

Aus der Klinik für Neurologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten
- Eine klinische Studie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Skadi Marleen Anni Elsner

aus Buchholz in der Nordheide

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 29.01.2024

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referentin: Frau Prof. Dr. K. Menzler

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Köhler

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis	VI
II	Tabellenverzeichnis.....	VII
III	Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1	Einleitung.....	1
1.1	Epilepsie	2
1.1.1	Definition	2
1.1.2	Diagnose und Klassifikation.....	2
1.1.3	Ätiologie	7
1.1.4	Epidemiologie	9
1.1.5	Pathophysiologie.....	9
1.1.6	Differentialdiagnosen.....	9
1.1.7	Therapie	10
1.2	Schlaf bei Epilepsiepatienten.....	11
1.2.1	Physiologische Schlafarchitektur.....	11
1.2.2	Einfluss der Epilepsie auf den Schlaf	13
1.2.3	Auswirkungen von schlechter Schlafqualität auf den Körper	15
2	Fragestellung	16
3	Material und Methoden.....	18
3.1	Studiendesign	18
3.2	Patientenkollektiv	18
3.3	Datenerhebung.....	19
3.3.1	Anamnestische und klinische Daten	19
3.3.2	Video-EEG-Monitoring	20
3.3.3	Polysomnographie	21
3.3.4	Datenschutz.....	23
3.3.5	Statistische Methoden	24

4	Ergebnisse	25
4.1	Studienpopulation	25
4.1.1	Demographie	25
4.1.2	Epilepsiebezogene Merkmale	26
4.2	Video-EEG-Monitoring	31
4.3	Analyse der Schlafparameter	31
4.3.1	Hauptparameter	31
4.3.2	Explorative Untersuchung der Nebenparameter	34
5	Diskussion	38
5.1	Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten	39
5.2	Veränderungen des Schlafes bei Epilepsiepatienten – Einfluss der Untersuchungsmethodik	44
5.3	Mögliche Ursachen für Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten und Konsequenzen	48
5.4	Limitationen und Ausblick	50
6	Zusammenfassung	52
7	Summary	54
8	Literaturverzeichnis	56
9	Anhang	71
9.1	Verzeichnis der akademischen Lehrenden	71
9.2	Danksagung	72

I **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Klassifikation Epilepsie	3
Abbildung 2: Operationale Klassifikation der Anfallsformen	4
Abbildung 4: Vergleich SEff, N1_P, N2_P, N3_P, R_P; Hauptparameter	33
Abbildung 5: Vergleich TIB, TST, SL, RL, WASO; Nebenparameter	36
Abbildung 6: Vergleich ArouI, RDI; Nebenparameter	37

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation generalisierter Anfälle	5
Tabelle 2: Klassifikation fokaler Anfälle.....	6
Tabelle 3: Demographische und epilepsiebezogene Merkmale	27
Tabelle 4: Epilepsiebezogene Merkmale der Studiengruppe	28
Tabelle 5: Zum Studienzeitpunkt eingenommene Medikamente	30
Tabelle 6: Ergebnisse PSG Hauptparameter.....	32
Tabelle 7: Ergebnisse PSG Nebenparameter	35

III Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ArouI	Arousalindex
ASM	anfallssupprimierende Medikamente
DB	Dosisbereich
DGSM	Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalographie / Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ETP	Epilepsietypische Potentiale
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ILAE	Internationale Liga gegen (against) Epilepsie
JME	Juvenile Myoklonische Epilepsie
MRT	Magnetresonanztomographie
N1	Schlafstadium 1
N2	Schlafstadium 2
N3	Schlafstadium 3
Non-REM	Non-Rapid-Eye-Movement
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RDI	Respiratory disturbance index
REM	Rapid Eye Movement
RL	Latenz zu Stadium REM
SE	Schlafeffizienz
SL	Schlaflatenz
SpO₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TIB	Time in Bed = Zeit des Patienten im Bett
TST	Total sleep time = Gesamtschlafzeit
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VEM	Video-EEG-Monitoring
WASO	Waketime after Sleep Onset = Wachzeit nach Schlafbeginn

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die gewählte männliche Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.

1 Einleitung

Die Epilepsie ist eine sozioökonomisch bedeutende Erkrankung, unter der weltweit über 70 Millionen Menschen leiden (Thijs et al. 2019). Mit einer globalen Inzidenz von 65-70/100.000 Einwohnern (Fiest et al. 2017) gehört sie zu den häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen.

Epileptische Anfälle sind rhythmische, unwillkürliche, neuronale Entladungen im Gehirn (Shneker und Fountain 2003). In der Regel dauert ein Anfall nicht länger als zwei Minuten und ist selbstlimitierend (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017).

Epileptische Anfälle sind mit psychischen und physischen Komorbiditäten assoziiert, die zu starken Einschränkungen im alltäglichen Leben führen (Gaitatzis et al. 2004; Gaitatzis et al. 2012; Tramoni-Negre et al. 2017).

Große Wechselwirkungen bestehen zwischen Epilepsie und Schlaf (Weerd et al. 2004; Krishnan et al. 2014). Epileptische Anfälle stehen häufig in zeitlichem Zusammenhang mit Schlaf und beeinflussen umgekehrt die Schlafqualität der Patienten (JANZ 1962; Malow et al. 1997). Eine schlechte Schlafqualität kann der Grund für Tagesschläfrigkeit, Gedächtnisstörungen und Zunahme der Anfallsfrequenz sein (Bazil 2002). Bisher gibt es nur wenige kleine Studien, bei denen der Schlaf von Epilepsiepatienten mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Die Kontrollgruppe bestand hierbei aus gesunden Probanden (Bruni et al. 2010; Krishnan et al. 2014; Maganti et al. 2005; Mekky et al. 2017; Nayak et al. 2016a; Ismayilova et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wird die Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten und Patienten mit dissoziativen (nicht-epileptischen) Anfällen mittels Polysomnographie untersucht. Die Kontrollgruppe besteht im Gegensatz zu den bisherigen Studien aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen, um mögliche psychische Belastungen wie berufliche Einschränkungen oder fehlende Fahreignung konstant zu halten.

Die Grundlagenforschung über die Zusammenhänge von Epilepsie und Schlaf ist wichtig, um mögliche Konsequenzen für eine optimale patientenbezogene Behandlung zu ziehen.

1.1 Epilepsie

1.1.1 Definition

Die aktuelle Definition der „International League Against Epilepsy“ (ILAE) von 2018 (Fisher et al. 2018) ist praxisorientiert und basiert auf den 1981 veröffentlichten und 2010 aktualisierten Publikationen von Fisher und Bancaud (Fisher et al. 2014; Bancaud et al. 1981). Die Diagnose Epilepsie wird gestellt bei:

- Zwei nicht provozierten Anfällen, zwischen denen mindestens 24 Stunden liegen.
- Einem nicht provozierten Anfall, der mit einer Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass innerhalb der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle auftreten. Dieses 60%ige Risiko ist vergleichbar mit dem allgemeinen Rückfallrisiko nach zwei nicht provozierten Anfällen.
- Der Diagnose eines Epilepsiesyndroms.

Ein epileptischer Anfall bedeutet nicht automatisch, dass ein Patient an einer Epilepsie erkrankt ist. Etwa 10 % aller Menschen erleiden mindestens einen Anfall im Laufe ihres Lebens (Shneker und Fountain 2003), wobei nur bei 3-4 % der Menschen Epilepsie nach der ILAE Definition diagnostiziert wird (Hesdorffer et al. 2011).

