptische Aktivität.

Ableitungen vom Zellinneren eines epileptischen Fokus haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt eines interiktalen spikes im EEG eine hochamplitudige Membrandepolarisation auftritt. Diese geht meist mit hochfrequenten Serien von Aktionspotentialen einher und wird oft mit einer Hyperpolarisation beendet.

Dieses elektrische Phänomen wird als „paroxysmaler Depolarisationsshift“ bezeichnet (Matsumoto und Ajmono Marsan, 1964). Dieser wird als eine pathologisch verlängerte paroxysmale Depolarisation verstanden, die länger anhält als das physiologische exzitatorische postsynaptische Potential (Schmidt, 2002).

Es wird von vielen Forschern als grundlegendes elektrophysiologisches zelluläres Phänomen fokaler interiktaler Entladungen betrachtet.

Für die Entstehung primär generalisierter Epilepsien werden vor allem komplexe thalamokortikale Oszillationen verantwortlich gemacht (Gotman, 2005).

Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem GABAergen Nucleus reticularis thalami (NRT) zu. Dieser ist in eine Feedback-Schleife zwischen Thalamuskernen und Kortex eingebunden. Er projiziert in die Thalamuskern, wo er eine Hyperpolarisation an den Neuronenmembranen bewirkt (Steriade, 2001).

Durch diese Hyperpolarisation werden Thalamus spezifische T-Typ Kalzium Kanäle geöffnet. Es kommt zum exzessiven Einstrom von Kalzium in die Zelle. Dies löst wiederum eine Depolarisation und Aktivierung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen aus.

Durch die oben genannte Rückkopplung über den NRT kann es so zu oszillierenden Erregungen des Thalamus kommen, welche dann auf den Kortex übertragen werden können.

Modellierende Afferenzen aus dem Hirnstamm, vor allem aus der Formatio reticularis, den Raphekernen und dem basalen Frontalhirn, beeinflussen diese physiologisch vorkommenden neuronalen Ereignisse.

Man geht davon aus, dass es durch unterschiedliche, bisher nicht genauer bekannte pathologische Veränderungen dieses Systems zur Synchronisation und letztendlich damit zu generalisierten Anfällen kommt (Steriade, 2005; Blumenfeld, 2005).

1.3 Die Schlafstadien

Nach Rechtschaffen und Kales wird der Schlaf in REM- und NREM-Schlaf unterteilt (Rechtschaffen und Kales, 1968).

Der NREM-Schlaf besteht aus vier Schlafstadien. Diese Phasen werden normalerweise in mehreren Zyklen in der Nacht durchlaufen.

Schlafstadium eins wird als Einschlaf- und frühes Leichtschlafstadium verstanden. Die Grundaktivität im EEG geht in langsame 4-6/s Wellen und in eine überlagernde rasche Tätigkeit über. Es kommt zur Lückenbildung der Alpha-Tätigkeit. Alpha-Wellen sind dabei definiert als Wellen mit einer Frequenz von 8-13/s. Sie treten im Wachen sowie in Ruhe bei geschlossenen Augen auf. Anschließend kommen in diesem Schlafstadium Vertexwellen vor. Diese sind hohe steile Wellen, die ihrem Namen entsprechend im Vertexbereich zu sehen sind. Sie werden im Schlafstadium eins und zwei gefunden.

Das Schlafstadium zwei wird als Stadium des leichten Schlafes bezeichnet. Es ist durch das Vorkommen von Vertexwellen und Schlafspindeln gekennzeichnet.

Schlafspindeln sind definiert durch eine Frequenz von etwa 14/s mit einer zu- und abnehmenden Amplitudenhöhe. Sie treten sowohl im Stadium zwei als auch im Stadium drei auf. In der Präzentral-bis Parietalregion kommen sie deutlich und beidseits synchron vor.

Im weiteren Verlauf dieses Schlafstadiums treten K-Komplexe auf.

Dies ist eine langsame Welle mit großer Amplitude, die während des Schlafes spontan oder als Reaktion auf Reize vorkommt. Häufig folgen ihr Gruppen von raschen Wellen.

Das Schlafstadium drei wird als mittlerer Schlaf bezeichnet. Er ist durch eine geringe Einlagerung von Schlafspindeln und das Auftreten langsamer Wellen (slow waves) gekennzeichnet. Slow waves umfassen Wellen mit Frequenzen unter drei pro Sekunde. Diese werden als Delta-Wellen bezeichnet. Weiterhin zählen zu den slow waves Wellen mit Frequenzen von vier bis sieben pro Sekunde.

Das Schlafstadium vier wird als tiefer Schlaf bezeichnet. Er setzt sich zusammen aus unregelmäßigen Serien von slow waves und einer geringen Anzahl an Schlafspindeln.

Nach einer Phase von mittlerem oder tiefem Schlaf wird der REM-Schlaf durchlaufen.

Er ist charakterisiert durch rasche Augenbewegungen (rapid eye movement) und eine dem Stadium eins ähnelnde EEG-Tätigkeit (Rechtschaffen und Kales, 1968; Ebe, 1992).

1.4 Fragestellung:

Es konnte schon bei der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie ein starker Anstieg der spike-wave Entladung nach dem Erwachen gezeigt werden. Um eben solche Muster der Verteilung von Epilepsie-typischen Potentialen aufzudecken, haben sich 24-h EEG-Aufzeichnungen als hilfreich erwiesen. Aus der zirkadianen Verteilung der spike-wave Aktivität könnte sich der optimale Zeitpunkt für EEG-Ableitungen in der Diagnostik zeigen. Weiterhin ließe dies ein Abstimmen der medikamentösen Wirkspiegel in Bezug auf die zirkadiane spike-wave Aktivität zu. Die EEG-Daten unserer Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich folgender Fragestellungen untersucht:

- 1) Gibt es Unterschiede in der zirkadianen Verteilung von Epilepsie-typischen Potentialen bei den verschiedenen Formen der idiopathisch generalisierten Epilepsien?
- 2) Haben unterschiedliche Vigilanzstadien, insbesondere die Schlafstadien, einen Einfluss auf die Ausprägung der spike-wave Aktivität?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Stichprobenbeschreibung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität anhand von EEG-Aufzeichnungen von 59 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie.

Die Kinder waren entweder in der neuropädiatrischen Ambulanz der Kinderklinik in Kiel vorstellig geworden oder wurden im Rahmen einer Verlaufskontrolle stationär aufgenommen. Die gesammelten EEG-Daten stammen aus dem Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2007. Alle Patienten erhielten ein mindestens 24-stündiges EEG-Langzeitmonitoring. Die häufigsten Gründe für ein Langzeit-EEG waren die Umstellung der Medikation sowie die Aufnahme des Langzeit-EEG im Rahmen einer Verlaufskontrolle. Die Patienten wurden entsprechend der diagnostizierten Epilepsiesyndrome in 6 Gruppen unterteilt.

Die größte Gruppe bildete mit 28 Patienten die Gruppe der Kinder mit einer Absence Epilepsie des Schulalters.

Hierbei lag mit 64% eine Geschlechtspräferenz der Mädchen vor. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Epilepsie betrug 8 Jahre (SD 4,0). Zum Zeitpunkt der EEG-Ableitungen lag das durchschnittliche Alter bei 11 Jahren (SD 13,0). 18% der Kinder hatten eine positive Familienanamnese für Epilepsie. Seit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Erhebung der vorliegenden Daten hatten 22% der Kinder Grand-mal Anfälle entwickelt. Eine Fotosensibilität bestand in 25% der Fälle. Dabei standen 50% der Patienten unter medikamentöser Therapie (s. Tabelle 1).

Tab.1. Klinische Merkmale der Patienten: Absence Epilepsie des Schulalters

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Foto-sensibilität
1.	männlich	10	Keine	Keine	VPA (15,6)	Keine	Keine
2.	weiblich	7	GM	13	VPA (7,6)	Bruder: JS	Grad 4
3.	männlich	9	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
4.	weiblich	10	Keine	Keine	VPA (22,3); VPA (11,2)	Schwester: Abs	Grad 4
5.	männlich	7	GM	9	Keine	Cousine:GM	Keine
6.	weiblich	8	Keine	Keine	VPA (28,8)	Keine	Keine
7.	weiblich	5	GM	9	VPA (9,4); LA (0,5)	Keine	Grad 4
8.	männlich	7	Keine	Keine	Keine	Keine	Grad 4
9.	männlich	7	GM	7	VPA (16,6); ET (14,8)	Mutter:GM	Keine
10.	männlich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
11.	weiblich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
12.	weiblich	10	GM	12	LA (7,4); PRO (5)	Keine	Keine
13.	männlich	9	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
14.	weiblich	8	Keine	Keine	Keine	Keine	Grad 4
15.	männlich	9	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
16.	weiblich	9	Keine	Keine	Keine	Schwester: Abs	Grad 4
17.	weiblich	12	GM	12	VPA (16,6)	Keine	Keine
18.	weiblich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
19.	männlich	8	Keine	Keine	VPA (8,24)	Keine	Keine
20.	weiblich	8	Keine	Keine	Keine	Keine	Grad 4
21.	männlich	8	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
22.	weiblich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
23.	weiblich	9	GM	17	VPA (9,16)	Keine	Keine
24.	weiblich	4	Keine	Keine	VPA (45); ET (25)	Keine	Keine
25.	weiblich	6	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
26.	weiblich	6	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
27.	männlich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
28.	weiblich	7	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine

Tab.1:Abs: Absenzen, ED: Erstdiagnose, GM: Grand-mal, JS: Janz-Syndrom, KG: Körpergewicht, LA: Lamotrigin, VPA: Valproinsäure Quelle: Eigene Bearbeitung

In der Gruppe der 9 Kinder mit frühkindlichen Absenzen lag mit 66% eine Geschlechtspräferenz zugunsten der Mädchen vor. Im Durchschnitt waren die Kinder drei Jahre alt bei Erstdiagnose der Epilepsie (SD 1,1). Zum Zeitpunkt der EEG Aufzeichnungen lag das durchschnittliche Alter bei 10 Jahren (SD 16,0). 22% hatten eine positive Familienanamnese für Epilepsie. Ein Kind wurde mit Methylphenidat aufgrund eines ADHS-Syndroms therapiert. Insgesamt standen 66% der Kinder während der Untersuchung unter medikamentöser Therapie. 22% der Kinder hatten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung Grand-mal Anfälle entwickelt. In dieser Gruppe bestand in 44% der Fälle eine Fotosensibilität (s. Tab. 2).

Tab. 2: Klinische Merkmale der Patienten: Frühkindliche Absence Epilepsie

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie in mg/kg KG	Familienanamnese	Fotosensibilität
1.	weiblich	5	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
2.	männlich	3	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
3.	weiblich	3	GM	13	Keine	Keine	Grad 2
4.	männlich	3	Keine	Keine	S (6), VPA (6)	Mutter, Großmutter: J Abs	Keine
5.	weiblich	4	Keine	Keine	VPA (2,11)	Keine	Grad 2
6.	weiblich	2	GM	2	Keine	Keine	Grad 4
7.	männlich	2	Keine	Keine	M (1,13)	Keine	Keine
8.	weiblich	4	Keine	Keine	VPA (12,6)	Onkel: Abs	Grad 4
9.	weiblich	2	Keine	Keine	VPA (38)	Keine	Keine

Tab.2: Abs.: Absencen, ED: Erstdiagnose, GM: Grand-mal, JAbs: Juvenile Absence Epilepsie, KG Körpergewicht, M: Methylphenidat, S: Sultiam, VPA: Vaploinsäure Quelle: Eigene Bearbeitung

Bei der Gruppe der 9 Patienten mit Juveniler Absence Epilepsie fand sich keine Geschlechtspräferenz. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Epilepsie lag hier bei 14 Jahren (SD 3,3). Zum Zeitpunkt der EEG-Aufzeichnungen waren die Jugendlichen im Durchschnitt 16 Jahre alt (SD 7,8). Bei 22% der Fälle lag eine positive Familienanamnese für Epilepsie vor. Ebenso hatten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung 22% der Patienten Grand-mal Anfälle entwickelt. Eine Patientin hatte zusätzlich die Diagnose eines Janz-Syndroms. Zwei Kinder wurden mit ADHS diagnostiziert und standen unter Therapie mit Methylphenidat. Insgesamt wurden 77% der Patienten medikamentös behandelt.

Bei 22 % der Kinder wurde eine Fotosensibilität gefunden (s. Tab. 3).

Tab.3: Klinische Merkmale der Patienten: Juvenile Absence Epilepsie

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Foto-sensibilität
1.	weiblich	17	M bei JS	17	VPA (8,34)	Keine	Keine
2.	männlich	13	Keine	Keine	M (0,36)	Keine	Grad 4
3.	männlich	13	GM	13	VPA (12,5)	Keine	Keine
4.	weiblich	16	GM	16	Keine	Cousine ms.: Epilepsie	Keine
5.	männlich	12	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
6.	weiblich	16	Keine	Keine	LA (1,31)	Keine	Keine
7.	männlich	13	Keine	Keine	M (0,50)	Keine	Keine
8.	weiblich	13	Keine	Keine	LA (4,6)	Vater:JS	Grad 4
9.	männlich	15	Keine	Keine	LA (4)	Keine	Keine

Tab.3: Abs: Absencen, ED: Erstdiagnose, GM: Grand-mal, JS: Janz-Syndrom, KG: Körpergewicht, LA: Lamotrigen, M: Methylphenidat, M: Myoklonisch, VPA: Valproinsäure
Quelle: Eigene Bearbeitung

6 Patienten wiesen ein Janz-Syndrom auf. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei 13 Jahren (SD 13). Durchschnittlich waren die Jugendlichen zum Zeitpunkt der EEG-Aufzeichnungen 14 Jahre alt (SD 11,2). In dieser Gruppe waren 83% der Patienten weiblich. Zwei Patientinnen wiesen als zusätzlichen Anfallstyp Absencen auf. Eine Patientin litt an Grand-mal Anfällen und eine andere zeigte als zweites Epilepsiesyndrom eine Aufwach-Grand-mal Epilepsie. Bei 16% bestand eine positive Familienanamnese für Epilepsie. Es standen zum Zeitpunkt der Datenaufnahme 33% unter medikamentöser Therapie. 22% der Patientinnen waren in dieser Gruppe fotosensibel.

Tab.4: Klinische Merkmale der Patienten: Janz-Syndrom

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Foto-sensibilität
1.	weiblich	12	GM	Keine	Keine	Cousine:AGM	Keine
2.	weiblich	15	AGM	15	Keine	Keine	Grad 3
3.	weiblich	17	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
4.	weiblich	9	Abs	9	VPA (2,38)	Keine	Grad 4
5.	weiblich	17	Abs	17	VPA (8,34)	Keine	Keine
6.	männlich	9	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine

Tab.4: Abs: Absence, AGM: Aufwach-Grand-mal Epilepsie, ED: Erstdiagnose, GM: Grand-mal, KG: Körpergewicht, VPA: Valproinsäure. Quelle: Eigene Bearbeitung

Eine kleine Gruppe bildeten vier Jugendliche mit einer diagnostizierten Aufwach-Grand-mal Epilepsie. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Epilepsie lag bei 15 Jahren (SD 2,3). Zum Zeitpunkt der Aufzeichnung der EEG-Daten waren die Jugendlichen im Durchschnitt ebenfalls 15 Jahre alt (SD 2,3). Eine Patientin zeigte als zusätzlichen Anfallstyp Absencen. Bei einer Patientin (25%) war die Familienanamnese positiv für Epilepsie. Zwei weitere Patientinnen (50%) waren fotosensibel.