1.1.2 Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose Epilepsie wird meist in der Zusammenschau aus der Anamnese und einer Elektroenzephalographie (EEG) und einer Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt. Da die Anfälle mit Bewusstseinsstörungen einhergehen können, muss häufig eine Fremdanamnese und Videodokumentationen zur Ermittlung des Ablaufs eines Anfalls hinzugezogen werden.

Bei einer Epilepsie gibt es verschiedene Arten von Anfällen:

Prinzipiell werden die fokalen (lokalisationsbezogenen) von den generalisierten Anfällen unterschieden. Fokale Anfälle beginnen in einer der beiden Großhirnhemisphären und gehen manchmal mit einer Bewusstseinsstörung einher. Bei einem generalisierten Anfall beginnt die epileptische Aktivität bereits bilateral in den beiden Hemisphären und führt in vielen Fällen zu einer Bewusstseinsstörung.

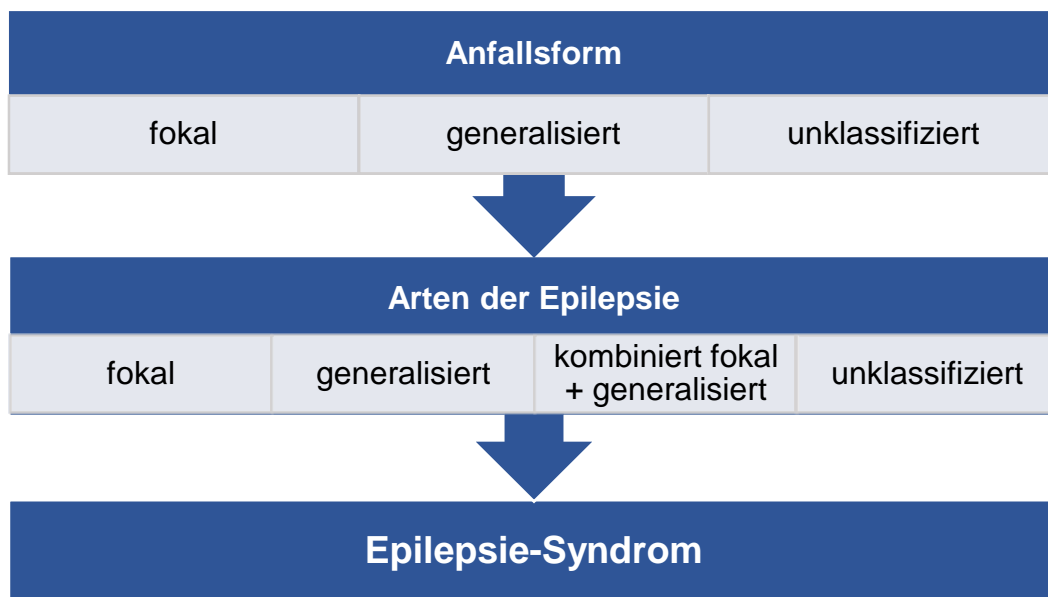


Abbildung 1: Klassifikation Epilepsie ; modifiziert nach Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. (2017)

Die ILAE-Klassifikation der Epilepsie erfolgt nach Anfallsform und Art der Epilepsie. Nach Ausschluss einer nicht-epileptischen Genese, wird ein Anfall zunächst einer der drei Formen fokal, generalisiert oder unklassifiziert zugeordnet (*Abbildung 1*). Hierbei werden neben dem klinischen Anfallsbeginn, auch motorische Komponenten und der Bewusstseinszustand des Patienten betrachtet (*Abbildung 2*). Epileptische Anfälle können sich verändern und ausbreiten (Fisher et al. 2018). So kann sich ein fokaler Anfall zu einem bilateral-tonisch klonischen Anfall entwickeln (früher als sekundär generalisiert bezeichnet (ILAE 1989)).

Basisversion der ILAE-Klassifikation (2017)

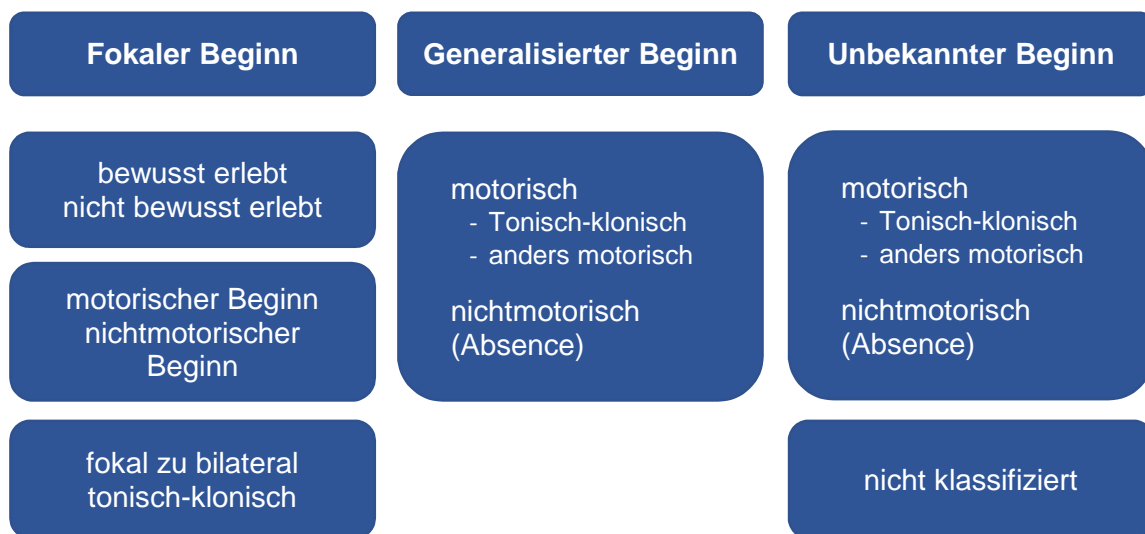


Abbildung 2: Operationale Klassifikation der Anfallsformen ; modifiziert nach Fisher et al. (2017)

Die zweite Stufe der Klassifizierung (*Abbildung 1*) ist die Art der Epilepsie. Hier ist bereits die Diagnose einer Epilepsie anhand der ILAE-Kriterien gestellt worden (Fisher et al. 2014).

Epilepsiesyndrome sind durch eine typische Konstellation verschiedener Befunde gekennzeichnet (Neubauer und Hahn 2014) und können als dritte Ebene der Klassifikation beschrieben werden. Bei den Epilepsiesyndromen werden die Anfallsform, das EEG, die Bildgebung, aber auch das Patientenalter bei Beginn und weitere Faktoren einbezogen (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017). Nicht alle Epilepsien lassen sich einem Syndrom zuordnen.

Neueste Einteilungen und die Entwicklung der Klassifikationen fokaler und generalisierter Epilepsien sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Die neuen Klassifikationen werden im klinischen Alltag noch nicht konsequent eingesetzt. In der Literatur und in neueren Studien wird immer noch überwiegend Bezug auf die alten Klassifikationen und Einteilungen genommen (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017).

Tabelle 1: Klassifikation generalisierter Anfälle

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2018
Absence	Absence - Typisch - Atypisch - Mit speziellen Merkmalen: Myoklonische Absence, Lidmyoklonien mit Absence	Nicht-motorisch (Absence) - Typisch - Atypisch - Myoklonisch - Lidmyoklonien
Tonisch-klonisch (Grand mal)	Tonisch-klonisch (jede Form)	Motorisch - Tonisch-klonisch
Tonisch	Tonisch	- Tonisch
Klonisch	Klonisch	- Klonisch
Myoklonisch	Myoklonisch	- Myoklonisch
Atonisch (astatisch)	- Myoklonisch-atonisch - Myoklonisch-tonisch	- Myoklonisch-tonisch- klonisch - Myoklonisch-atonisch - Atonisch - Epileptische Spasmen

Tabelle 2: Klassifikation fokaler Anfälle

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2018
Lokalisationsbezogene (fokale, partielle) Anfälle	Fokale Anfälle	Fokale Anfälle
<p>Einfach-fokal (einfach-partiell)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fokal-motorisch - Automatismen - Aura 	<p>Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten - Mit nur subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen 	<p>Erhaltenes / eingeschränktes Bewusstsein</p> <p>Beginn: motorisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Automatismus - Tonisch - Klonisch - Atonisch - Myoklonisch - Automatismen - Epileptische Spasmen - Hyperkinetisch
<p>Komplex-fokal (komplex-partiell), psychomotorisch</p>	<p>Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv)</p>	<p>Beginn: nicht-motorisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Emotional - Sensorisch/sensibel - Kognitiv - Autonom - Verhaltensarrest
<p>Sekundär generalisiert</p>	<p>Mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Komponenten)</p>	<p>Fokal zu bilateral tonisch-klonisch</p>

Das EEG ist ein wichtiger Bestandteil der Epilepsiediagnostik. Im EEG zeigen sich bei Epilepsiepatienten oft auch außerhalb von epileptischen Anfällen epilepsietypische Potenziale als Hinweis auf das Vorliegen einer Epilepsie.

Epilepsietypische Potenziale sind Spikes, Polyspikes, Spike-and-Wave Komplexe und Sharp-Waves (Beniczky et al. 2017; Deuschl und Ebner 2006). Vor allem interiktal (zwischen zwei Anfällen) können auch bei Epilepsiepatienten physiologische EEG-Muster abgeleitet werden, sodass sich zu diesem Zeitpunkt kein Hinweis auf epileptische Aktivitäten ergibt.

Epilepsietypische EEG-Veränderungen treten nicht bei jedem Patienten und Anfall auf. Das Fehlen von epileptischer Aktivität im EEG schließt somit eine Epilepsieerkrankung nicht sicher aus. Bei der ersten EEG-Untersuchung nach einem Anfall werden nur bei 53 % und bei der dritten Untersuchung bei 72 % der Epilepsiepatienten epilepsietypische Potentiale aufgezeichnet (Baldin et al. 2014).

Eine ausführlichere und längere EEG-Untersuchung, wie sie im Rahmen eines stationären Video-EEG-Monitorings durchgeführt wird, kann bei Fehlen einer spezifischen Pathologie im Standard-EEG indiziert sein. Durch die gleichzeitige EEG-, EKG- und Videoaufzeichnung können epilepsietypische Potenziale und Anfälle diagnostiziert und gegebenenfalls genauer lokalisiert und beurteilt werden.

Die Empfehlungen der aktuellen S1-Leitlinie von 2017 (Stand: 11/2020) sieht zusätzlich zum EEG die Durchführung einer ausführlichen MRT-Diagnostik zur Suche nach epileptogenen Läsionen vor (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017).

1.1.3 Ätiologie

Epileptische Anfälle können durch eine Vielzahl von Umständen ausgelöst werden. Während früher die Epilepsien in idiopathisch, symptomatisch oder kryptogen eingeteilt wurden, ordnet man die Epilepsien heutzutage einer von sechs ätiologischen Gruppen zu (Scheffer et al. 2018; ILAE 1989):

Strukturelle Ätiologie:

Zu dieser Kategorie werden Epilepsien gezählt, bei denen eine strukturelle Läsion ein Anfallsereignis auslöst. Vor allem Hirntumoren wie Gliome (van Breemen et al. 2007) oder Glianarben bei Hippokampussklerose (Malmgren und Thom 2012) stellen epileptische Foki dar. Bei etwa 4 % der Epilepsiepatienten wird ein ursächlicher Hirntumor festgestellt (Olafsson et al. 2005). Es treten bei 20-40 % aller Hirntumoren epileptische Anfälle als Frühsymptome auf (Maschio 2012).

Genetische Ätiologie:

In die Gruppe der genetischen Ätiologie werden Epilepsien eingeordnet, die im Rahmen oder als Folge einer genetischen Mutation und somit familiär gehäuft auftreten können (Ngugi et al. 2013).

Infektiöse Ätiologie:

Infektionen wie die Meningitis oder Enzephalitis stellen einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie dar. Sie sind häufige anfallsauslösende Erkrankungen (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017; Ramantani und Holthausen 2017).

Metabolische Ätiologie:

Zu der Gruppe der metabolisch ausgelösten Epilepsien werden epileptische Anfälle gezählt, die als Kernsymptomatik z.B. von Stoffwechseldefekten auftreten (Bylesjö et al. 1996; Petrides 1997; Ganten und Ruckpaul 2000).

Immunvermittelte Ätiologie:

Eine weitere Ursache, die für eine Epilepsie verantwortlich sein kann, ist eine immunvermittelte Entzündung, wie die limbische Enzephalitis (Bien et al. 2000; Correll 2013). Hierbei lösen Autoantikörper über eine Enzephalitis epileptische Anfälle aus (Vezzani et al. 2016).

Unbekannte Ätiologie:

Bei einigen Epilepsien ist ihre Ursache trotz umfangreicher diagnostischer Maßnahmen unbekannt. Obwohl der epileptische Fokus im Gehirn durch ein EEG bestimmt werden kann, z.B. bei der Frontallappenepilepsie, lässt sich möglicherweise keine Ursache finden.

1.1.4 Epidemiologie

Etwa 10 % aller Menschen erleiden im Laufe des Lebens einen epileptischen Anfall (Hauser und Beghi 2008), wobei die Lebenszeitprävalenz für eine diagnostizierte Epilepsie im Mittel bei 7,6/1.000 Einwohnern liegt (Fiest et al. 2017). Die Punktprävalenz ist in Industrieländern mit 5-6/1.000 Einwohnern niedriger als in einkommensschwachen Ländern mit 10/1.000 (Bell et al. 2014; Ngugi et al. 2010; Forsgren et al. 2005).

Neben den Häufigkeitsunterschieden zwischen einkommensstarken und einkommensschwachen Ländern, sind unterschiedliche Prävalenzen innerhalb der verschiedenen Altersklassen zu beobachten. So besteht ein Häufigkeitsgipfel für epileptische Anfälle bei Säuglingen unter einem Jahr und bei Erwachsenen über 65-70 Jahren (Thijs et al. 2019; Camfield et al. 1996; Forsgren et al. 1996).

1.1.5 Pathophysiologie

Die Übererregbarkeit einzelner Neurone durch Veränderung ihrer Membraneigenschaften führen zum epileptischen Anfall. Sind ganze neuronale Netzwerke von der Übererregbarkeit betroffen, kann eine synchronisierte elektrische Aktivität umliegender Neurone ausgelöst werden. Daraus folgt ein epileptischer Anfall (McNamara 1999). Zusätzlich zu den veränderten Membraneigenschaften werden häufig die hemmenden GABA-ergen Vorgänge abgeschwächt und die exzitatorischen, erregenden Transmitter, wie z.B. Glutamat, vermehrt ausgeschüttet (Hacke 2016; Engelborghs et al. 2000). Diese Mechanismen führen zu hypersynchronen und exzessiven neuronalen Entladungen, die in epileptischen Anfällen gipfeln.

1.1.6 Differentialdiagnosen

Wichtige Differentialdiagnosen eines epileptischen Anfalls sind vor allem dissoziative Anfälle und konvulsive Synkopen.