Für die Auswertung der Ergebnisse fassten wir die Patienten mit der Diagnose eines Janz-Syndroms sowie die Patienten mit der Diagnose einer Aufwach-Grand-mal Epilepsie in einer Gruppe zusammen. Da beide Epilepsiesyndrome ein ähnliches Bild der Verteilung von Anfällen zeigen (nach dem Erwachen und während nachmittäglicher Müdigkeit) und viele Patienten mit einem Janz-Syndrom zusätzlich eine Aufwach-Grand-mal Epilepsie entwickeln, wurde dies als zulässig erachtet.

Tab.5: Klinische Merkmale der Patienten: Aufwach-Grand-mal Epilepsie

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Foto-sensibilität
1.	weiblich	15	JS	15	Keine	Keine	Grad 3
2.	weiblich	15	Keine	Keine	Keine	Keine	Grad 4
3.	männlich	16	Abs	16	VPA (14)	Keine	Keine
4.	männlich	13	Keine	Keine	VPA (11,03)	Cousine:Ep.	Keine

Tab. 5: Abs: Absencen; ED: Erstdiagnose; Ep: Epilepsie nicht näher bekannt; JS: Janz-Syndrom; KG: Körpergewicht, VPA: Valproinsäure Quelle: Eigene Bearbeitung

Die letzte Gruppe wurde von zwei männlichen Kleinkindern mit Benigner myoklonischer Epilepsie des Kleinkindalters gebildet. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der Epilepsie und bei Aufzeichnung der EEG-Daten lag bei 3 Jahren (SD 1,0). Die Familienanamnese war in beiden Fällen leer. Eines der Kinder zeigte eine Fotosensibilität.

Tab.6: Klinische Merkmale der Patienten: Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters

	Geschlecht	Alter bei ED in Jahren	2.Anfallstyp	Alter in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Foto-sensibilität
1.	männlich	2	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
2.	männlich	4	Keine	Keine	Keine	Keine	Grad 4

Tab.6: ED: Erstdiagnose, KG: Körpergewicht Quelle: Eigene Bearbeitung

Zwei Patienten ließen sich nicht in eine der oben beschriebenen Diagnose-Gruppen einteilen. Sie sollen im Rahmen einer Fallbeschreibung deskriptiv zu dieser Arbeit beitragen. Es handelt sich um einen Patienten mit der Diagnose einer Myoklonisch-astatischen Epilepsie, die sich mit zwei Jahren manifestierte. Die Familienanamnese des Patienten in Bezug auf Epilepsie ist leer. Bis zum Zeitpunkt der Datenaufnahme entwickelte der Patient keine weiteren Anfallstypen. Es wurde bei ihm eine Fotosensibilität gefunden. Zum Zeitpunkt der EEG-Aufzeichnungen stand der Patient nicht unter medikamentöser Therapie.

Der zweite Patient zeigte ab dem zweiten Lebensstag tonisch-klonische Neugeborenenanfälle, die nicht weiter klassifiziert werden konnten. Zum Zeitpunkt der EEG Aufzeichnungen wurde er mit Valproat behandelt. Die Familienanamnese des Patienten in Bezug auf Epilepsie ist leer (s. Tab. 7).

Tab.7: Klinische Merkmale der Patienten: Einzelfälle

	Geschlecht	Diagnose	Alter bei ED in Jahren	Therapie (in mg/kg KG)	Familien-anamnese	Fotosensibilität
1.	männlich	MAE	2	Keine	Keine	Grad 4
2.	männlich	TK NG	2 LT	VPA (41,6)	Keine	Keine

Tab.7: MAE: Myoklonisch-astatische Epilepsie, KG: Körpergewicht, TK NG: Tonisch-klonische Neugeborenen Anfälle, LT: Lebensstag, VPA: Valproinsäure Quelle: Eigene Bearbeitung

2.2 Durchführung

Alle 59 Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten ein 24-stündiges EEG-Langzeitmonitoring. Mittels Videoaufzeichnungen wurden die Kinder überwacht und die Anfälle aufgezeichnet. Es war den Patienten möglich, ihrem gewohnten Tag-Nacht-Rhythmus im Krankenzimmer nachzugehen, was für das Aufdecken zirkadianer Rhythmen unabdingbar war. Aufgrund der großen Bedeutung der genetischen Komponente bei IGE-Syndromen und der erkennbaren gemeinsamen Muster unter den Individuen wurden die Patienten entsprechend der diagnostizierten Syndrome in Gruppen eingeteilt. Aus der Annahme einer Gruppenzugehörigkeit entsprechend der verschiedenen Syndrome wurde versucht, eine generelle Aussage über die spike-wave Verteilung innerhalb einer Gruppe zu treffen

Für jeden Patienten wurde die spike-wave Aktivität über 24 Stunden mit Bezug auf den Schlaf gemessen und ein individuelles Tagesprofil erstellt.

Für die EEG-Aufzeichnungen wurde das internationale 10-20-System benutzt in der Ableitung der „doppelten Banane“. Die Elektrodenanordnung nach dem 10-20-Elektrodensystem orientiert sich an der Verbindungslinie zwischen Nasenwurzel und

Protuberantia occipitalis sowie einer Verbindungslinie zwischen beiden vorderen Gehörgangsöffnungen. Die Verbindungslinie wird dabei in 10-20-20-20-20-10% aufgeteilt, sodass die Elektroden beidseits symmetrisch und in gleichen Abständen platziert werden können. Gleichermaßen werden zwei Halbkreise jeweils in 10-20-20-20-20-10% unterteilt.

Die Abstände zwischen den Elektroden betragen beim Erwachsenen fünf bis sieben Zentimeter. Beim Säugling und Kleinkind kann diese Anordnung vereinfacht werden.

Es wurden zwei verschiedene Computerprogramme für die Aufzeichnung und Auswertung verwendet. Für den Großteil der Patienten (71% der Patienten) wurden die Daten mit dem Harmony System (Glonner) aufgezeichnet. In der Zeit von November bis Dezember 2005 erfolgte in der Klinik eine Umstellung der Computersysteme auf das neuere Nihon Kohden System. Damit wurde für 17 Patienten das Nihon Kohden Programm verwendet.

Von den 24-stündigen EEG-Aufzeichnungen wurden jeweils die ersten 5 Minuten einer beginnenden Stunde gespeichert und standen der Auswertung zur Verfügung. Die retrospektive Auswertung der 24-stündigen EEG-Aufzeichnungen erfolgte in der Ableitung der „doppelten Banane“. Es wurde die Anzahl aller Epilepsie-typischen Potentiale innerhalb der 5 Minuten jeder beginnenden Stunde gezählt. In die Auswertung gingen die Anzahl von spike-wave Komplexen, polyspikes und slow-waves ein. Lag in diesen Minuten ein Provokationsversuch mit Hyperventilation oder kam es zu technischen Ausfällen, so wurden diese Ergebnisse nicht in der Auswertung berücksichtigt. Da es aus diesen Gründen zu fehlenden Werten einiger Patienten innerhalb des 24-stündigen Profils kam, wurde das Profil für die Auswertung in jeweils drei Stunden Intervalle unterteilt und eine Mittelung der Werte vorgenommen. Die Unterteilung in 3-stündige Abschnitte wurde als sinnvoll erachtet, um die für die spike-waves sensible Phase des Erwachens analysieren zu können. Weiterhin wurde das EEG im Schlaf nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales in die entsprechenden Schlafstadien eingeteilt. Die einzelnen durchlaufenen Schlafstadien wurden auf die in ihnen vorkommende Anzahl Epilepsie-typischer Potentiale untersucht.

2.3. Statistik

Die diurnale Verteilung von spike-waves zeigte eine große Streubreite zwischen den Individuen mit einigen auffälligen Extremwerten. Daher konnte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Für die deskriptive Statistik wurden somit neben Minimum und Maximum der Median und die Quartile bestimmt.

Da die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in den einzelnen Gruppen relativ klein ist, müssen die Ergebnisse explorativ interpretiert und bewertet werden.

3. Ergebnisse:

Insgesamt wurden die EEG-Daten von 59 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) bezüglich der diurnalen Verteilung der spike-wave Aktivität untersucht.

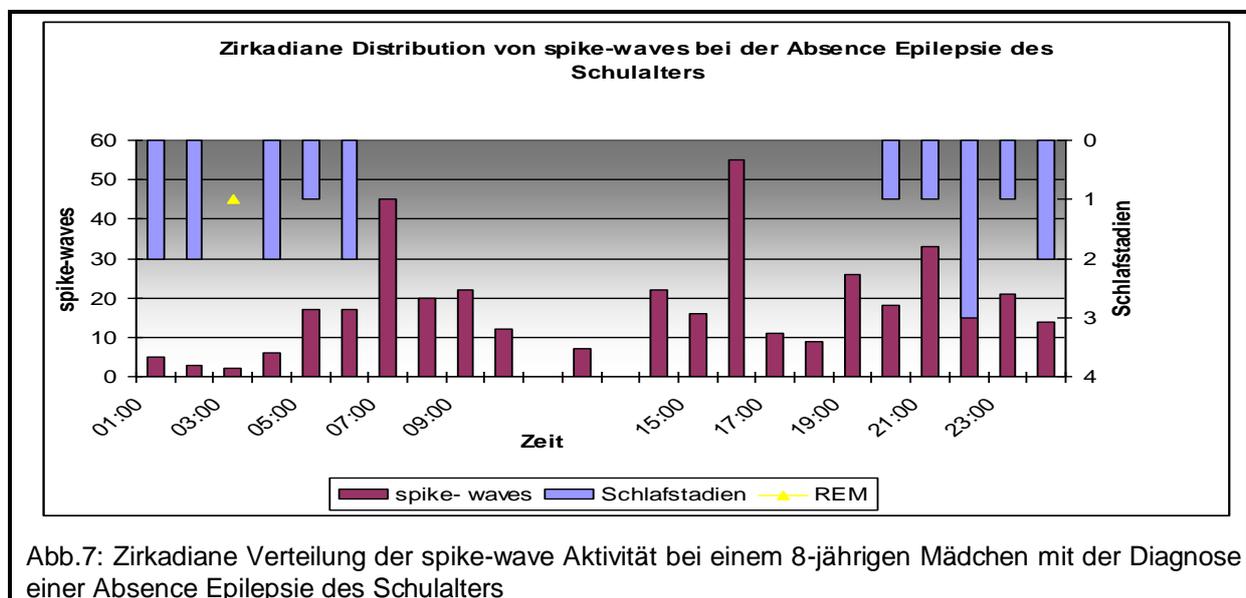
Es zeigten sich deutliche Muster in der zirkadianen Verteilung der spikes und waves.

3.1 Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei der Absence Epilepsie des Schulalters

Beispielhaft ist die Aktivität der spikes und waves einer Patientin mit einer Absence-Epilepsie des Schulkindalters in einem 24 Stunden Diagramm dargestellt. Die linke Ordinate zeigt hierbei die spike-wave Verteilung über 24 Stunden an. Die rechte Ordinate zeigt die Schlafstadien auf, in denen sich die Patientin zu dem untersuchten Zeitpunkt befand. Auf der Abzisse ist die Zeit angezeigt.

Es findet sich das Maximum der spike-wave Aktivität nach dem Erwachen. Ein zweites Maximum zeigt sich um 16 Uhr. Die spike-wave Aktivität im REM-Schlaf ist niedriger als in den anderen Schlafstadien.

Sie hebt sich bei dieser Patientin jedoch nicht wesentlich von anderen Schlafstadien ab (s.Abb.7).



Es finden sich zwei Maxima der spike-wave Verteilung in der Gruppe der Patienten mit Absence Epilepsie des Schulalters. Die Statistik ist in Tabelle 8 dargestellt.

Ein Maximum der spike-wave Verteilung findet sich in der Gruppe am Morgen zwischen vier und zwölf Uhr. Dabei erkennt man die geringste Streuung der Werte von sieben bis neun

Uhr. Ein zweites Maximum zeigt sich am späten Abend von 22 bis 24 Uhr kurz vor Schlafbeginn der meisten Patienten.

Das Minimum der spikes und waves liegt in der Nacht während des Schlafes, zwischen ein und drei Uhr. Die gezielte Untersuchung der spike-wave Aktivität in Bezug auf die Schlafstadien ist in Abb.9 dargestellt.

Man erkennt die höchste spike-wave Aktivität im Schlafstadium drei. Dabei liegt in diesem Schlafstadium die größte Streuung der Werte vor.

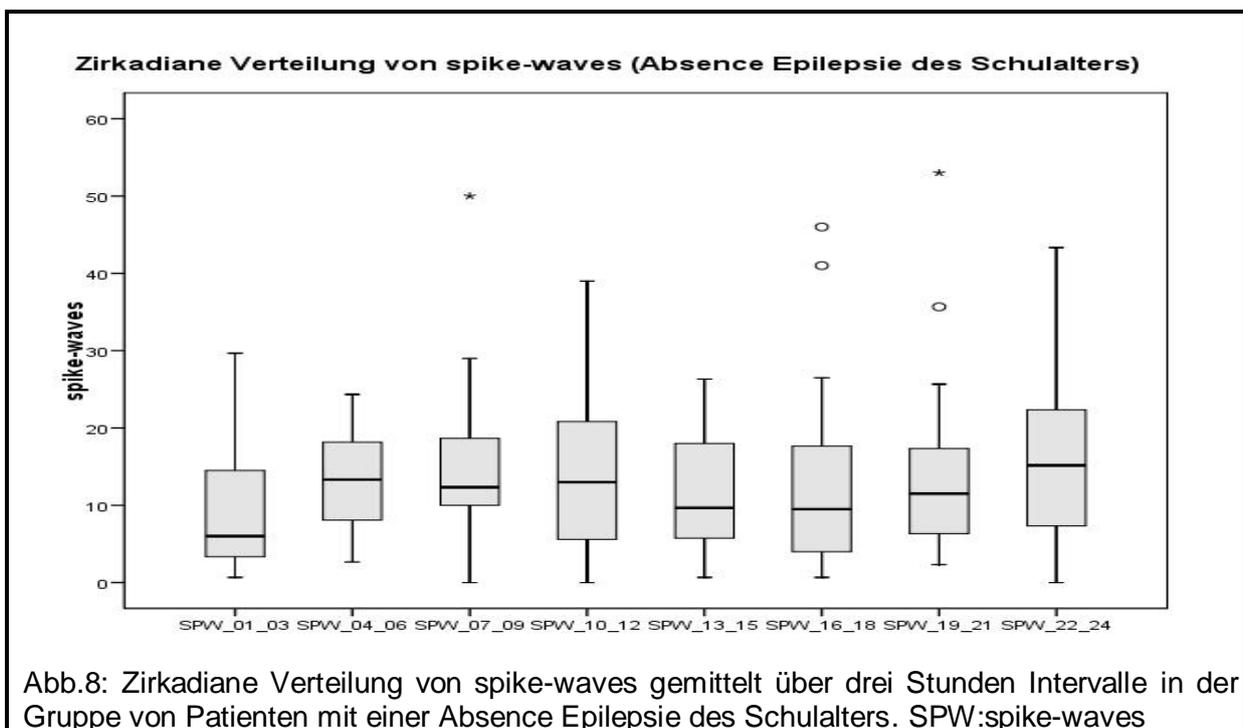
Die niedrigste spike-wave Aktivität wird im Tiefschlafstadium vier und im REM-Schlaf gefunden. In diesen beiden Schlafstadien tritt die geringste Streuung der Werte auf. Dabei ist zu erwähnen, dass diese Schlafstadien nur von einer geringen Anzahl von Patienten in dem gespeicherten EEG-Material durchlaufen wurden (Stadium vier:n=6; REM-Schlaf:n=8).

Insgesamt sieht man eine deutlich höhere Aktivität der spikes und waves in den Stadien eins bis drei im Vergleich zum Wachen.