Dissoziative Anfälle sind nicht-epileptische Anfälle, bei denen es zu opisthotonen Krämpfen, Zuckungen oder Stupor kommen kann. Bei diesen sogenannten dissoziativen Anfällen kann kein Korrelat im EEG festgestellt werden (Leis et al. 1992; Krumholz und Niedermeyer 1983).

Prinzipiell ähneln dissoziative Anfälle den epileptischen, sodass eine Unterscheidung anhand der Anamnese und eines EEG oft schwierig ist.

In diesen Fällen ist zur differenzialdiagnostischen Abklärung ein Video-EEG-Monitoring (VEM) sinnvoll. Hierbei findet eine Beurteilung von Anfällen anhand der Zusammenschau von Videoaufzeichnung und kontinuierlichen EEG- und EKG-Messungen statt (Fritzsche et al. 2013). Dissoziative Anfälle schließen epileptische Anfälle nicht grundsätzlich aus. Etwa 10 % der Patienten mit dissoziativen Anfällen zeigen zusätzlich epileptische Aktivitäten im Elektroenzephalogramm (Lesser et al. 1983).

1.1.7 Therapie

Die Therapie eines Epilepsiepatienten besteht aus medikamentösen und operativen Behandlungsoptionen. Je nach individueller Patientensituation kann durch eine adäquate Therapie eine Reduzierung der Anfallsfrequenz oder sogar eine vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden.

Unter einer medikamentösen Therapie werden etwa 70 % der Patienten anfallsfrei (Stafstrom und Carmant 2015). Bei ca. 50 % wird die Anfallsfreiheit durch eine Monotherapie erreicht. Bei Einnahme von zwei oder mehr Medikamenten sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsfreiheit mit jedem weiteren Medikament. So werden nur noch etwa 13 % der Patienten mit zwei und 4 % mit drei Medikamenten anfallsfrei (Brodie et al. 2012).

Weitere Therapieformen stellen die operativen, resektiven und nicht-resektiven (palliativen) Therapieformen dar. Gilt eine Epilepsie als pharmakoresistent oder lässt sich die Epilepsie über 5 Jahre lang nicht adäquat therapieren, sollte die Operabilität des Patienten in einem Spezialzentrum für Epilepsie eingeschätzt werden (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017).

1.2 Schlaf bei Epilepsiepatienten

1.2.1 Physiologische Schlafarchitektur

Der physiologische Schlaf besteht aus verschiedenen Schlafstadien. In einer Nacht werden i.d.R. vier bis fünf Schlafzyklen durchlaufen, die jeweils aus einer Non-Rapid-Eye-Movement (Non-REM)- und einer Rapid-Eye-Movement (REM)-Phase bestehen und etwa 90 Minuten dauern (Bathory und Tomopoulos 2017). Die Non-REM-Phase besteht aus den Stadien N1, N2 und N3, welche sich in EEG-Aktivitäten und Schlaftiefe voneinander unterscheiden.

Je tiefer der Schlaf ist, desto synchroner wird das EEG Muster. Die Frequenz der Hirnaktivität nimmt ab und die Amplituden nehmen zu. Bei inaktiven Wachzuständen mit geschlossenen Augen sind occipital α -Wellen zu beobachten, die als Grundaktivität bezeichnet werden und in der Regel eine Frequenz von 8-12 Hz haben. β -Wellen mit einer Frequenz von 13-30 Hz treten zusammen mit den α -Wellen im Wachzustand auf.

Bei Schlafbeginn nimmt die Synchronisation der Hirnströme zu. Das Stadium N1 ist durch niedrigamplitudige gemischt-frequente Hirnaktivitäten charakterisiert. Hier lassen sich weniger regelmäßige α -Wellen und charakteristische θ -Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz aufzeichnen. Der Anteil am Gesamtschlaf beträgt normalerweise ca. 8%.

Im Schlafstadium N2 treten Schlafspindeln auf. Sie sind an- und abschwellende spindelförmige Wellen im Bereich von 7-14 Hz und dauern wenige Sekunden. Neben Schlafspindeln gibt es in dieser Phase scharfe Wellen, die K-Komplexe. Mit 51% bildet die N2-Phase den größten Anteil des Schlafes. Im Stadium N3 treten immer regelmäßiger werdende langsame δ -Wellen mit einer Frequenz von 0,5-3 Hz und hoher Amplitude auf. Der N3-Anteil beträgt normalerweise ca. 20% (Boulos et al. 2019).

Der REM-Schlaf wird auch Traum- oder paradoxer Schlaf genannt und macht in der Regel etwa 20% der Gesamtschlafzeit aus (Boulos et al. 2019). In dieser Phase ähneln die EEG-Aufzeichnungen denen des Wachzustandes. Die Hirnströme sind desynchronisiert und es werden häufige schnelle Augenbewegungen aufgezeichnet (Rapid-Eye-Movement = Namensgebung REM) (Brandes et al. 2019). Die Dauer der REM-Schlafphasen nimmt im Verlauf der Nacht zu, sodass in der ersten Nachthälfte der Non-REM-Schlaf und in der zweiten Hälfte der REM-Schlaf überwiegt. Mit zunehmendem Alter nehmen die Gesamtschlafzeit und der Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf ab (Pape et al. 2019).

Die Schlafarchitektur lässt sich anhand der EEG-Analyse noch weitergehend untersuchen. Während der Nacht wird die Gesamtschlafzeit und die Zeit im Bett in Minuten ermittelt. Aus diesen Parametern lässt sich die Schlafeffizienz als Gesamtschlafzeit pro Zeit im Bett errechnen. Ein beispielhafter Normwert für die Gesamtschlafzeit ist 395 min (Boulos et al. 2019). Die Einschlaflatenz und Latenz zum Schlafstadium REM werden in Minuten angegeben. Normalerweise liegt die Einschlaflatenz unter 20 min und die REM-Latenz unter 100 min (Boulos et al. 2019). Weiter wird die Wachzeit nach Schlafbeginn gemessen. Ein weiterer Parameter, der bei einer Polysomnographie erhoben wird ist der Arousal-Index. Er ist ein Marker für instabilen Schlaf und verringerte Schlafqualität und weist auf eine mikrostrukturelle Schlafveränderung hin (Parrino et al. 2012; Gennaro et al. 2002). Arousals sind Weckreaktionen im Schlaf, wobei sich ein Mikro-Arousal als EEG-Veränderung darstellt (Meier-Ewert 1995). Sie kommen in physiologischen Schlafmustern in geringem Maße vor (Boselli et al. 1998; Terzano et al. 1985) und sind bei vermehrtem Auftreten Zeichen einer Schlaffragmentierung (Carskadon et al. 1982). Eine Studie mit gesunden Patienten zeigte einen Arousalindex von 12% (Boulos et al. 2019).

Neben den Schlafstadien werden in der Polysomnographie noch weitere Parameter untersucht. Ein relevanter Parameter ist dabei der Respirators Disturbance-Index (RDI), der anhand von Atemexkursionen des Brust- und Bauchraums, Luftstrom durch Mund und Nase und Sauerstoffsättigung schlafbezogene Atmungsstörungen misst. Der RDI errechnet sich aus der Anzahl der Apnoen plus Hypopnoen plus respiratorisch bezogenen Arousals pro Gesamtschlafzeit in Stunden (TST)
$$\left((\text{Apnoe} + \text{Hypopnoe} + \text{respiratorisch bezogene Arousals}) \times 60 \right) / \text{TST}$$
 (Berry et al. 2020).