Tab.8: Statistik: Absence Epilepsie des Schulalters

Uhrzeit	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
01-03	1	30	6	3	16
04-06	3	24	13	8	18
07-09	0	50	12	8	20
10-12	0	39	13	6	21
13-15	1	26	9	5	19
16-18	1	46	10	4	19
19-21	2	53	12	6	20
22-24	0	43	15	7	24

Tab.8.: Statistische spike-wave Verteilung in 3 h Intervallen, Quelle: Eigene Bearbeitung



Tab.9: Statistik Schlaf: Absence Epilepsie des Schulalters

Vigilanzstadium	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
Wach	2	52	13	8	19
Schlafstadium 1	3	51	16	8	20
Schlafstadium 2	1	32	14	7	21
Schlafstadium 3	0	63	17	7	26
Schlafstadium 4	0	3	2	0	3
REM	0	2	0	0	2

Tab.9: Statistische spike-wave Verteilung in den unterschiedlichen Vigilanzstadien, Quelle: Eigene Bearbeitung

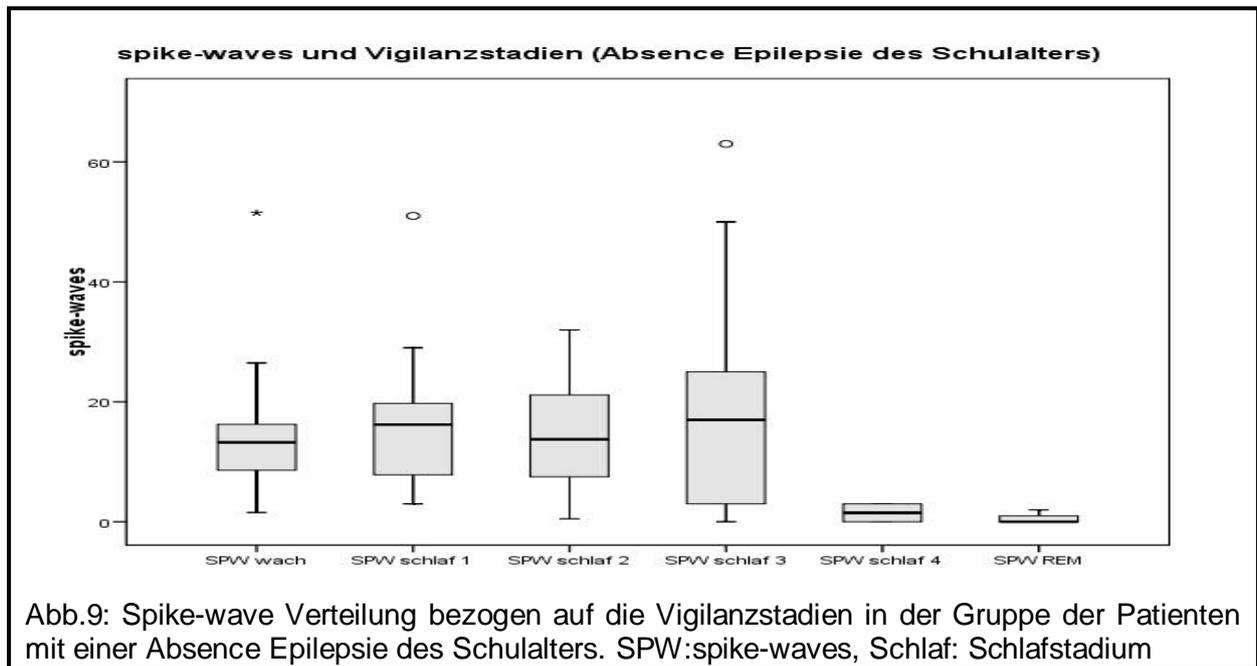


Abb.9: Spike-wave Verteilung bezogen auf die Vigilanzstadien in der Gruppe der Patienten mit einer Absence Epilepsie des Schulalters. SPW:spike-waves, Schlaf: Schlafstadium

3.2 Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung bei der Juvenilen Absence Epilepsie

Es befanden sich neun Patienten in dieser Diagnosegruppe. Ein Beispiel eines Tagesprofils einer der Patienten ist in Abbildung zehn gezeigt.

Auch hier fand sich ein Maximum der spike-wave Aktivität direkt nach dem Erwachen. Ein zweiter Gipfel zeigte sich um zehn Uhr.

Ingesamt war bei diesem Patienten die spike-wave Aktivität im Wachen höher als im Schlaf. Dabei wurde auch hier ein Minimum der spikes und waves im REM-Schlaf gefunden.

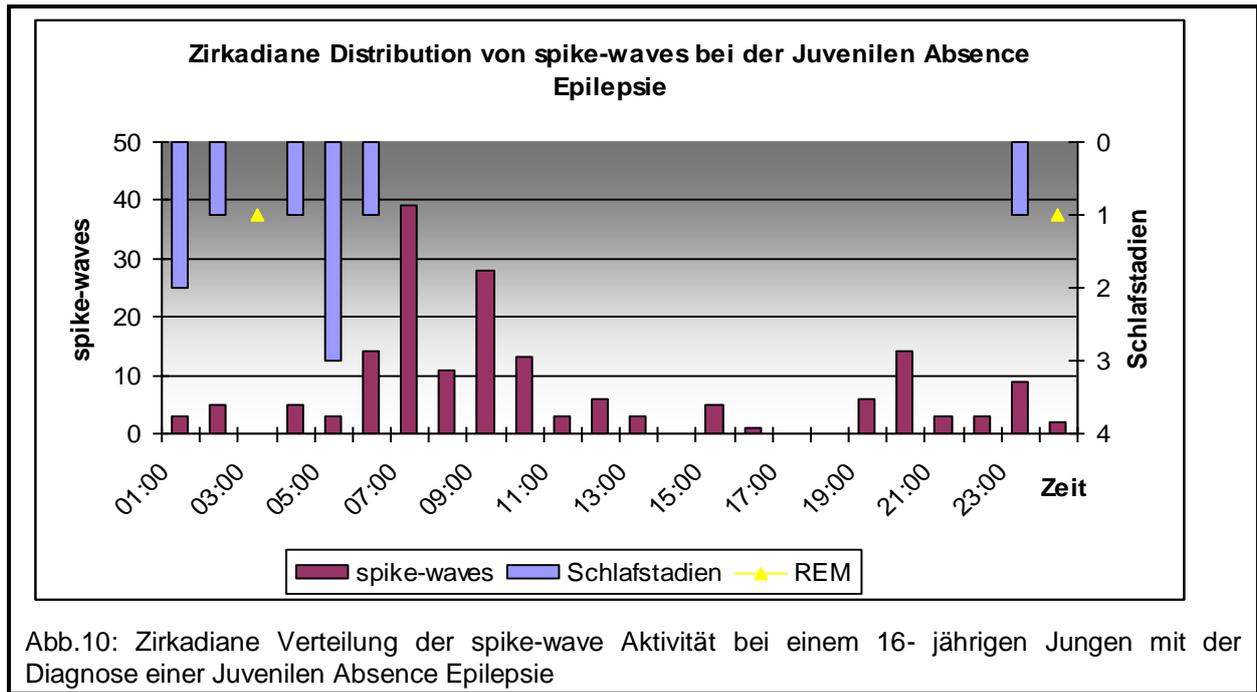


Abb.10: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei einem 16-jährigen Jungen mit der Diagnose einer Juvenilen Absence Epilepsie

Die Analyse der spike-wave Aktivität aus der Gruppe von Patienten mit der Diagnose einer Juvenilen Absence Epilepsie ist in Abbildung 11 dargestellt. Innerhalb der Gruppe wurde die höchste spike-wave Aktivität zwischen 13-15 Uhr gemessen. Ein weiteres Maximum zeigte sich wiederum in den ersten Morgenstunden nach dem Erwachen zwischen sieben und neun Uhr. Das Minimum der Aktivität lag in den Abendstunden zwischen 19 und 21 Uhr. Um diese Zeit fand sich die geringste Streuung der Werte (s.Abb.11). Im Schlaf zeigte sich erneut eine höhere spike-wave Aktivität im NREM-Schlaf als im REM-Schlaf. Die größte Streuung und Aktivität der spikes und waves stellt sich im Stadium drei dar. Die geringsten Werte der spike-waves lagen im Stadium vier und im REM-Schlaf. Stadium vier durchlief nur ein Patient. Somit konnten keine Angaben zu Median und Quartilen gemacht werden. (s.Abb.12).

Tab.10: Statistik: Juvenile Absence Epilepsie

Zeitintervall	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
01-03	2	18	7	3	16
04-06	1	23	7	5	17
07-09	1	38	13	8	30
10-12	0	36	7	4	21
13-15	0	28	15	3	24
16-18	0	41	11	2	26
19-21	2	24	7	3	11
22-24	1	34	10	4	22

Tab.10.: Statistische spike-wave Verteilung in 3 h Intervallen, Quelle: Eigene Bearbeitung

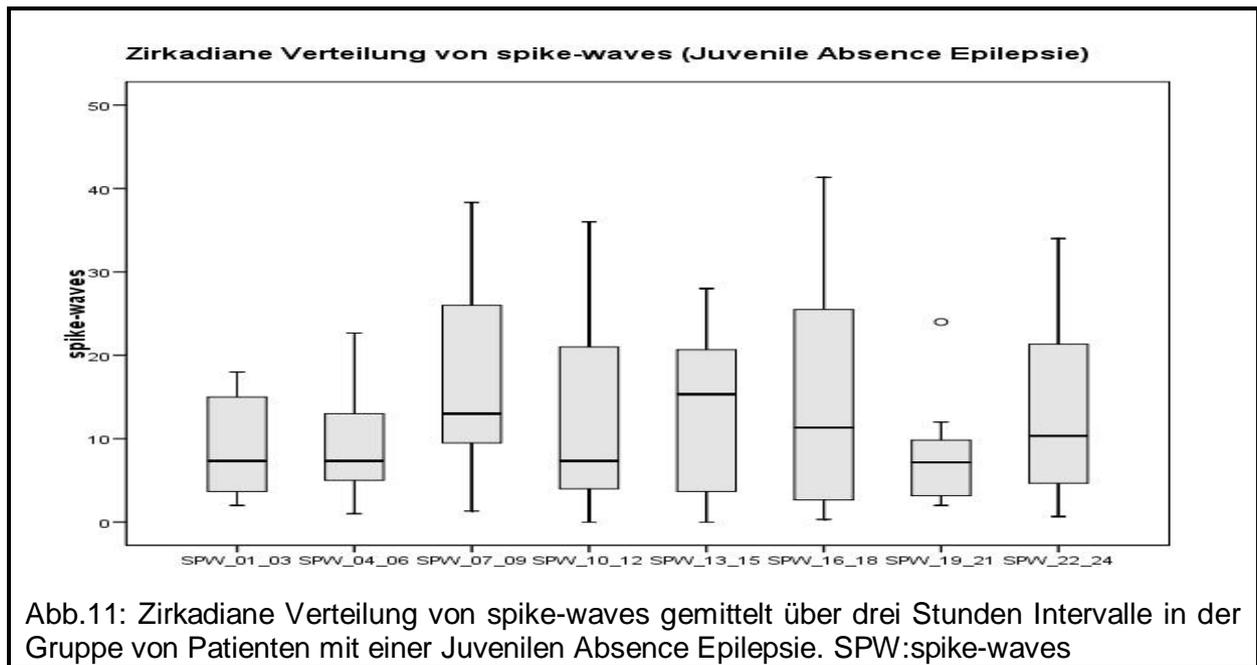


Abb.11: Zirkadiane Verteilung von spike-waves gemittelt über drei Stunden Intervalle in der Gruppe von Patienten mit einer Juvenilen Absence Epilepsie. SPW:spike-waves

Tab.11: Statistik Schlaf: Juvenile Absence Epilepsie

Vigilanzstadium	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
Wach	4	32	13	7	21
Schlafstadium1	1	66	12	7	16
Schlafstadium2	1	33	7	2	21
Schlafstadium3	2	26	9	3	19
Schlafstadium4	4	0	-	-	-
REM	0	3	0	0	7

Tab11: Statistische spike-wave Verteilung in den unterschiedlichen Vigilanzstadien, Stadium 4 durchlief nur ein Patient, Quelle: Eigene Bearbeitung

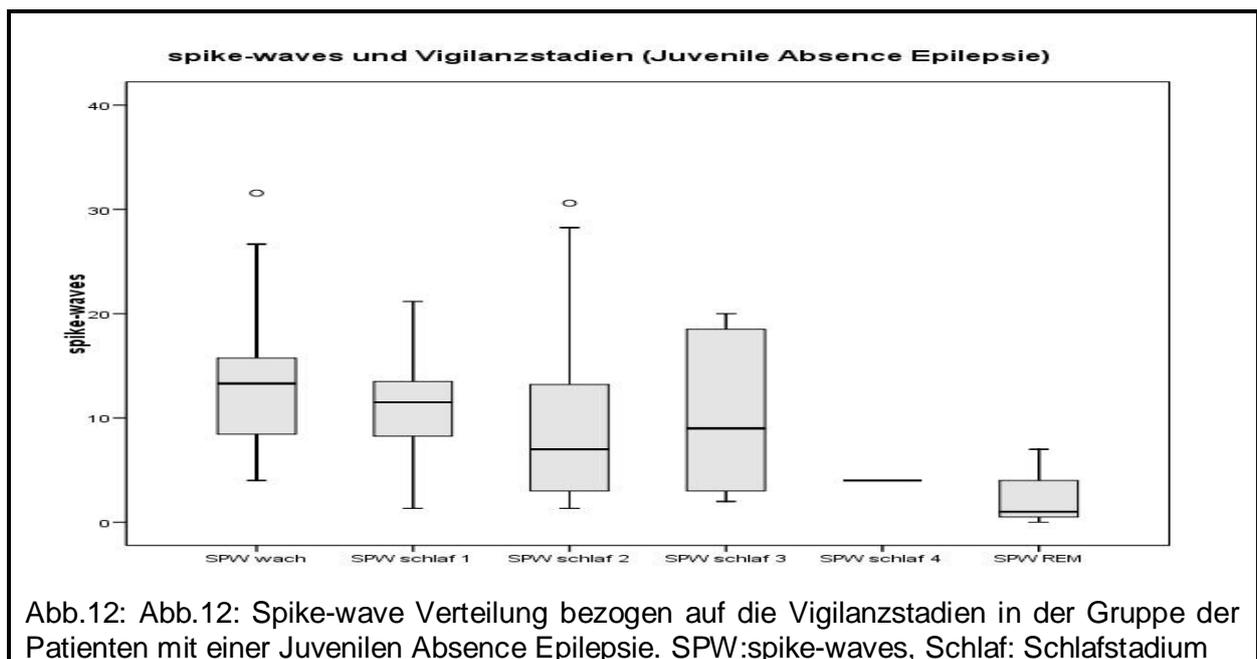
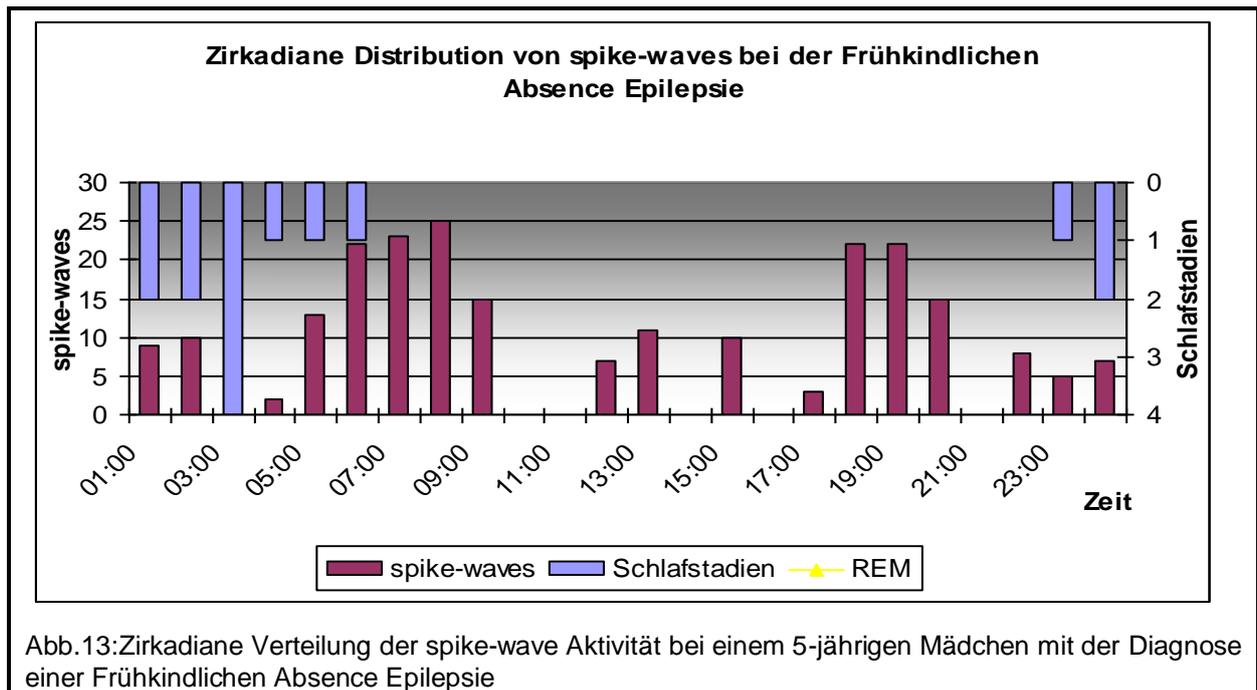


Abb.12: Spike-wave Verteilung bezogen auf die Vigilanzstadien in der Gruppe der Patienten mit einer Juvenilen Absence Epilepsie. SPW:spike-waves, Schlaf: Schlafstadium

3.3. Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei der Frühkindlichen Absence Epilepsie

Ein Beispiel eines Tagesprofils von einer Patientin mit der Diagnose einer Frühkindlichen Absence Epilepsie ist in Abbildung 13 dargestellt. Man erkennt ein Maximum der spike-wave Aktivität nach dem Erwachen. Ein zweites Maximum zeigt sich abends gegen 19 Uhr. Am niedrigsten ist die spike-wave Aktivität im tiefen Schlaf im Stadium 4.



Die Analyse der spike-wave Aktivität innerhalb der Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer Frühkindlichen Absence Epilepsie lässt drei Maxima erkennen. Die höchsten Werte liegen nach dem Erwachen zwischen sieben und neun Uhr, sowie um die Mittagszeit zwischen 13 und 15 Uhr. Die Werte streuen sehr stark (s.Tab.10).

Ein weiteres Maximum der spike-wave Aktivität wurde gegen 19 und 21 Uhr gemessen. Die geringsten Werte zeigten sich zwischen 10 und 12 Uhr und zwischen 22 und 24 Uhr. Die Werte der spike-wave Aktivität streuten dabei weniger als zu anderen Tageszeiten (s.Abb.14).

Im Schlaf wurden die niedrigsten Werte im REM-Schlaf gefunden. Hier fand sich keine spike-wave Aktivität. Ebenso waren die Werte im Stadium 4 sehr niedrig.

Die höchste Aktivität fand sich im Schlafstadium eins mit einer sehr großen Streuung der Daten (s.Abb.15).

Tab.12: Statistik: Frühkindliche Absence Epilepsie

Zeitintervall	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
01-03	0	61	7	2	23
04-06	0	41	8	4	38
07-09	0	52	16	0	29
10-12	2	29	8	3	20
13-15	3	80	15	5	49
16-18	0	49	13	0	30
19-21	0	67	12	3	36
22-24	1	45	7	4	14

Tab.12: Statistische spike-wave Verteilung in 3 h Intervallen, Quelle: Eigene Bearbeitung

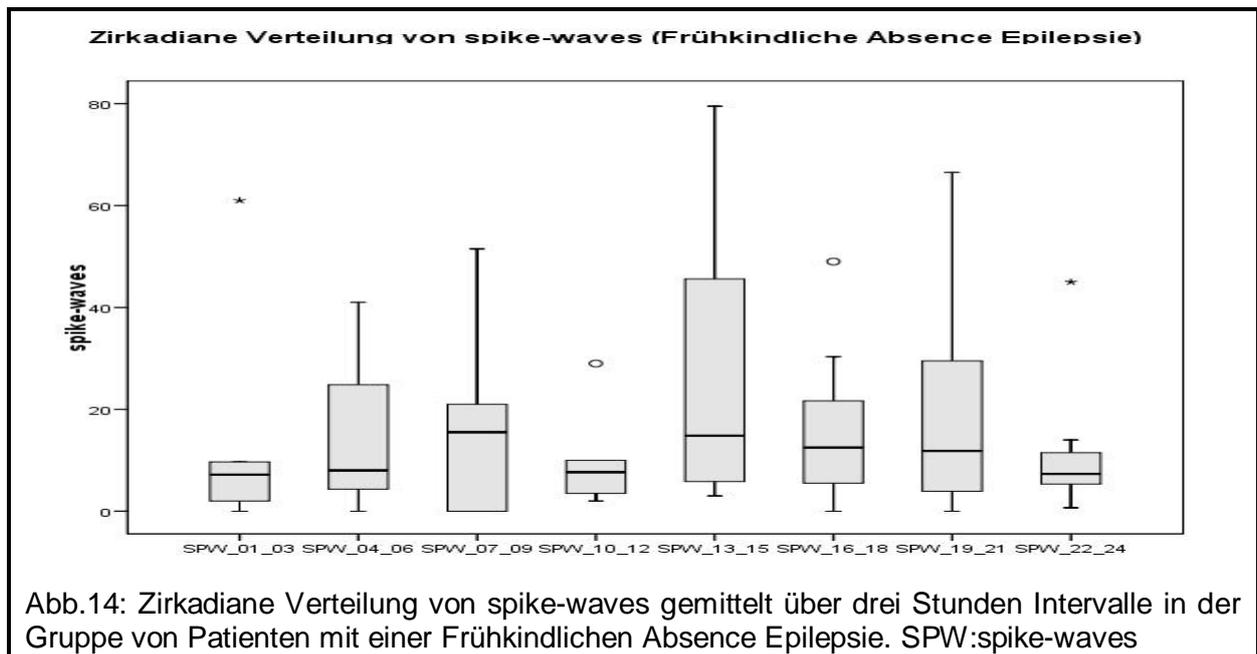


Abb.14: Zirkadiane Verteilung von spike-waves gemittelt über drei Stunden Intervalle in der Gruppe von Patienten mit einer Frühkindlichen Absence Epilepsie. SPW:spike-waves

Tab.13: Statistik Schlaf: Frühkindliche Absence Epilepsie

Vigilanzstadium	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
Wach	1	50	12	7	39
Schlafstadium 1	0	50	12	6	41
Schlafstadium 2	0	27	9	5	25
Schlafstadium 3	0	46	8	2	37
Schlafstadium 4	0	3	0	0	3
REM	0	0	0	0	0

Tab.13: Statistische spike-wave Verteilung in den unterschiedlichen Vigilanzstadien, Quelle: Eigene Bearbeitung

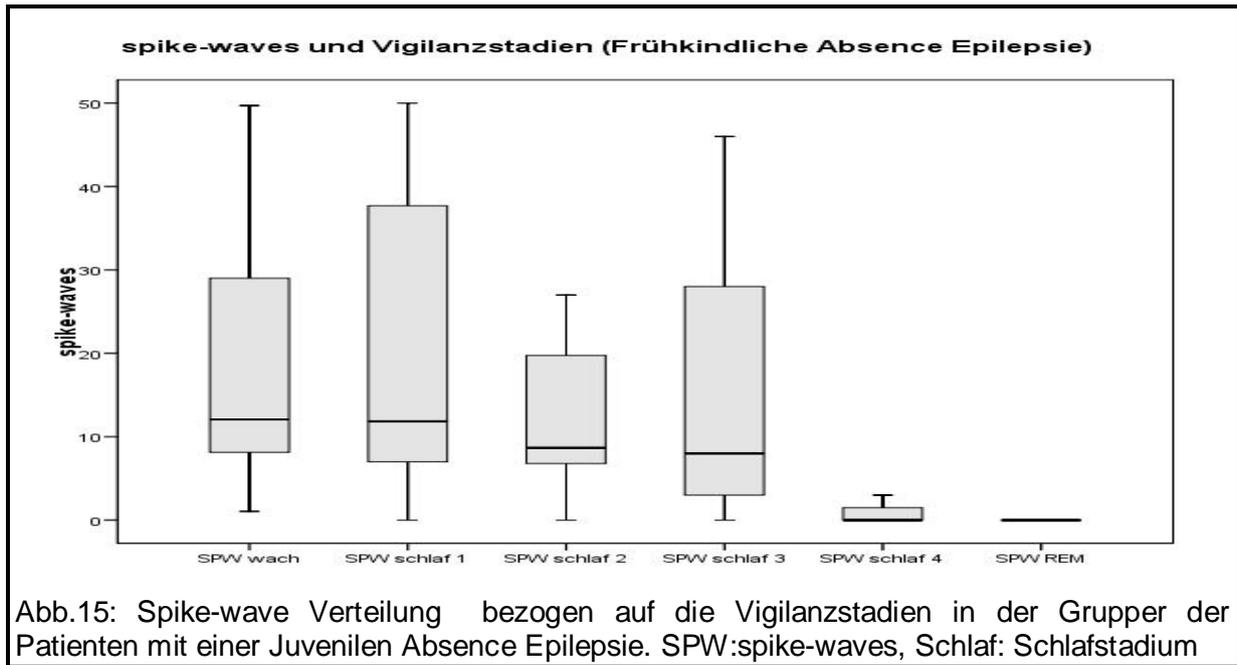


Abb.15: Spike-wave Verteilung bezogen auf die Vigilanzstadien in der Gruppe der Patienten mit einer Juvenilen Absence Epilepsie. SPW:spike-waves, Schlaf: Schlafstadium

3.4. Zirkadiane Verteilung der spike-wave Verteilung beim Janz-Syndrom

Beispielhaft dargestellt in Abb. 16 ist das Tagesprofil eines 15-jährigen Mädchens mit der Diagnose eines Janz-Syndroms. Ein Maximum der spike-wave Aktivität fanden wir direkt nach dem Erwachen. Ein zweites Maximum lag um die Mittagszeit. Das Minimum der spike-wave Aktivität liegt bei 24 Uhr, während des REM-Schlafes.

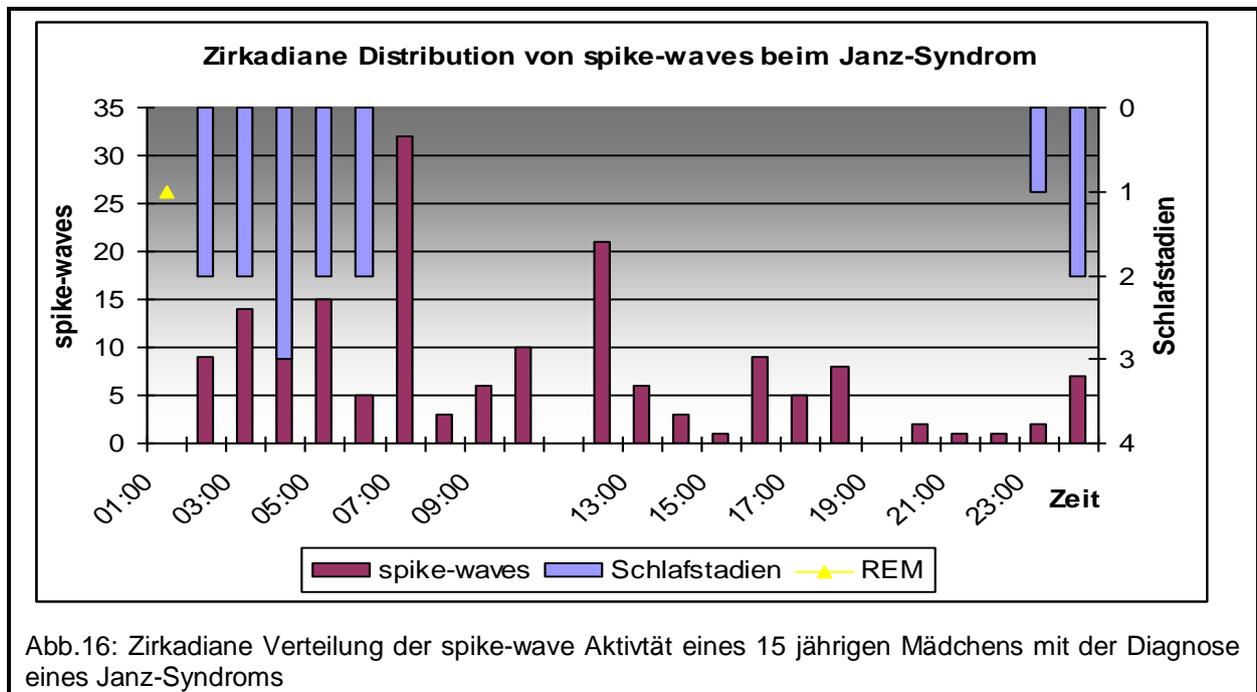


Abb.16: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität eines 15 jährigen Mädchens mit der Diagnose eines Janz-Syndroms

3.5. Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei der Aufwach-Grand-mal Epilepsie

Im Tagesprofil eines der Patienten zeigt sich erneut ein Maximum der spike-wave Aktivität am Morgen. In diesem Fall allerdings erst eine Stunde nach dem Erwachen.

Ein zweites Maximum findet sich nachmittags um 15 Uhr.

Die spike-wave Aktivität im Schlaf ist mäßig hoch. Erneut wird sie im REM-Schlaf unterdrückt.

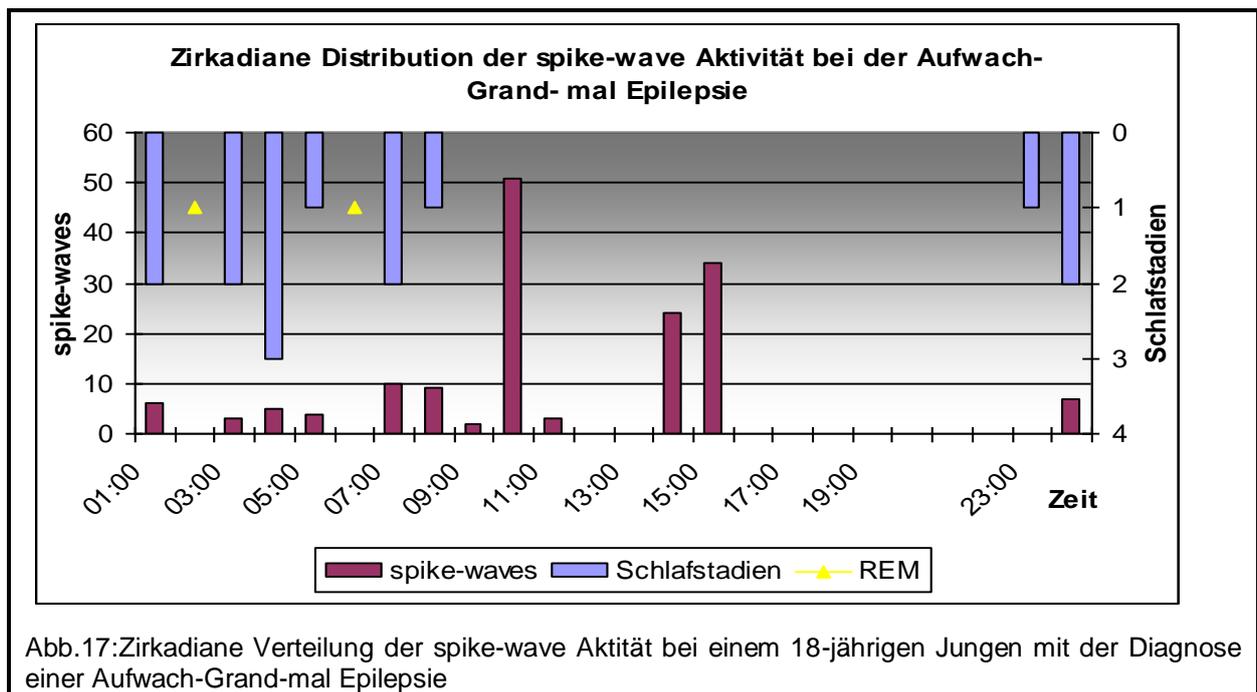


Abb.17:Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei einem 18-jährigen Jungen mit der Diagnose einer Aufwach-Grand-mal Epilepsie

Die Verteilung der spikes und waves über 24 Stunden in der Gruppe der Patienten mit einer Aufwach-Grand-mal Epilepsie sowie eines Janz-Syndroms ist in Abbildung 18 gezeigt.