Ein Atmungsereignis gilt als Apnoe, wenn der Atemfluss um $\geq 90\%$ für mindestens 10 Sekunden reduziert ist. Hypopnoen werden als Verringerungen des Atemflusses um $\geq 30\%$ über mindestens 10 Sekunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ definiert (Berry et al. 2020). Mittels RDI können schlafbezogenen Atmungsstörungen diagnostiziert werden. Die Diagnose leichtes obstruktives Schlafapnoesyndrom wird ab einem RDI von 5 gestellt. Von der obstruktiven Schlafapnoe ist die zentrale Schlafapnoe abzugrenzen.

Hier liegt eine Störung der zentralnervösen Innervation der Atemmuskulatur vor. Der zentrale Atemtrieb ist somit gestört (Zahnert 2011). Das Schlafapnoesyndrom stellt eine der häufigsten Komorbiditäten der Epilepsie dar (Berry et al. 2020).

1.2.2 Einfluss der Epilepsie auf den Schlaf

Es besteht ein wechselseitiger Zusammenhang zwischen dem Schlaf eines Menschen und einer Epilepsie. Féré beschrieb schon 1890 als einer der ersten Wissenschaftler, dass Epilepsiepatienten schlechter ein- und durchschlafen als Kontrollpatienten (Féré 1890).

Epilepsiepatienten geben eine subjektiv deutlich schlechtere Schlafqualität als vergleichbare Kontrollpatienten an (Kaleyias et al. 2008; Krishnan et al. 2012; Shen et al. 2017; Ismayilova et al. 2015). Durch Fragebögen, wie den Epworth Sleepiness Scale (ESS), den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) oder den National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS) Sleep Disorders Questionnaire, lässt sich die Schlafqualität erfassen und quantifizieren (Krishnan et al. 2012). In einigen Studien ergab sich bei der Auswertung der Fragebögen ESS oder PSQI bei den Epilepsiepatienten ein signifikant höherer Punktwert. Sie gaben einen deutlich schlechteren Schlaf an, als die gesunden Vergleichsprobanden (Krishnan et al. 2012; Ismayilova et al. 2015)

Neben der Selbsteinschätzung werden objektiv erhobene Schlafparameter zur Beurteilung der Schlafqualität herangezogen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die die makrostrukturelle Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten untersucht und mit Kontrollgruppen verglichen haben. Es konnte gezeigt werden, dass Epilepsiepatienten eine erhöhte Einschlafzeit aufweisen (JANZ 1962). Die gesamte Schlafzeit (Total sleep time =TST) und die Schlafeffizienz sind reduziert, wobei die Schlafstadienanteile signifikant verändert sind (Bruni et al. 2010; Zanzmera et al. 2012; Mekky et al. 2017).

Gerade bei nächtlichen Anfällen nimmt die Schlafeffizienz durch die reduzierte Gesamtschlafzeit, häufiges Erwachen und durch den verminderten REM-Schlaf-Anteil ab (Touchon et al. 1991; Mekky et al. 2017). Dies bestätigte die Studie von (Kaleyias et al. 2008), die die Schlafparameter zwischen gut und schlecht eingestellten Epilepsiepatienten verglich. Bei den anfallsfreien, medikamentös gut eingestellten Patienten waren eine signifikant höhere Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz

festzustellen, als bei Patienten mit schlecht eingestellter Epilepsie. Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME), einer generalisierten Epilepsieform, die bei Jugendlichen ab dem 12. bis 20. Lebensjahr auftritt, stellt man erhöhte Wach- und N1-Phasen-Anteile fest. Die N2- und NREM-Phasen sind im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt (Krishnan et al. 2014; Nayak et al. 2016a).

In den letzten Jahren wurden weitere Zusammenhänge zwischen Epilepsie und Schlaf untersucht. So sind Schlafstörungen eine der häufigsten Komorbiditäten bei einer Epilepsieerkrankung (Vendrame et al. 2013; Méndez und Radtke 2001; Miano et al. 2010).

Bereits im späten 19. Jahrhundert fanden Wissenschaftler zudem Hinweise für Auswirkungen von Schlaf auf epileptische Aktivitäten im Gehirn und sogar Anfälle. Es wurden Anfallshäufungen in den frühen Morgenstunden, kurz nach dem Erwachen oder spät abends bei Entspannung festgestellt (JANZ 1962; Gowers 1881; Langdon-Down und Russell Brain 1929; Patry 1931). Während des Schlafes werden verstärkt epilepsietypische Potenziale (ETP) im EEG aufgezeichnet (Gibbs und Gibbs 1947). Bis zu 95 % der nächtlichen Anfälle finden während des Non-REM-Schlafes statt (Malow et al. 1999; Bazil 2017; Herman et al. 2001; Minecan et al. 2002). Dies erklärt sich durch die zunehmende Synchronisierung neuronaler Aktivitäten während des NREM-Schlafes, die die Erregbarkeit der Neurone erhöht und damit die Wahrscheinlichkeit für epileptische Anfälle steigert (Malow 2005).

Nach Schlafentzug werden epilepsietypische Potenziale vermehrt im EEG aufgezeichnet. Die Anfallswahrscheinlichkeit ist erhöht (Fountain et al. 1998; Gastaut und Tassinari 1966). Diese Zusammenhänge von Schlafentzug und Anfall macht man sich in der stationären Diagnostik zur Provokation von Anfällen zunutze.

1.2.3 Auswirkungen von schlechter Schlafqualität auf den Körper

Schlechter Schlaf kann negative Auswirkungen auf die Anfallshäufigkeit (Bazil 2002) und auf das Gedächtnis der Epilepsiepatienten haben. Erinnerungen werden im Schlaf gefestigt, sodass eine verringerte Schlafzeit und -effizienz eine geminderte Festigung von Erinnerungen und Erlerntem zur Folge hat (Rasch und Born 2013). Auch die Lebensqualität wird durch niedrige Schlafqualität beeinträchtigt. So geben Epilepsiepatienten eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität an, wenn sie aufgrund ihrer Epilepsie an Schlafstörungen leiden (Weerd et al. 2004).

Schlechte Schlafqualität und die damit verbundene Tagesmüdigkeit sind wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression (Boylan et al. 2004; Jenssen et al. 2006), Adipositas (Broussard und van Cauter 2016; Owens 2014) und Diabetes mellitus Typ 2 (van Cauter et al. 2008). Das kardiovaskuläre Risiko von Epilepsiepatienten ist signifikant höher als das von Epilepsiepatienten (Terman et al. 2021; Zack und Luncheon 2018). Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Thrombosen und Schlaganfälle ist bei Epilepsiepatienten gesteigert (Strine et al. 2005; Elliott et al. 2009). Gerade bei Kindern haben Schlafstörungen zusätzlich zu den physischen Auswirkungen, auch psychische Folgen. Kognitive Schwierigkeiten und Verhaltensprobleme werden bei Kindern mit Epilepsie häufiger beobachtet als bei vergleichbaren Kontrollgruppen (Beattie et al. 2016).

2 Fragestellung

In bisherigen Studien wurde die Schlafqualität von Epilepsiepatienten oft nur durch Fragebögen ermittelt. Nur wenige kleine Studien haben die Schlafarchitektur anhand objektiver Parameter untersucht.

Ziel dieser Studie ist es die Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten mit der Schlafarchitektur von Patienten mit dissoziativen Anfällen zu vergleichen (Kontrollgruppe). Mittels Polysomnographie können Parameter der Schlafarchitektur wie die Schlafeffizienz und Anteile der verschiedenen Schlafstadien ermittelt und zwischen den Studiengruppen verglichen werden.

Diese Parameter waren in früheren Studien bei Epilepsiepatienten signifikant verändert (Krishnan et al. 2014; Nayak et al. 2016b) und geben einen guten Überblick über die Schlafqualität. Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Die Anteile der einzelnen Schlafstadien unterscheiden sich bei Epilepsiepatienten und der Kontrollgruppe signifikant.
2. Epilepsiepatienten zeigen eine schlechtere Schlafeffizienz als die Patienten der Kontrollgruppe.