Man erkennt hierbei drei Maxima. Das erste liegt nach dem Erwachen zwischen sieben und neun Uhr. Ein zweites Maximum findet sich am Nachmittag zwischen 16 und 18 Uhr. Ein drittes zwischen 22 und 24 Uhr. Die Werte streuen um diese Zeiten relativ stark.

Das Minimum der Aktivität der spike-waves findet sich zwischen 19 und 21 Uhr. Die gemessenen Werte liegen nah beieinander (s. Abb.17).

Im Schlaf fand sich eine höhere Aktivität der spikes und waves in den Schlafstadien eins und drei im Vergleich zum Wachen. Die höchsten Werte wurden im Schlafstadium drei gemessen.

Die niedrigste Aktivität fand sich erneut im Schlafstadium vier und im REM-Schlaf.

Im Stadium vier zeigte sich keine Aktivität, wobei dieses Stadium in den aufgezeichneten EEG-Daten nur ein Patient durchlief. Somit können keine Angaben zu Median und Quartilen gemacht werden. Im REM-Schlaf war die Aktivität ebenso sehr niedrig (s.Abb.18).

Tab.14: Statistik: Janz-Syndrom und Aufwach-Grand-mal Syndrom

Zeitintervall	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
01-03	1	14	7	3	10
04-06	3	23	13	5	15
07-09	0	78	14	7	26
10-12	0	36	11	1	18
13-15	0	27	6	3	17
16-18	0	33	7	1	26
19-21	0	12	2	1	7
22-24	2	44	13	3	31

Tab.14: Statistische spike-wave Verteilung in 3 h Intervallen, Quelle: Eigene Bearbeitung

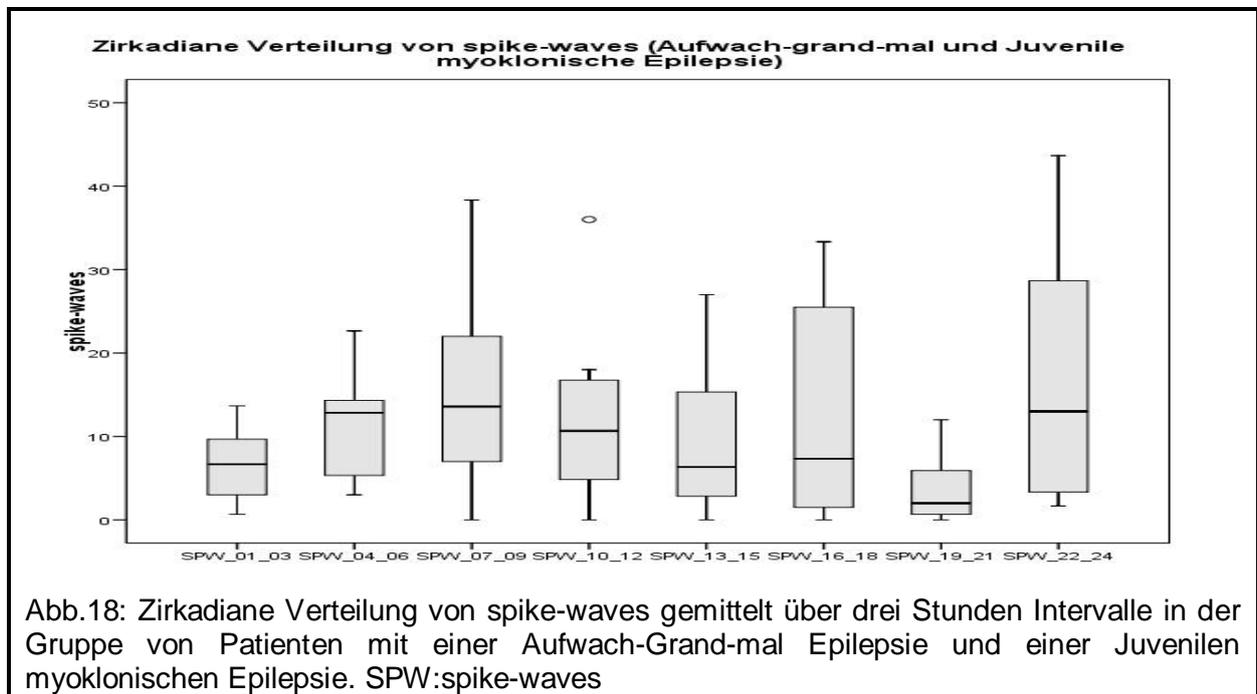


Abb.18: Zirkadiane Verteilung von spike-waves gemittelt über drei Stunden Intervalle in der Gruppe von Patienten mit einer Aufwach-Grand-mal Epilepsie und einer Juvenilen myoklonischen Epilepsie. SPW:spike-waves

Tab.15: Statistik Schlaf: Janz-Syndrom und Aufwach-Grand-mal Epilepsie

Vigilanzstadium	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
Wach	2	32	9	3	20
Schlafstadium 1	2	66	7	3	23
Schlafstadium 2	0	33	9	5	16
Schlafstadium 3	4	26	17	5	23
Schlafstadium 4	0	0	-	-	-
REM	0	3	0	0	2

Tab.15: Statistische spike-wave Verteilung in den unterschiedlichen Vigilanzstadien, Stadium vier durchlief nur ein Patient, Quelle: Eigene Bearbeitung

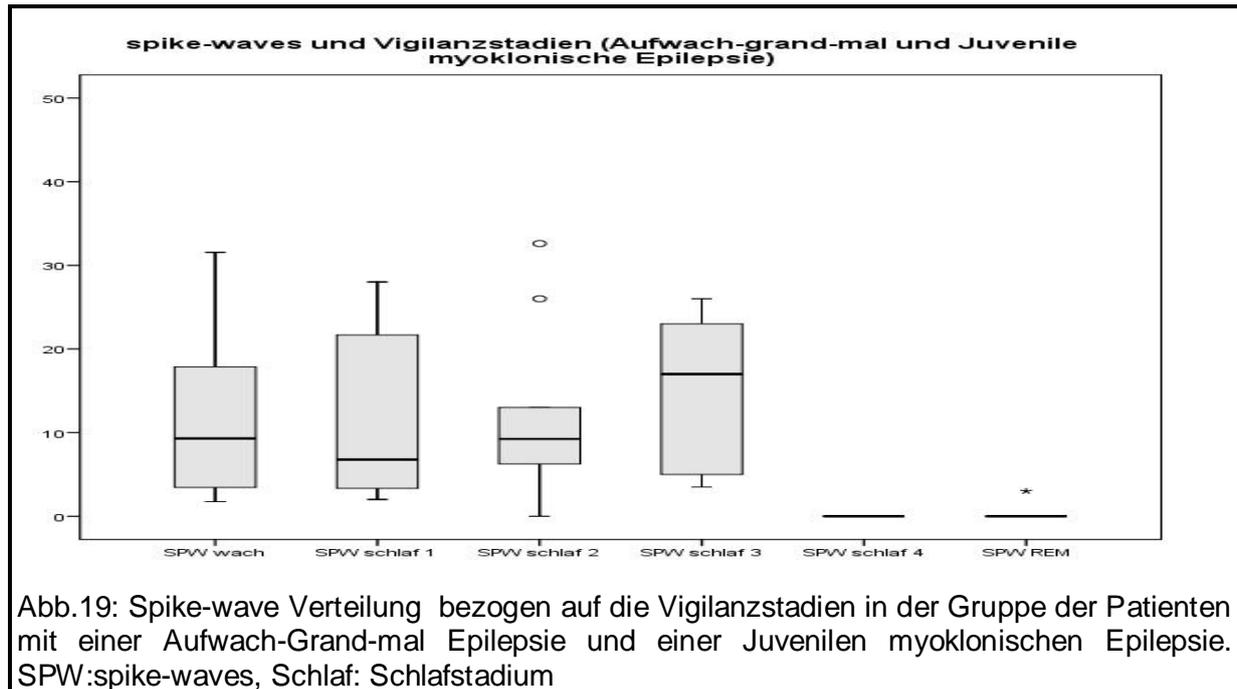
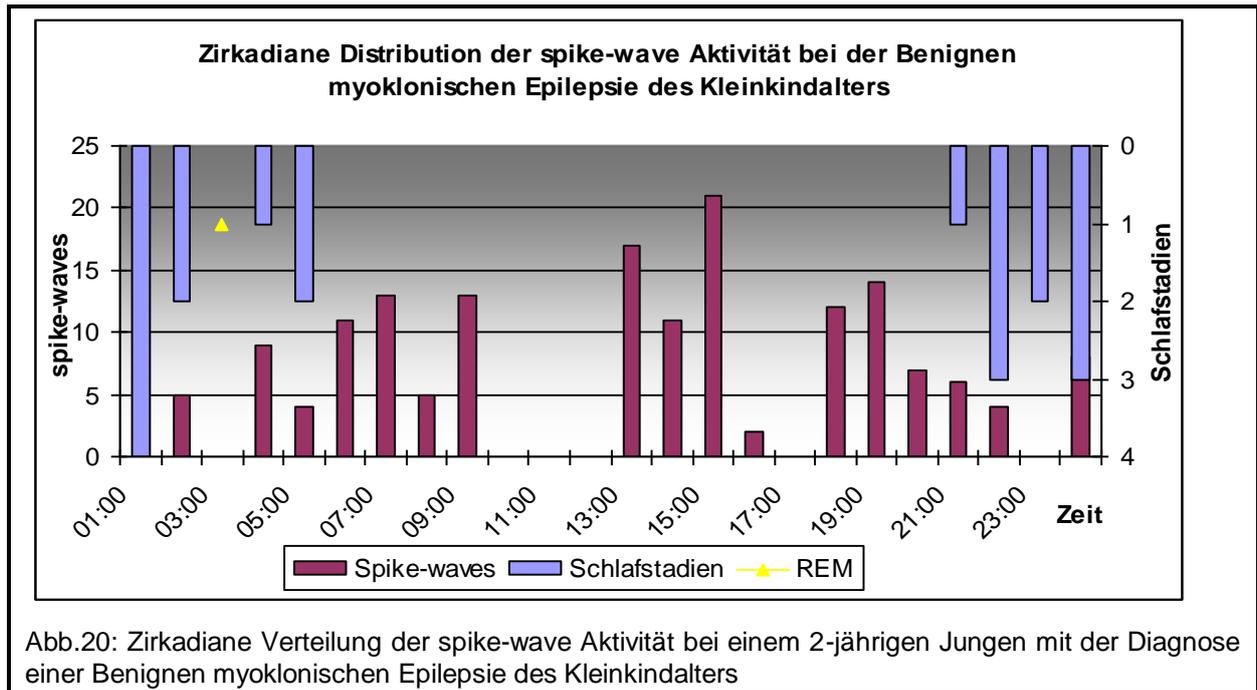


Abb.19: Spike-wave Verteilung bezogen auf die Vigilanzstadien in der Gruppe der Patienten mit einer Aufwach-Grand-mal Epilepsie und einer Juvenilen myoklonischen Epilepsie. SPW:spike-waves, Schlaf: Schlafstadium

3.6. Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei der Benigen myoklonischen Epilepsie des Kleinkindalters

Da nur zwei Patienten mit einer Benigen myoklonischen Epilepsie des Kleinkindalters diagnostiziert wurden, und somit keine statistische Aussage für die Gruppe zu treffen ist, sollen die Ergebnisse im Folgenden innerhalb einer Fallbetrachtung erläutert werden. Dargestellt in Abbildung 20 und 21 sind die Profile der zirkadianen spike-wave Aktivität der beiden Patienten.

In Abbildung 20 erkennt man ein Maximum der spike-wave Aktivität nachmittags um 15 und 13 Uhr. Insgesamt ist die spike-wave Aktivität bei diesem Patienten im Wachen höher als im Schlaf. Es ist zu erkennen, dass eine Aktivität der spikes und waves im REM-Schlaf sowie im Schlafstadium vier fehlt.



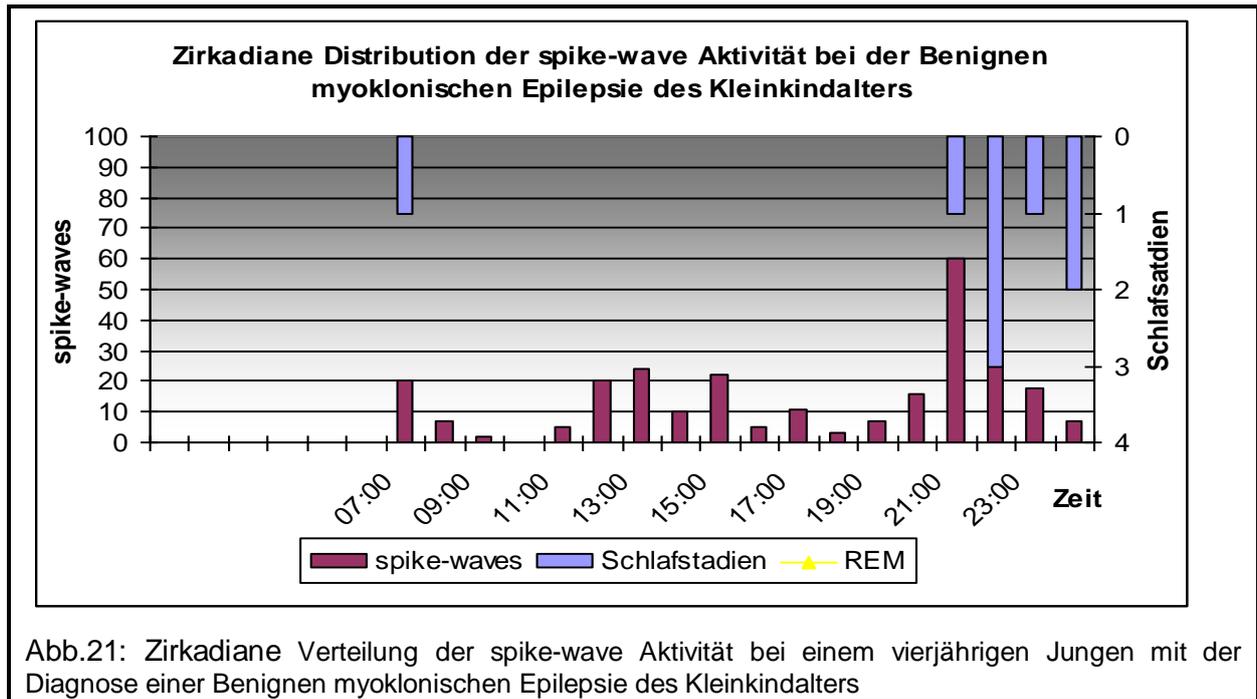
In Abbildung 21 ist die spike-wave Aktivität des anderen Patienten dargestellt.

Aufgrund technischer Fehler konnten nicht die vollen 24 Stunden aufgezeichnet werden.

Somit fehlen in diesem Diagramm Angaben für die Zeitspanne von ein Uhr bis sieben Uhr.

Erneut findet sich im Wachen die höchste Aktivität um 13 Uhr. Um die Mittagszeit liegt somit bei diesem wie bei dem oben besprochenen Patienten die höchste spike-wave Aktivität im wachen Zustand. Bei diesem Jungen fand sich das höchste Vorkommen an spikes und waves direkt nach dem Einsschlafen im Schlafstadium eins.

Angaben zum REM-Schlaf sowie zum Schlafstadium vier können nicht gemacht werden, da der Patient keines dieser Stadien in den aufgezeichneten Zeiten durchlief.



3.7. Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei der myoklonisch-astatischen Epilepsie

Auch hier soll eine Fallbeschreibung die vorliegenden Ergebnisse ergänzen.

In Abbildung 22 ist die zirkadiane Verteilung der spikes und waves bei einem zweijährigen Patienten dargestellt.

Aufgrund technischer Störungen fehlen Datenangaben um ein, drei und vier Uhr nachts.

Ein Maximum der Aktivität von spikes und waves findet sich um 10 Uhr sowie um 17 Uhr. Im REM-Schlaf wie im Schlafstadium vier zeigt sich erneut keine spike-wave Aktivität.

Insgesamt ist die Anzahl Epilepsie-typischer Potentiale niedriger in den tiefen Schlafstadien (Stadium drei und vier).

Tab.16: Statistik: Idiopathisch generalisierte Epilepsie

Zeitintervall	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
01-03	0	61	6	3	14
04-06	0	41	12	6	18
07-09	0	78	13	7	21
10-12	0	97	10	4	21
13-15	0	80	11	5	19
16-18	0	49	10	3	24
19-21	0	83	9	3	16
22-24	0	45	13	5	23

Tab.16: Statistische spike-wave Verteilung in 3 h Intervallen, Quelle: Eigene Bearbeitung

Zirkadiane Verteilung von spike-waves (Idiopathisch generalisierte Epilepsien)

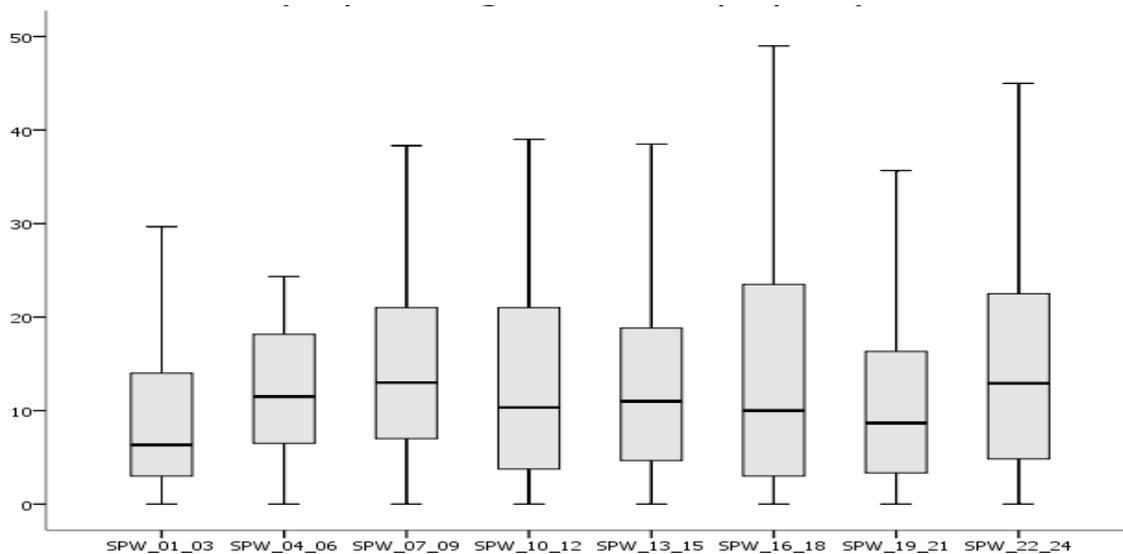
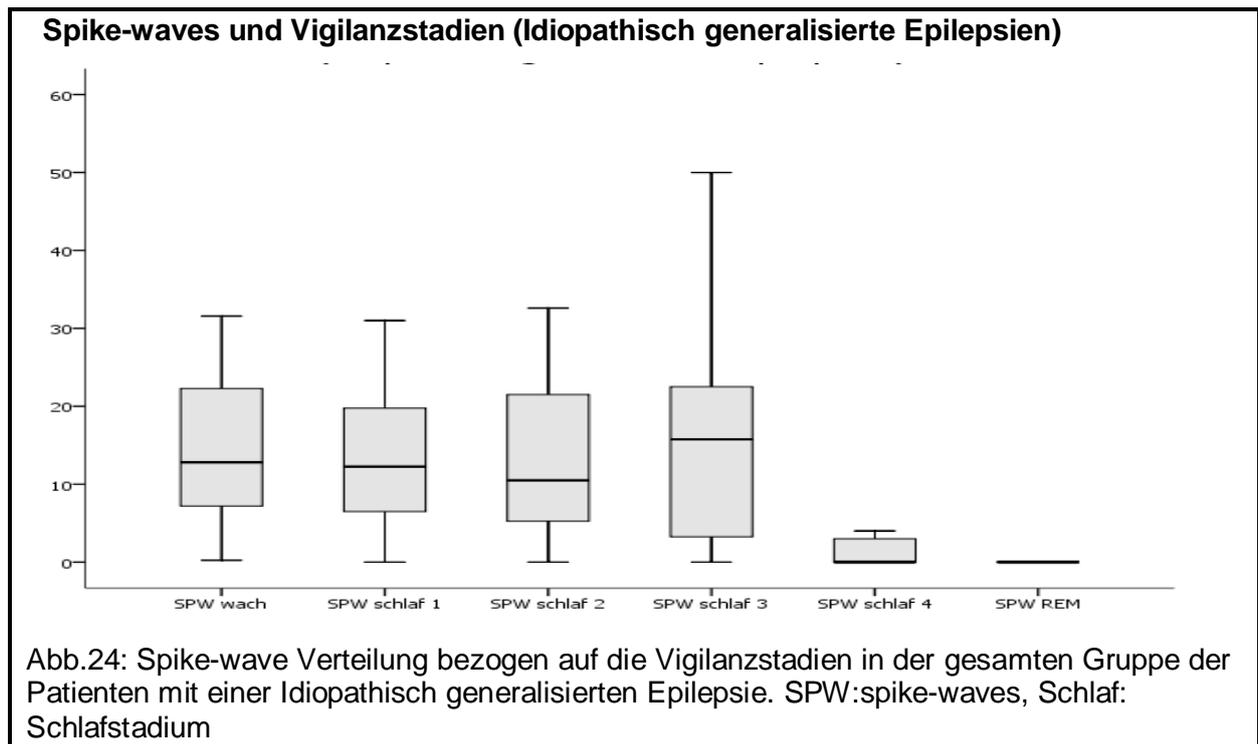


Abb.23: Zirkadiane Verteilung von spike-waves gemittelt über drei Stunden Intervalle in der gesamten Gruppe von Patienten mit Idiopathisch generalisierten Epilepsie. SPW:spike-waves

Tab.17: Statistik Schlaf: Idiopathisch generalisierte Epilepsie

Vigilanzstadium	Minimum	Maximum	Median	25.Quartil	75.Quartil
Wach	0	85	13	7	22
Schlafstadium 1	0	66	12	6	20
Schlafstadium 2	0	108	11	5	22
Schlafstadium 3	0	63	16	3	23
Schlafstadium 4	0	4	0	0	3
REM	0	7	0	0	0

Tab.17: Statistische spike-wave Verteilung in den unterschiedlichen Vigilanzstadien, Quelle: Eigene Bearbeitung



4. Diskussion

Insgesamt wurden die EEG-Aufzeichnungen von 59 Patienten mit IGE auf das Vorhandensein einer zirkadianen Verteilung von spikes und waves untersucht. Weiterhin untersuchten wir den Einfluss verschiedener Vigilanzstadien, insbesondere der Schlafstadien auf die spike-wave Aktivität. Dazu wurden die Patienten in einzelne Subgruppen entsprechend der IGE-Syndrome eingeteilt und die spike-wave Aktivität über 24 Stunden erfasst.

4.1 Stichprobendiskussion

EEG-Aufzeichnungen von 59 Patienten wurden auf das Vorkommen von Mustern in der zirkadianen Verteilung von spikes und waves untersucht. Zusätzlich untersuchten wir die spike-wave Aktivität in den einzelnen Schlafstadien.

Die Kinder waren entweder in der Neuropädiatrischen Ambulanz der Kinderklinik in Kiel vorstellig geworden oder wurden im Rahmen einer Verlaufskontrolle stationär aufgenommen. Als großes Neuropädiatrisches Zentrum stellt das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) eine zentrale Anlaufstelle für an Epilepsie erkrankte Kinder und Jugendliche dar. Trotz der großen Zahl von Patienten, die in der neuropädiatrischen Abteilung betreut werden, ist bei unserer Stichprobe Folgendes zu beachten.

Die häufigsten Gründe für die Aufnahme eines 24-stündigen EEGs waren die Überwachung im Rahmen einer Verlaufskontrolle oder die Überprüfung nach Umstellung der Medikation.

Dies lässt vermuten, dass vor allem die Patienten ein Langzeit-Monitoring bekamen, welche in der Medikamenteneinstellung schwieriger zu behandeln waren.

Es könnte somit im Patientengut eine Mehrzahl an komplizierteren Krankheitsverläufen mit eventuell auffälligeren EEGs vorliegen (Selektions-Bias).

In dieser Arbeit sollte die große Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien untersucht und Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Bezug auf die spike-wave Verteilung innerhalb der Syndrome festgestellt werden.

Die einzelnen untersuchten Gruppen beinhalten eine zu geringe Anzahl an Patienten, als dass eine statistisch signifikante Aussage getroffen werden kann. Dennoch bestätigen die vorliegenden Ergebnisse schon vorhandene Studien und können diese noch ergänzen.

Ein Überblick über die zirkadiane Verteilung an spike-waves innerhalb der IGE sollte uns somit gelungen sein. Diese Ergebnisse bieten eine Grundlage, auf die eine noch tiefer gehende Untersuchung in einem größeren Patientengut aufgebaut werden kann.

4.2 Einfluss des Vigilanzzustandes auf die spike-wave Aktivität

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir EEG-Aufzeichnungen mit der Fragestellung, ob das Auftreten von spikes und waves in einen zirkadianen Zyklus eingebunden ist, sowie den Einfluss der Vigilanzstadien auf das Auftreten von Epilepsie-typischen Potentialen.

In allen untersuchten IGE-Syndromen fanden wir einen leichten Anstieg der spike-wave Aktivität am frühen Morgen. Diese Zunahme der spike-waves nach dem Erwachen wurde ebenso von anderen Autoren aufgezeigt (Burr et al, 1983; Fittipaldi et al. 2001). Fittipaldi unterstrich diese Zunahme der spike-waves nach dem Erwachen als Marker für idiopathisch generalisierte Epilepsien.

Wir konnten die höhere Aktivität der spikes und waves nach dem Erwachen vor allem beim Janz-Syndrom, der Aufwach-grand-mal Epilepsie und der Juvenilen Absence Epilepsie finden.

Eine weitere Zunahme von spikes und waves zeigte sich in unseren Untersuchungen am späten Abend vor dem Einschlafen sowie bei nachmittäglicher Müdigkeit.

Dies war wiederum besonders deutlich bei den drei oben genannten Syndromen zu erkennen.

Zu diesen Zeiten sind ebenso die klinische Manifestation von Myoklonien und Absencen häufig (Gigli et al., 1992; Viteri, 2007).

Bei der Absence Epilepsie des Schulalters ist in der vorliegenden Datensammlung diese Zunahme der spike-wave Aktivität geringer ausgeprägt. Die Gruppe der Kinder mit Frühkindlicher Absence Epilepsie zeigte eine Zunahme der spike-waves um die Mittagszeit, vor allem vor und nach einem Mittagsschlaf.

Die Zunahme der spike-waves könnte hier in einem Wechsel des Vigilanzstadiums vom Wachen zum Schlaf und umgekehrt zu sehen sein.

Mikrofluktuationen in den Vigilanzstadien wurden von mehreren Autoren als Generator für spike-wave Komplexe angesehen (Terzano et al.,1989; Terzano et al.,1992; Niedermeyer 1991;Gigli et al 1992; Janz,2000).

4.3 Schlaf und Epilepsie

Schlaf und Epilepsie sind nicht nur eng miteinander verbunden, sondern beeinflussen sich gegenseitig. Schlaf moduliert das Auftreten epileptischer Anfälle und steigert die Aktivität interiktaler epileptischer Entladungen (Aneja et al., 2005; Mendez 2001).

Dies konnte in allen untersuchten Syndromen bestätigt werden.

Epilepsie und ihre Behandlung kann den Schlaf beeinflussen und eine Anfallskontrolle erreichen.

Schlafmangel ist ein wesentlicher Trigger für Epileptische Anfälle (Aneja et al., 2005). Deshalb muss ein regulärer Schlafrythmus Teil des Behandlungskonzeptes sein.

Die beeinflussenden Mechanismen der Zusammenhänge zwischen Schlaf und Epilepsie wurden eingehend untersucht und sind auch für diese Arbeit von Bedeutung.

Sie sollen hier nochmals beleuchtet werden.

4.3.1 Die Rolle des K-Komplexes

Niedermeyer untersuchte gezielt die spike-wave Aktivität im Schlaf und beschrieb als erster das gehäufte Vorkommen von spike-waves mit K-Komplexen.

K-Komplexe werden generell als cerebrale Antwort auf auditorische Stimuli und andere Modalitäten zu extrinsischen und intrinsischen Signalen angesehen. Sie werden als Zeichen einer Veränderung des Aufmerksamkeitszustandes angesehen, welche durch Weckreize verursacht sein können und reflektieren damit Änderungen in den Vigilanzstadien (Niedermeyer, 1966).

Weckreize können auch in Form von Mikrofluktuationen im Wach-EEG für die Aktivierung von spike-waves eine Rolle spielen (Degen, 1999).

Diese besondere Form von K-Komplexen seien laut Niedermeyer in der frontalen Mittellinie am stärksten ausgeprägt und unterscheiden sich damit von üblichen K-Komplexen, die ein Vertex-Maximum zeigen.

Die vollständige Entwicklung von K-Komplexen ist erst mit sieben Monaten abgeschlossen (Niedermeyer, 1991).

Im vierten Lebensjahr sind diese noch deutlicher vorhanden und in der zweiten Lebensdekade abnehmend. Dies geschieht etwa parallel zum Erscheinen und allmählichen Verschwinden von spike-wave Komplexen (Degen, 1999).

Was könnte die Umwandlung eines physiologisch vorkommenden in einen paroxysmalen K-Komplex bedingen? Niedermeyer postulierte, dass der Grund in einem Mangel an physiologisch vorkommenden inhibitorischen Neurotransmittern oder Rezeptoren für inhibitorische Substanzen (wie Benzodiazepin Rezeptoren) in der kritisch involvierten Mesiofrontalregion liegen könnte. Ein lokaler Mangel dieser Substanzen könnte die Rolle einer genetischen Prädisposition bei Patienten mit primär generalisierten Epilepsien und anormaler Weckreaktion im Schlaf erklären (Niedermeyer, 1991).