Folgende Hauptparameter der Schlafarchitektur werden hierbei im Rahmen der Studie untersucht:

- Anteil N1 bezogen auf TST [%]
- Anteil N2 bezogen auf TST [%]
- Anteil N3 bezogen auf TST [%]
- Anteil REM bezogen auf TST [%]
- Schlafeffizienz (SE) [%]

Als Nebenparameter werden explorativ sowohl mikrostrukturelle als auch makrostrukturellen Veränderungen der Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten mit Kontrollpatienten verglichen. Folgende Daten werden im Zuge dessen erhoben:

- Time in Bed (TIB) [min]
- Total Sleep Time (TST) [min]
- Schlaflatenz (SL) [min]
- Latenz vom Einschlafen zum REM-Stadium (RL) [min]
- Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) [min]
- Arousalindex bezogen auf TIB (ArouI) [/h TIB]
- Respiratory disturbance index (RDI) [/h TST]

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde die Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten und die Schlafarchitektur von Patienten mit dissoziativen Anfällen verglichen.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vom 05.12.2017 mit dem Aktenzeichen 169/17 liegt vor. Die Studie wurde durch keinerlei Zuwendungen vom Firmen oder Privatpersonen gefördert.

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden prospektiv Patienten mit Epilepsie oder dissoziativen Anfällen eingeschlossen, die zwischen Januar 2018 und Juni 2020 zum Video-EEG-Monitoring (VEM) des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) aufgenommen wurden.

Die Patienten wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt:

Einschlusskriterien:

- Diagnostisches oder prächirurgisches Video-EEG-Monitoring unter der Verdachtsdiagnose einer Epilepsie oder dissoziativer Anfälle
- Alter \geq 18 Jahre
- Fähigkeit, die Einwilligungserklärung zu verstehen und das schriftliche Einverständnis zu geben

Ausschlusskriterien:

- Bekannte Schlafstörung wie schlafbezogene Atmungsstörung, Narkolepsie, idiopathische Hypersomnie, Kleine-Levin Syndrom, Parasomnien oder schlafbezogene Bewegungsstörungen oder Einnahme von Schlafmitteln
- Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Anamnestische und klinische Daten

Mit einem Anamnesebogen wurde zunächst eine epilepsiespezifische Anamnese erhoben. Folgende anamnestische Daten wurden erfasst:

- Vorerkrankungen
- Angaben zur Epilepsie:
 - o Datum letzter Anfall
 - o Anfallshäufigkeit (pro Monat)
 - o Anfallsart (fokal bewusst erlebt, fokal nicht bewusst erlebt, fokal mit motorischem Beginn, fokal mit nichtmotorischem Beginn, fokal zu bilateral tonisch-klonisch, generalisiert nicht-motorisch, generalisiert motorisch, unbekannter Beginn motorisch, unbekannter Beginn nicht-motorisch, nicht klassifiziert)
- Medikation: (Dauermedikation, Nahrungsergänzungsmittel, früher eingenommene anfallssupprimierende Medikamente, Bedarfsmedikation) in mg/Tag, letzte Einnahme (Datum und Uhrzeit)

Folgende Befunde aus dem VEM wurden erfasst:

- EEG:
 - o Befund (Normalbefund, nicht epilepsietypische Veränderungen, epilepsietypische Veränderungen)
 - o Verlangsamung (regional, generalisiert; links, rechts, bihemisphärisch)
 - o Lokalisation ETP (regional, generalisiert; links, rechts, bihemisphärisch; frontal, temporal, parietal, occipital, fronto-temporal, temporo-occipital)

- Zerebrale Bildgebung:
 - Datum der letzten zerebralen Bildgebung
 - Befund (Normalbefund, epileptogene Läsion, andere Läsionen oder Normvarianten)
 - Art der Läsion (Hippokampussklerose, corticale Dysplasie, cerebrale Ischämie oder Blutung, Raumforderung, vaskuläre Malformationen, andere)
 - Lokalisation der Läsion (links, rechts, bihemisphärisch; frontal, temporal, parietal, occipital, fronto-temporal, temporo-occipital)

Die anamnestisch erhobene Anfallsfrequenz wurde als durchschnittliche Anzahl von Anfällen pro Monat im letzten Jahr angegeben.

3.3.2 Video-EEG-Monitoring

Alle Patienten erhielten aus klinischer Indikation ein diagnostisches oder prächirurgisches Video-EEG-Monitoring (VEM).

Ein diagnostisches Monitoring dient dabei der Diagnosesicherung bei Verdacht auf Epilepsie oder dissoziative Anfälle oder der genaueren Einordnung des epileptischen Fokus. Bei Epilepsiepatienten, bei denen durch Medikamente keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte, wurde ein prächirurgisches Monitoring durchgeführt mit der Frage nach der Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Im Rahmen des VEM erhielten die Patienten ein EEG, EKG und eine Videoaufzeichnung.

Bei einigen Patienten wurden zur Anfallsprovokation eine Reduktion oder ein Entzug der anfallssupprimierenden Medikamente durchgeführt.

Anhand des VEM-Befundes wurden die Patienten dann der Gruppe der Epilepsiepatienten oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

3.3.3 Polysomnographie

Im Rahmen dieser Studie wurde bei den Patienten zusätzlich zum Video-EEG-Monitoring zur Beurteilung des Schlafes eine Polysomnographie durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte mit einem handelsüblichen Gerät, welches die Zulassung nach Medizinproduktegesetz besitzt und ebenfalls in der klinischen Routine eingesetzt wird (NeuroKard GmbH). Die Ableitung und visuelle Auswertung erfolgt nach den von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) festgelegten Kriterien.

Die Auswertung erfolgte durch eine geschulte Medizinisch-technische Fachkraft mit der Zusatzqualifikation „Somnologie“ der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Die Vidierung wurde von einem erfahrenen Somnologen (DGSM) durchgeführt. Die auswertende Person war für die Zugehörigkeit der Patienten zur Gruppe der Epilepsie- oder Kontrollgruppe verblindet. Wurden bei den Patienten nächtliche Anfälle aufgezeichnet, ermöglichte dies über die EEG- und EMG-Aufzeichnungen Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit zur Epilepsiegruppe. In diesem Fall war die Verblindung eingeschränkt.

Für die Studie wurden folgende Untersuchungen während der Nacht bei den Patienten durchgeführt:

- Elektroenzephalographie (EEG): Nach den AASM-Kriterien benötigt man für eine Standard-PSG mindestens die Elektroden F4, C4 und O₂, die auf die Kopfhaut geklebt werden, wobei das kontralaterale Mastoid als Referenzelektrode verwendet wird. Im Rahmen des Video-EEG-Monitorings wird in dieser Studie allerdings ein vollständiges EEG nach dem non-invasiven 10-20 System (Klem et al. 1999) abgeleitet, welches die nötigen Elektroden beinhaltet.
- Elektrookulographie (EOG): Die Elektroden für die EOG wurden 1 cm lateral und 1 cm oberhalb des rechten Epikanthus lateralis und 1 cm lateral und 1 cm unterhalb des linken Epikanthus lateralis angebracht.