Sandyk erklärte diese Veränderungen mit einem möglichen Zusammenhang mit sekretorischen Mustern von Melatonin (Sandyk, 1992).

Dies wird von einigen Autoren als Kofaktor in der genetischen Penetranz primär generalisierter Epilepsien angesehen (Delgado-Escueta et al., 1989; Degen und Degen, 1990).

Das gemeinsame Vorkommen von K-Komplexen mit spikes, bzw. die Annahme von K-Komplexen als Trigger für epileptische Entladungen könnte die hohe spike-wave Aktivität im Schlafstadium zwei erklären, wie sie bei allen von uns untersuchten IGE-Syndromen gefunden wurde.

4.3.2 Der Einfluss von REM- und NREM-Schlaf auf die spike-wave Aktivität

Es besteht Einigkeit unter allen Autoren, dass der langsame Schlaf (NREM) für spike-wave Komplexe aktivierend und der REM- Schlaf hemmend wirkt (Sato et al. 1973; Shouse et al. 1996; Ferillo et al. 2000; Mendez et al. 2001; Viteri 2007; Rocamora et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse für alle untersuchten IGE-Syndrome bestätigt werden.

Die erhebliche Verminderung bzw. völlige Eliminierung von spike-wave Komplexen im REM-Schlaf wurde auch von Niedermeyer gefunden. Er führte den Begriff „Dysharmonia“ ein, was so viel wie unvollständige Weckreaktion bedeutet (Niedermeyer, 1981).

Dabei üben die im REM-Schlaf bestehenden elektrophysiologischen Gegebenheiten, insbesondere die Desynchronisation, offensichtlich einen inhibitorischen Effekt auf das Auftreten von spike-wave Entladungen aus.

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch Desynchronisation des EEGs und den Verlust des Muskeltonus. Die EEG Desynchronisation verhindert dabei weitgehend die Ausbreitung von Krampfanfällen sowohl während des REM-Schlafes als auch im Wachen. Der Verlust des Muskeltonus blockiert dabei die klinische Erscheinung der Krampfanfälle (Foldvary-Schäfer, 2006; Viteri, 2007).

In diesem Stadium dennoch auftretende epileptische Entladungen sind durch Mikrofluktuationen sowie unvollständige Weckreaktionen erklärbar (Halasz, 1991).

Kumar et al. betonten, dass die elektrophysiologischen Geschehnisse während des REM-Schlafes einen lang andauernden Effekt auf die kortikale Erregbarkeit haben.

Somit könnte der modulierende Effekt in Bezug auf die spike-wave Aktivität eine generelle Wirkung sein, die nicht nur während des REM Schlafes, sondern eventuell auch im Wachen zu finden sei (Kumar, 2001).

Jaseja stellte den REM-Schlaf als endogenen anti-epileptogenen Schutzfaktor dar, dessen Rolle es sei, die Synchronität des NREM-Schlafes zu durchbrechen (Jaseja, 2004).

Dagegen entladen sich die Zellen während des NREM-Schlafes synchron (Shouse, 2000). Im NREM-Schlaf senden Kerne des Thalamus afferente Signale zum Cortex und sind damit verantwortlich für das Auftreten von K-Komplexen sowie von rhythmischen Schlafspindeln. Diese diffuse kortikale Synchronisation kann zur Aktivierung eines epileptischen Fokus in prädisponierten Personen führen (Aneja et al., 2005).

Die synchrone Entladung neuronaler Strukturen geschieht mit geringerer Ausprägung auch bei Schläfrigkeit (Shouse et al. 2000).

Dies kann den zweiten gemessenen Anstieg der spike-wave Aktivität am Nachmittag in der vorliegenden Arbeit erklären.

Laut Shouse können diese Entladungen, seien sie excitatorische oder inhibitorische Signale, zu einer Verstärkung der post-synaptischen Antwort, so auch zu epileptischen Anfällen führen (Shouse et al., 2000).

Eine Zunahme der spike-wave Aktivität bei nachmittäglicher Müdigkeit verzeichneten wir vor allem beim Janz-Syndrom, der Aufwach-Grand-mal Epilepsie, der Juvenilen Absence Epilepsie sowie der Frühkindlichen Absence Epilepsie.

Die Analyse der einzelnen Schlafstadien ist weniger eindeutig.

4.4 Analyse der einzelnen Schlafstadien

4.4.1 Absence Epilepsie

Die geringste spike-wave Aktivität fanden Sato et al. in Übereinstimmung mit anderen Autoren sowie mit der vorliegenden Arbeit im REM-Schlaf. Die höchste spike-wave Rate, also die Anzahl an spike-wave Entladungen pro Sekunde, wurde von Sato et al. im Stadium drei erkannt (Sato et al., 1973).

Horita et al. hingegen registrierten die höchste Aktivität im Stadium eins und zwei (Horita et al., 2001). Halasz erkannte die höchsten Provokationsraten im Stadium zwei (Halasz, 1991). In der vorliegenden Arbeit fanden sich die meisten spike-wave Entladungen im Stadium drei, gefolgt vom Stadium eins. Dabei fiel eine große Streuung der Werte im Schlafstadium drei auf.

4.4.2 Janz-Syndrom

Touchon et al. verzeichneten eine deutliche Provokation der spike-wave Entladungen durch nächtliches Gewecktwerden und morgendliches Erwachen, ebenso bei relaxiertem Wachen vor Schlafbeginn (Touchon et al., 1982). Diese Zunahme der spikes und waves können wir sowohl beim Janz-Syndrom als auch bei der Aufwach-Grand-mal Epilepsie bestätigen.

Touchon fand weiterhin eine Aktivierung der Poly-spike-waves im ersten Stadium, während im Übrigen NREM-Schlaf und REM-Schlaf weniger Aktivität als im Wachen registriert wurde. Wir fanden die höchsten Entladungen im Stadium eins und drei, bei sehr niedriger spike-wave Aktivität im Stadium vier und im REM-Schlaf.

4.4.3 Aufwach-Grand-mal Epilepsie

Niedermeyer stellte fest, dass mit Schlafvertiefung häufig Multi-Spike-wave Komplexe zur Beobachtung kommen. Er konnte ebenfalls ermitteln, dass die spike-wave Komplexe am häufigsten im tiefen Schlaf vorkommen und oft an K-Komplexe gebunden seien (Niedermeyer, 1966).

Halasz fand die größte spike-wave Aktivität in den Intermediärstadien zwischen Wachen und NREM-Schlaf, bzw. zwischen NREM- und REM-Schlaf. Er stellte fest, dass spike-wave Komplexe durch den langsamen Schlaf aktiviert würden (Halasz, 1991).

Ebenso fanden wir die größten Entladungen im Stadium drei, aber auch im Stadium eins.

4.5 Schlafstadien und spike-waves: Die Rolle der cyclic alternating patterns (CAP)

Die höchsten spike-wave Aktivitäten wurden bei allen IGE-Syndromen im Stadium eins und drei gefunden. Dabei lag eine große Streuung der Werte im Stadium drei vor.

Ein Grund der Diskrepanz der Ergebnisse könnte an einem nicht vergleichbaren Patientengut sowie einem veränderten EEG Bild unter unterschiedlich intensiver medikamentöser Therapie liegen.

Degen et al. fanden die höchsten Entladungsraten in den frühen Nachtstadien, besonders im ersten Zyklus (Degen, 1999). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine hohe spike-wave Aktivität in den ersten Schlafstunden verzeichnet werden sowie ein weiterer Anstieg in den frühen Morgenstunden vor dem Erwachen. Der Anstieg an Entladungen in den ersten Schlafstunden könnte möglicherweise durch einen höheren Anteil an NREM-Schlaf zu erklären sein.

Viteri erkannte ebenso den Anstieg der spike-wave Aktivität mit Beginn des Schlafes und einen weiteren Anstieg nach dem Erwachen (Viteri, 2007).

Fitipaldi et al. erklärte diese Zunahme der spike-wave Aktivität nach dem Erwachen sogar als ein Charakteristikum aller IGE-Syndrome (Fitipaldi, 2001).

Fluktuationen während des Schlafes (z.B. Übergang vom Wachen zum Schlaf, Übergang vom langsamen zum REM-Schlaf, vom REM zum langsamen Schlaf) sowie Weckreize, oft mit K-komplexen und Spindeln einhergehend, können als Trigger für spike-wave Entladungen angesehen werden (Gilgi et al., 1992).

Die Übergangsstadien ihrerseits werden durch die spike-wave Komplexe verlängert, so dass ein selbstunterhaltender Feedback-Mechanismus resultiert. Die Intermediärstadien sind oft nur durch Analysen von Mikrofluktuationen zu erkennen (Halász, 1991).

Solche periodischen und physiologischen Mikrofluktuationen im NREM Schlaf wurden erstmals von Terzano et al. als „cyclic alternating patterns“(CAP) benannt und von homogener stabiler EEG-Aktivität als „non cyclic alternating patterns“(NCAP) unterschieden. Perioden von Instabilität sind gekennzeichnet durch repetitive CAP Sequenzen, bestehend aus K-Komplexen und Delta Aktivität (Phase A), die durch Phasen mit niedrigerer Hintergrundaktivität getrennt sind (Phase B). Phase A wird dabei als „arousal complex“ angesehen und die darauf folgende Phase B als „post-arousal rebound response“ (Parrino et al., 2000).

Während der CAP Phasen wechseln Schlafrhythmen zwischen periodischen exzitatorischen (phase A) und inhibitorischen (phase B) Einheiten. Die Ratio der CAP Phasen zur totalen NREM Zeit (CAP rate), kann daher als ein Maß für Schlafinstabilität angesehen werden (Terzano et al., 1989;1992).

Terzano untersuchte zehn Patienten mit verschiedenen Typen von IGE. Hierbei fand sich eine starke Beziehung der epileptischen Entladungen zu den CAP mit hoher Aktivität in Phase A und minimaler Aktivität in Phase B. Dies wurde von Halász et al. bestätigt (Halász et al., 2002).

CAP kommen in jeder der vier traditionellen NREM Phasen vor und sind Zeichen von Instabilität. Sie kommen vor allem in Transition zwischen den einzelnen Schlafphasen vor oder als physiologische Antwort auf endogene und exogene Stimuli.

Die Phase A kann weiter in drei Subtypen unterteilt werden:

Subtyp A1 besteht überwiegend aus K-Komplexen und Delta Wellen Entladungen, Subtyp A2 besteht aus moderater und A3 aus prominenter EEG Desynchronisation.

Die höchste Rate an CAP-A1 wird im ersten Schlafzyklus gefunden sowie im absteigenden Ast des Schlafzyklus von leichtem zu tiefem NREM-Schlaf.

Halasz fand eine dreimal so hohe Aktivität an spike-wave Entladungen im deszendierenden Ast des Schlafzyklus, welcher dominiert wird vom Subtyp A1, im Vergleich zum aufsteigenden Ast, überwiegend bestehend aus den Subtypen A2 und A3.

Wie können nun diese Art von physiologischen Oszillationen zu spike-wave Entladungen führen?

Halász postulierte, dass CAP und mit ihnen assoziierte spike-wave Entladungen eine direkte Antwort auf das synchronisierende thalamokortikale System auf Weckreize während des NREM Schlafes seien. Diese unterscheiden sich von der bekannten Desynchronisation des EEGs während des Erwachens. Seiner Meinung nach spielen Weckreize während des Schlafes, die nicht zum Erwachen führen, eine essentielle Rolle im Schlafprozess. Antworten auf Weckreize während des ersten Schlafzyklus und vorwiegend im deszendierenden Schlafzyklus zu finden, dienen nach Halász dem Erhalt des Schlafes. Reaktionen auf Weckreize in der zweiten Hälfte der Nacht im leichteren Schlaf stellen einen flexiblen Kontakt zwischen dem Schlafenden und seiner Umwelt her, und bieten die Möglichkeit des Erwachens bei drohender Gefahr. Diese Reaktionen auf Weckreize seien eine schlaf erhaltende Funktion.

Spike-wave Entladungen entlang der dynamischen Oszillationen des NREM-Schlafes bei IGE Patienten könnten in dieses Konzept eingebunden werden. Demnach könnten spike-wave Entladungen als eine epileptische Variation des Schlafes auf Weckreize zu sehen sein, die nicht zum Erwachen führen (Halász, 2002). Die elektrophysiologischen Zusammenhänge des thalamokortikalen Systems und der spike-wave Entladungen könnten die enge Verbindung dieser Art von Entladungen mit dem Schlaf erklären und ihre Sensibilität gegenüber Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.

4.6 Die Rolle der antiepileptischen Medikation

49 % unserer Patienten standen zum Zeitpunkt der Datenaufnahme unter medikamentöser Therapie. Der Großteil davon (62%) wurde mit Valproinsäure als Monotherapie behandelt. Die medikamentöse antiepileptische Therapie beeinflusst nicht nur das Auftreten von Anfällen, sondern auch die Morphologie des EEGs.

Der pharmakologische Angriffspunkt von Valproat ist vielseitig.

Valproat wirkt sowohl über eine Inhibition von GABA abbauenden Enzymen, wie über die Blockade von spannungsabhängigen Na-Kanälen als auch über die Reduktion von Calcium Strömen (Meldrum, 1996; Kelly, 1990).

Der pathophysiologische Kern der IGE ist die anormale synchrone bioelektrische Aktivität in thalamokortikalen und kortiko-kortikalen Netzwerken (Steriade et al., 1994).

Clemens et al. fanden unter Valproat-Therapie eine Desynchronisation des EEGs in delta- und theta-Frequenzbänder in einer „use-dependant manner“. Use-dependent manner ist ein pharmakologisches Prinzip. Dieses besagt, dass die Größe des medikamentösen Effektes proportional zu dem Grad der pathophysiologischen Abnormalität ist. Diese Veränderungen wirken sich auf den gesamten frontalen Cortex, die Insel, den anterioren temporalen Cortex, den Hippocampus und anteriore Teile des Parietallappens aus (Clemens et al., 2007). Der inhibierende Effekt auf epileptische Potentiale durch eine Desynchronisation des EEGs wurde schon erwähnt und lässt die Wirkweise des Medikamentes verständlich werden. Gleiches wurde für die Anwendung von Lamotrigen gefunden (Clemens et al., 2007). Diese Erkenntnisse bieten zurzeit den größten Einblick über die Wirkweise von Lamotrigen und Valproat im Hinblick auf spike-wave Entladungen.

Die Änderung der pathophysiologischen Ionenströme verdeutlicht, warum sich unter medikamentöser Therapie auch das EEG Bild verändert.

Die enge Verbindung zwischen dem thalamokortikalen System, spike wave-Entladungen und unterschiedlichen Vigilanzstadien wurde schon erwähnt. Die Wirkung von Valproat und Lamotrigen auf dieses System führt zu einer Veränderung innerhalb der Schlafarchitektur und muss bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden. Generell werden Valproat und Lamotrigen jedoch ein eher geringer Einfluss auf die Schlafarchitektur zugesprochen. Manni et al. fanden eine stabilisierende Wirkung von Valproat in Bezug auf den Schlafzyklus (Manni et al, 1993).

Unter der Therapie mit Valproat kann allerdings eine verstärkte Schläfrigkeit am Tag auftreten, die auf den sedierenden Effekt des Medikamentes zurückgeführt wird (Legros et al., 2003). Dies könnte unter Umständen zu einem vermehrtem Auftreten von spike-wave Entladungen führen.

Unter medikamentöser Therapie mit Lamotrigen zeigt sich eine Verminderung des langsamen Schlafes und eine Zunahme des Schlafstadiums zwei (Foldvary, 2001). Auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten unter Therapie mit Lamotrigen ließen einen prozentual höheren Anteil am Schlafstadium zwei als an den tieferen Schlafstadien erkennen.