- Elektromyographie (EMG): Die EMG Ableitungen befanden sich am Kinn und über dem Musculus tibialis anterior beider Unterschenkel. Für das Kinn wurden die EMG Elektroden 1 cm über der Spitze des Kinns und 2 cm unterhalb der Spitze des Kinns und je 2 cm nach rechts und links positioniert. Für das Bein-EMG wurden zwei Elektroden jeweils auf der Haut über dem Musculus tibialis anterior, lateral am rechten und linken Unterschenkel, mit einem Abstand von mindestens 2 cm, angebracht.
- Schnarchmikrofon: Ein Mikrofon wird für die Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen lateral des Kehlkopfes mit einem Pflaster auf der Haut angebracht.
- Thorakale und abdominelle Atembewegungen: Mit der Induktions-Plethysmografie mittels zweier Gurte (Thorax und Abdomen), die mit einer Induktionsschleife als Sensor (ein Draht als Spule) ausgestattet sind, werden die thorakalen und abdominellen Atembewegungen bei Inspiration und Expiration gemessen.
- Eine Atemflussmessung des oronasalen Luftflusses mittels eines Thermistors wird zwischen Nase und Mund angebracht.
- Sauerstoffsättigung: Die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) erfolgt mittels eines Pulsoxymeters an einem beliebigen Finger des Patienten.
- Körperlagesensor: Mithilfe eines kleinen in einen Sensor eingelassenen Gewichts am Thoraxgurt erfolgt die Bestimmung der Körperlage.
- EKG: Eine kontinuierliche 1-Kanal-EKG-Ableitung erfolgt während des gesamten VEM-Aufenthalts.
- Video: Es erfolgt eine kontinuierliche Videoaufzeichnung des Patienten.

Die Elektroden für EEG, EOG, EKG und die Videoaufzeichnung wurden im Rahmen des Video-EEG-Monitorings über den gesamten Klinikaufenthalt (fünf bis zehn Tage) abgeleitet. Die zusätzlichen Elektroden für die Studienzwecke wurden am Abend vor der aufgezeichneten Nacht an dem Patienten angebracht und am Morgen danach wieder entfernt.

Anhand der visuellen Scoring Regeln nach der AASM (Iber et al. 2007) wurden die Polysomnographien ausgewertet und folgende Parameter erhoben:

Gesamtschlafzeit (TST), Zeit im Bett (TIB), Schlafeffizienz (Anteil Schlaf an der TIB), Einschlaf latenz, Schlafstadien N1, N2, N3 und REM, REM-Latenz, Wach nach Sleep Onset (Wach nach Schlafbeginn), Anzahl der Arousals und der Respiratory Disturbance-Index (RDI) (siehe Kapitel 1.2.1).

Die Patienten verbrachten in der Regel fünf Nächte im VEM. In bis zu drei Nächten wurden die Patienten mittels einer kardiorespiratorischen PSG für die Studie untersucht, mit dem Ziel, Nächte mit und ohne epileptische Anfälle aufzuzeichnen. Dabei wurde bei einem Teil der Patienten zur Anfallsprovokation im Rahmen der klinischen Diagnostik des Video-EEG Monitorings eine Medikamentenreduktion durchgeführt, sodass Polysomnographien mit und ohne vorausgegangenen Schlafentzug und mit unterschiedlichen Dosen der anfallssupprimierenden Medikamente vorliegen.

3.3.4 Datenschutz

Alle Daten der Patienten wurden nach der Erhebung pseudonymisiert gespeichert. Im Losverfahren wurde ihnen eine Nummer zwischen eins und 300 (PSG1 – PSG 300) durch die Studienleitung zugeteilt.

3.3.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden mittels der Statistiksoftware IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS) statistics 27 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) analysiert und ausgewertet. Für die Auswertung der fünf Hauptschlafparameter (SEff, N1_P, N2_P, N3_P und R_P) wurde der Welch-Test angewendet. Der Welch-Test ist ein ungepaarter t-Test. Er wird bei unabhängigen Stichproben mit nicht bestehender Varianzhomogenität verwendet. Die Auswertung der Nebenparameter (TIB, TST, SL, RL, WASO, ArouI und RDI) wurden explorativ vorgenommen. Dabei wurden zweiseitige p-Werte erhoben und diese auf statistische Signifikanz geprüft. Ein p-Wert wurde als statistisch signifikant gewertet, wenn dieser ohne Bonferroni-Korrektur unter einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ liegt. Kategorische Variablen wurden als absolute und relative (in Prozent) Zahl angegeben. Die metrischen Variablen wurden mit ihrem Mittelwert \pm Standardabweichung, Median und Wertebereich (Minimum - Maximum) aufgeführt. Die Ergebnisse wurden anschließend mithilfe von Microsoft® Office Excel® und Microsoft® Office PowerPoint® (Microsoft® Corporation, Redmond, USA) graphisch visualisiert.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In dem Rekrutierungszeitraum von Januar 2018 bis Juni 2020 wurden 54 Patienten, die im VEM in der Klinik aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen. Sie erfüllten die Einschlusskriterien und willigten in die Studie ein.

Von den 54 Patienten wurden bei 78 % (n = 42) eine Epilepsie und bei 22 % (n = 12) die Diagnose dissoziative Anfälle gestellt. Insgesamt wurden 110 PSG-Nächte für die Studie aufgezeichnet. Einzelne Patienten und nächtliche Ableitungen wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Grund hierfür waren unvollständige Datensätze oder Nächte, in denen die Patienten einen Schlafentzug zur Anfallsprovokation durchgeführt haben. Da Schlafentzug an sich einen Einfluss auf die Schlafparameter haben kann wird der Effekt von Schlafentzug auf den Schlaf von Epilepsiepatienten in einer anderen Doktorarbeit untersucht. Die Daten von 54 Patienten mit insgesamt 79 Nächten wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

4.1.1 Demographie

Die in die Studie eingeschlossene Patientengruppe (n = 54) setzte sich aus 29 Frauen (54 %) und 25 Männern (46 %) zusammen. In der Epilepsiegruppe waren 19 männliche Teilnehmer (45%) und 23 weibliche Teilnehmerinnen (55%). In der Kontrollgruppe wurden jeweils 6 Männer (50%) und 6 Frauen (50%) untersucht. Das mittlere Alter lag in der Epilepsiegruppe bei 38 Jahren (Standardabweichung (SD) = 15), in der Kontrollgruppe bei 36 Jahren (SD = 14). Mit $p = 0,71$ und $t(18,93) = 0,39$ ist kein Unterschied zwischen den Studiengruppen festzustellen.

4.1.2 Epilepsiebezogene Merkmale

4.1.2.1 Dauer der Erkrankung, Erstdiagnose und Anfallsfrequenz

Die epileptischen/dissoziativen Anfälle begannen bei den Patienten in der Epilepsiegruppe im Durchschnitt mit 26 Jahren ($SD = 19$) und bei der Kontrollgruppe mit 26 Jahren ($SD = 16$). Mit $p = 0,91$ und $t(18,60) = -0,12$ ist kein Unterschied zwischen den Studiengruppen festzustellen. Im Durchschnitt lag die Erkrankungsdauer der Epilepsiepatienten bei 12 Jahren ($SD = 12$) und der Kontrollpatienten bei 10 Jahren ($SD = 12$) Jahren. Die Gruppen unterscheiden sich mit $p = 0,68$ mit $t(16,35) = 0,42$ statistisch nicht voneinander.

Die mittlere Anfallsfrequenz lag bei den Epilepsiepatienten bei 21,7 Anfällen pro Monat im letzten Jahr ($SD = 54,6$) und bei den Kontrollpatienten bei 14,8 Anfällen pro Monat im letzten Jahr ($SD = 20,7$). Mit $p = 0,51$ und $t(47,64) = 0,67$ unterscheiden sich die Gruppen nicht voneinander. Bei 5 Patienten (1 Epilepsiepatient, 4 Kontrollpatienten) konnte anamnestisch keine Anfallsfrequenz ermittelt werden.