Weiterhin wurde eine Verminderung des Erwachens und von Weckreaktionen sowie eine Zunahme des REM-Schlafes gefunden (Foldvary, 2001; Aneja et al., 2005).

Placidi et al untersuchten die Effekte von Lamotrigen bei „drug-resistant“ epileptischen Patienten. Auch sie fanden eine Zunahme des REM-Schlafes sowie eine Reduktion der tiefen Schlafstadien (Placidi et al., 2000).

Es kann demnach generell von einer Schlaf stabilisierenden Wirkung auch unter der Therapie mit Lamotrigen ausgegangen werden (Foldvary, 2001).

Burr et al. fanden unter einer Valproattherapie bei Patienten mit CAE eine Reduktion der spike-waves um 90% im 24 Stunden EEG. Dabei zeigte die Mehrheit der Patienten trotz der generellen Reduktion an spikes und waves dennoch ein Maximum in den Morgenstunden, wie es auch in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde (Burr et al., 1983).

Dies lässt vermuten, dass weniger der zirkadiane Rhythmus der spike-waves unter Valproat Therapie beeinflusst wird als die generelle Entladung von spike-waves selbst.

Die oben genannten Mechanismen verdeutlichen den eher geringen Einfluss von Medikamenten auf das Schlaf-EEG und das EEG im Allgemeinen. Sie sollten dennoch bei der Betrachtung der Ergebnisse mitberücksichtigt werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit untersuchten wir 24-Stunden-EEGs von 59 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE). Wir versuchten zu klären, ob die Vigilanzstadien, insbesondere der Schlaf, einen Einfluss auf die spike-wave Aktivität haben.

Weiterhin untersuchten wir, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Syndromen in der spike-wave Aktivität in Bezug auf den Schlaf-Wach Rhythmus zu verzeichnen gibt.

Die erste Frage ist klar zu beantworten: Wir fanden bei allen untersuchten Syndromen einen Anstieg der spike-wave Aktivität nach dem Erwachen, der besonders deutlich beim Janz-Syndrom sowie der Aufwach-Grand-mal Epilepsie zu erkennen war.

Ein zweiter Anstieg folgte bei allen Syndromen am Nachmittag, bzw. am späten Abend.

Die höhere Zahl an spike-wave Entladungen bringen wir mit einer zunehmenden Müdigkeit in Verbindung und erklären dies mit Mikrofluktuationen in den Vigilanzstadien, die mit Weckreizen assoziiert sein können.

Es wurde eine Zunahme der epileptischen Entladungen mit Beginn des Schlafes registriert.

Weiterhin war eine deutliche Zunahme der spike-wave Aktivität im NREM-Schlaf zu erkennen. Bei allen untersuchten Syndromen war dabei die spike-wave Aktivität im Stadium eins und drei am höchsten, gefolgt von einer hohen Entladungsrate im Stadium zwei.

Der NREM-Schlaf scheint eine aktivierende Wirkung auf spike-wave Entladungen zu haben.

Die in diesem Schlafstadium vorhandene Synchronisation im EEG mit dem Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen scheint dabei ein entscheidender Faktor zu sein.

Dem REM-Schlaf hingegen mit dem im EEG vorhandenen Bild der Desynchronisation wird ein inhibierender Effekt auf epileptische Entladungen zugesprochen. In allen untersuchten Syndromen fanden wir eine stark reduzierte bis fehlende spike-wave Aktivität.

Diese Ergebnisse wurden in der Tendenz bei allen Syndromen gleichermaßen gefunden.

Es wurden keine gravierenden Unterschiede in der Verteilung der spike-waves in Bezug auf den Schlaf-Wach-Rhythmus gefunden. Die Syndrome unterschieden sich lediglich in der Stärke der Verteilung der spike-wave Aktivität.

Besonders deutlich war dabei beim Janz-Syndrom, der Aufwach-Grand-mal Epilepsie sowie der Juvenilen Absence Epilepsie ein Anstieg der spike-waves am Morgen zu erkennen.

Diese Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl als deskriptiv zu betrachten.

Sie bestätigen und ergänzen schon vorhandene Daten in der Literatur.

Sie sollen weitere Motivation zur genaueren Erforschung der Zusammenhänge zwischen Schlaf und Epilepsie liefern.

Literaturverzeichnis

- Aneja S., Gupta M. (2005): Sleep and Childhood Epilepsy. *Indian J. Pediatr.* 72 (8) 687-690
- Auvin S., Pandit F. (2006): Benign myoclonic Epilepsy in Infants: Electroclinical Features and Long-term Follow-up of 34 Patients. *Epilepsia.* 47(2):387-93
- Andermann F, Berkovic SF. (2001): Idiopathic generalized epilepsy with generalized and other seizures in adolescence. *Epilepsia* 42:317–20
- Blumenfeld H. (2005): Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia* 46 (9):21-33
- Burr W, Stefan H, Kuhnen C, Hoffmann F, Penin H. (1983): Effect of valproic acid treatment on spike-wave discharge patterns during sleep and wakefulness. *Neurobiology* 10(1):56-59
- Burr W., Körner E, Stefan H. (1991): Circadian distribution of generalized spike-wave activity in relation to sleep. *Epilepsy research* 2:121-135
- Clemens B. (2007): Valproate decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 17(3):224-233
- Clemens B., Piros P., Bessenyi M., Hollody K. (2007): Lamotrigine decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in patients with idiopathic generalized epilepsy *Clin. Neurophysiol* 118(4):910-917
- Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. (2002): Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet:* 31: 184-189
- Degen R. (1999): Epilepsien und epileptische Syndrome im Kindes und Erwachsenenalter, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien
- Degen R., Degen H-E. (1990): Some genetic aspects of rolandic epilepsy: waking and sleep EEGs in siblings. *Epilepsia* 31:795-801
- Delgado-Escueta AV., Greenberg DA., Treiman L. (1989): Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 30(14):8-18
- Dravet C., Bureau M., Roger J.(1992):. Benign myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE-, Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2.Auflage. John Libbey ,London: 67-74
- Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S.,Maheshwarii D. (2001): Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 5: 374-378
- Doose H. (1995): Epilepsien im Kindes -und Jugendalter, Doose H., Desitin Arzneimittel, Hamburg
- Ebe M.(1992): Leitfaden für die EEG-Praxis: Ein Bildkompendium, Ebe M., Homma I.(Hrsg.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Engel J, Chair Jr. (2006): Report of the ILAE Classification Core Group, *Epilepsia* 47(9):1558–1568

- Fernandez-Torre J. L., Herranz J.L., Martinez-Martinez M., Maestro I., Arteaga R., Barrasa J. (2006): Early-onset absence epilepsy: Clinical and electroencephalographic features in three children. *Brain and Development* 28, 311-314
- Ferrillo F., Beelke M., Nobili L. (2000): Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology* 111 (2): 65-73
- Fittipaldi F., Currà A., Fusco L., Ruggieri S, Manfredi M. (2001): EEG discharges on awakening: A marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 56: 123-126
- Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. (2006): Sleep and Epilepsy: What We Know, Don't Know, and Need to Know. *J Clin Neurophysiol* 23: 4–20
- Foldvary N., Perry M., Lee J., Dinner D., Morris H.H. (2001): The Effects of Lamotrigine on Sleep in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 42(12):1569-1573
- Genton P., Gélisse P., Thomas P.(2000): Juvenile Myoclonic Epilepsy Today: Current definitions and Limits. In: Schmitz B., Sander T.(Hrsg.): *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*, Wrightson Petersfield, Philadelphia: 11-32
- Gigli G.L., Calia E., Marciani MG. (1992): Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 33: 799-804
- Gotman J., Grova C., Bagshaw A., Kobayashi E., Aghakhani Y., Dubeau F. (2005): Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *PNAS* 102 (42):15236–15240
- Halász, P Terzano, M.G., Parrino L. (2002): Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol Clin* 32:38-53
- Halasz P. (1991): Sleep, arousal and electroclinical manifestations of generalized epilepsy with spike-wave pattern,. In: Degen R., Rodin E. A (Hrsg): *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. 2. Auflage. Elsevier, Amsterdam: 97-107
- Horita, H. (2001): Epileptic seizures and sleep-wake rhythm, *Sleep-Wake Mechanism. Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 171–172
- ILAE (1989): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30:389–399
- Janz D, Christian W. (1957): Impulsive-Petit mal. *Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde* 176: 348-386
- Janz, D. (1962a): The grand mal epilepsies and the sleep waking cycle. *Epilepsia* 3:69-109
- Janz, D. (2000): The grand mal epilepsies and the sleep waking cycle. *Clinical Neurophysiology* 111(2):103-110
- Jaseja H. (2004): Purpose of REM sleep: endogenous anti-epileptogenesis in man – a hypothesis. *Medical Hypotheses* 62: 546–548

Kananura C, Haug K, Sander T, Runge U, Gu W, Hallmann K, Rebstock J, Heils A, Steinlein OK. (2002): A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol* 59 (7):1137–41.

Kelly KM.(1990): Valproic acid reduces low threshold calcium currents in rat nodose neurons. *Neuroscience Letter* 116(1-2): 223-228

Kumar P., Raju T.R. (2001): Seizure susceptibility decreases with enhancement of rapid eye movement sleep. *Brain Research* 922: 299–304

Legros B. Bazil C.W. (2003): Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine* 4: 51–55

Levin, M. (1956): Diurnal rhythm in epilepsy. *Am. J. Psychiatry.* 113: 243-245.

Loiseau P. (1992): Childhood absence epilepsy. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE-, Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2.Auflage. John Libbey, London: 135-150

Magnussen G. (1936): Eighteen cases of epilepsy with fits in relation to sleep. *Acta psychiat. Scand.* 11:229-231

Manni R, Ratti MT, Perucca E, Galimberti CA, Tartara A. (1993a): A multiparametric investigation of daytime sleepiness and psychomotor functions in epileptic patients treated with phenobarbital and sodium valproate: a comparative controlled study. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 86(5):322-328.

Mattson, R.H. (2003): Overview: Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 44(2):2–6

Matsumoto H, Ajmone-Marsan C. (1964): Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Experimental Neurology* 9: 286-304

Meldrum BS. (1996): Update on the mechanism of action of anticonvulsant drugs. *Epilepsia* 37(6): 4-11

Méndez M, Radtke M.D and R.A (2001): Interactions between Sleep and Epilepsy. *J Clin Neurophys* 18(2):106 –127

Niedermeyer E. (1966): Generalized Seizure Discharges and Possible Precipitating Mechanisms. *Epilepsia* 7: 23-29

Niedermeyer,E. (1991): Awakening epilepsy ('Aufwach-Epilepsie') revisited. *Epilepsy Res* 2:37-42.

Niedermeyer E.(1981): Epileptic seizure disorder. In: Niedermeyer E., Lopez da Silva (Hrsg.): *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related field*, Urban und Schwarzenberg, Baltimore: 339-428

Nordli, D.R. ,Jr (2005): Idiopathic Generalized Epilepsies Recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 46(9):48–56

Placidi F., Scalise A, Marciani M.G., Romigi A., Diomedi M., Gigli G.L (2000): Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clinical Neurophysiology* 111(2): 115-119

- Rechtschaffen A. und Kales A.(1968): A manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for sleep Stages of Human Subjects, BIS/BRI UCLA, Los Angeles
- Reutens DC, Berkovic SF. (1995): Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 45:1469–76.
- Rocamora R. Sanchez-Alvarez J.C, Salas-Puig J (2008): The Relationship Between Sleep and Epilepsy. *The Neurologist* 14: 35–43
- Sandyk R. (1992): Melatonin and petit mal epilepsy. *Int J Neurosci*; 65:383-390
- Sato S., Dreifuss F.E: and Penry, J.K. (1973): The effect on spike-waves discharges in absence seizures. *Neurology* 23, 1335-1345.
- Schmidt D, Elger CE. (2002): *Praktische Epilepsiebehandlung*, Thieme Verlag, Stuttgart
- Stefan, H. (1999): *Epilepsien: Diagnose und Behandlung*. Thieme Verlag, Stuttgart
- Steriade M., Amzica F. (1994): Dynamic Coupling Among Neocortical Neurons During Evoked and Spontaneous Spike-Wave Seizure Activity. *Journal of Neurophysiology* 72 (5):2051-2069
- Steriade M. (2001): The GABAergic reticular nucleus: a preferential target of corticothalamic projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 3625-3627
- Steriade M. (2005): Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 28: 317-324.
- Shouse M.N, Farber P.R., Staba R.J (2000): Physiological basis: How NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clinical Neurophysiology* 111(2): 9-18
- Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. (1996): Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 13(1): 32-50
- Terzano MG, Parrino L, Anelli S., Halasz P. (1989): Modulation of Generalized Spike-and-Wave Discharges During Sleep by Cyclic Alternating Pattern. *Epilepsia* 30(6): 772-781
- Terzano MG, Parrino L., Anelli S., Boselli M., Clemens B. (1992): Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assement by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 33:317-326
- Touchon I. (1982): Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy, In: Serman M.B., Shouse M.N., Passouant P. (Hrsg.): *Sleep and epilepsy*, Academic Press, New York: 239-248
- Viteri C. (2007): Epilepsy and sleep. *An. Sist. Sanit. Navar.* 30(1):107-112.
- Wolf P. (1992): Juvenile absence epilepsy. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE-, Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2.Auflage. John Libbey , London: 307-312
- Wolf P. (1992): Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE-Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2.Auflage. John Libbey , London: 313-327

Wolf P. (1992): Epilepsy with grand mal on awakening. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE-, Perret A., Wolf P. (Hrsg.): Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 2.Auflage. John Libbey, London: 329-341

Abkürzungsverzeichnis

CAE	childhood absence epilepsy
CAP	cyclic alternating pattern
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	gamma Amino-Buttersäure
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
JAE	Juvenile Absence Epilepsie
JME	Juvenile Myoklonische Epilepsie
NCAP	Non-cyclic alternating pattern
NREM	non rapid eye movement
NRT	Nucleus reticularis thalami
REM	rapid eye movement
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Danksagung

Ich möchte Herrn Professor Stephani danken für seine stets zuverlässige Betreuung und seine weiterführenden Verbesserungsvorschläge.

Ein Dank an Herrn Wiegand für die Einführung ins EEG. Ich konnte mich immer mit Fragen an ihn wenden.

Vielen Dank auch an das gesamte Team der EEG-Abteilung für die problemlose Koordination der Raum- und Gerätenutzung und der Unterstützung bei aufgetretenen Fragen.

Vielen Dank an Herrn Hedderich für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner lieben Familie danken. Sie haben mich alle beim Schreiben positiv gestärkt und motiviert.

Persönliche Daten:

Name: Carla Marie Kühnelt
Geburtsdatum: 08.07.1983
Geburtsort: Berlin
Vater: Rolf Jürgen Kühnelt (Facharzt für Pädiatrie)
Mutter: Barbara Neumann-Kühnelt (Fachärztin für Allgemeinmedizin)
Anschrift: Frerichsstr.6, 24116 Kiel
Telefon: 0431/69671983
Mobil: 0177/3384722
E-Mail: carla_k5@hotmail.com
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1990-1996 Ernst-Habermann Grundschule, Berlin
1996-2003 Marie-Curie-Oberschule, Gymnasium, Berlin
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
2000-2001 Silver Creek High, High School, New York State

Studium der Humanmedizin:

Ab Wintersemester 2003/04 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
August 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2005- Februar 2006 Université de Bourgogne, Dijon, Frankreich
November 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Promotion:

Ab Juni 2007 Doktorarbeit in der Neuropädiatrie, (Prof.Dr. med. Stephani),
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Titel: Zirkadiane Verteilung der spike-wave Aktivität bei
idiopathisch generalisierten Epilepsien

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Dissertation nach Inhalt und Form meine eigene Arbeit ist. Sie hat weder ganz noch zum Teil an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen. Sie wurde noch nicht veröffentlicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.

Kiel, den

Carla Kühnelt