Tabelle 3: Demographische und epilepsiebezogene Merkmale

	Epilepsiegruppe (n = 42) Mittelwert ± SD	Kontrollgruppe (n = 12) Mittelwert ± SD	p-Werte
Patientenalter	38 ± 15 Jahre	36 ± 14 Jahre	0,71
Alter	26 ± 19 Jahre	26 ± 17 Jahre	0,91
Erstdiagnose			
Dauer der Epilepsie	12 ± 12 Jahre	10 ± 12 Jahre	0,68
Anfallsfrequenz (pro Monat im letzten Jahr)	21,7 ± 54,6 Anfälle	14,8 ± 20,7 Anfälle	0,51
	Anzahl (n) (Anteil an n = 42)	Anzahl (n) (Anteil an n = 12)	
Geschlecht			
weiblich	23 (54,8 %)	6 (50 %)	0,77
männlich	19 (45,2 %)	6 (50 %)	

SD = Standardabweichung

4.1.2.2 Lokalisation interiktaler ETPs und Anfallsursprung

Bei 39 Patienten (72 %) konnten im EEG iktale oder interiktale epilepsietypische Potenziale lokalisiert werden. Dabei wurden bei den Patienten mit epileptischen Anfällen bei 45 % (n = 19) linkshemisphärisch, bei 24 % (n = 10) rechtshemisphärisch und bei 24 % (n = 10) bihemisphärisch epilepsietypische Potenziale festgestellt. Bei 3 Epilepsiepatienten (7 %) konnten keine epilepsietypischen Potenziale nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit dissoziativen Anfällen konnten keine epilepsietypischen Potenziale festgestellt werden.

Tabelle 4: Epilepsiebezogene Merkmale der Studiengruppe

	Epilepsiegruppe (n = 42) Anzahl Pat. (Anteil an n)	Kontrollgruppe (n = 12) Anzahl Pat. (Anteil an n)
EEG-Veränderungen		
ETP	39 (93 %)	0 (0 %)
Keine	3 (7 %)	12 (100 %)
Lateralisierung		
Links	19 (45 %)	0 (0 %)
Rechts	10 (24 %)	0 (0 %)
Bihemisphärisch	10 (24 %)	0 (0 %)
Keine	3 (7 %)	12 (100 %)
Lokalisation d. ETPs		
Multiregional	17 (41 %)	0 (0 %)
Temporallappen	16 (38 %)	0 (0 %)
Frontallappen	6 (14 %)	0 (0 %)
Keine	3 (7 %)	12 (100 %)

Pat. = Patienten, EEG = Elektroenzephalographie, ETP = Epilepsietypische Potenziale

4.1.2.3 Ätiologie

Die zerebrale Standardbildgebung bei Epilepsie stellt die MRT dar. Bei 51 der insgesamt 54 Patienten (94 %) wurde eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt. 2 Patienten (4%) wurden mittels FDG-PET-Computertomographie untersucht. Lediglich ein Patient (2 %) erhielt aufgrund einer ausgeprägten klaustrophobischen Störung keine zerebrale Bildgebung.

In der zerebralen Bildgebung zeigte sich bei 50 % der Patienten (n = 27) ein Normalbefund. Bei 8 Patienten (15 %) wurde eine Hippokampussklerose als zerebrale Pathologie festgestellt, gefolgt von kortikalen Dysplasien bei 4 Patientin (7 %), einem Kavernom bei 2 Patienten (4 %) und Tumoren bei 2 Patienten (4 %).

In der Gruppe der Epilepsiepatienten zeigte sich bei 18 Patienten (43 %) ein Normalbefund und bei 24 Patienten (57 %) eine Pathologie. In der Kontrollgruppe mit den dissoziativen Anfällen wurde bei 9 Patienten (75 %) ein Normalbefund und bei 2 Patienten (17%) eine Pathologie (Kavernom und Tumor) festgestellt. Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt aufgrund der Klaustrophobie keine Bildgebung.

4.1.2.4 Anfallssupprimierende Medikation

Zum Zeitpunkt der Studie wurden 80% des gesamten Patientenkollektivs (n = 43) mit anfallssupprimierenden Medikamenten und 20% (n = 11) nicht mit anfallssupprimierenden Medikamenten therapiert. Von der Epilepsiegruppe nahmen 40 Patienten anfallssupprimierende Medikamente (ASM) ein und zwei wurden nicht therapiert. Die Patienten mit dissoziativen Anfällen wurden nur zu einem geringen Anteil antikonvulsiv therapiert (3 Patienten), der Rest (9 Patienten) nahmen keine Medikamente ein. Insgesamt wurde bei 17 Patienten (31 %) eine Monotherapie durchgeführt, bei 16 Patienten (30 %) eine Therapie mit zwei ASM, bei neun Patienten (17 %) mit drei ASM und bei einem Patienten (2 %) mit vier ASM. Die beiden entsprechend der aktuellen S-1 Leitlinie (Stand: 11/2020) bei fokaler Epilepsie als erste Wahl eingesetzten Medikamente Lamotrigin (LTG; n = 19; 35 %; Dosisbereich (DB): 100-800 mg/Tag) und Levetiracetam (LEV; n = 12; 22 %; DB: 1500-4000 mg/Tag) wurden von den Patienten am häufigsten eingenommen. In der Häufigkeit folgten Brivaracetam (BRV; n = 10; 19 %; DB: 100-400 mg/Tag), Lacosamid (LCM; n = 9; 17 %; DB: 100-450 mg/Tag), Perampanel (PER; n = 7; 13 %; DB: 2-10 mg/Tag) und Valproat (VPA; n = 7; 13 %; DB: 600-2500 mg/Tag). Alle Patienten wurden leitliniengerecht pharmakotherapiert.

Tabelle 5: Zum Studienzeitpunkt eingenommene Medikamente

N = 54	Mittelwert \pm SD	Wertebereich
Aktuell eingenommene Medikamente	1,5 \pm 1,0	1-4
Anzahl Pat. (n)		
Antiepileptikum	Epilepsie oder Kontrolle	Mittlere Dosis \pm SD (mg)
Lamotrigin	19	328 \pm 186
Levetiracetam	12	2792 \pm 916
Brivaracetam	10	200 \pm 94
Lacosamid	9	272 \pm 130
Perampanel	7	7 \pm 3
Valproat	7	1236 \pm 719
Oxcarbazepin	6	1300 \pm 687
Topiramat	4	106 \pm 72
Carbamazepin	2	1000 \pm 283
Eslicarbazepinacetat	2	1400 \pm 849
Phenobarbital	1	75
Pregabalin	1	300
Keine ASM	11	

ASM = Anfallssupprimierende Medikamente, SD = Standardabweichung

Anzahl ASM	Epilepsiegruppe (Anzahl Patienten)	Kontrollgruppe (Anzahl Patienten)
0	2	9
1	15	2
2	15	1
3	9	0
4	1	0

ASM = Anfallssupprimierende Medikamente

4.2 Video-EEG-Monitoring

Die Studienpatienten wurden im Rahmen dieser Studie für ein bis drei Nächte im VEM untersucht. Während des Klinikaufenthaltes wurden nächtliche PSGs mit einer durchschnittlichen Dauer von 670 Minuten aufgezeichnet (ME = 666 min, SD = 83 min, WB = 487-981 min). Alle 54 Patienten wurden mittels Oberflächen-EEG nach dem 10-20-System untersucht (siehe Kap. 3.3.3). Insgesamt wurden 79 PSG-Nächte abgeleitet.

Während 14 Nächten (18 %) wurden Anfallsereignisse aufgezeichnet. Die Anfälle waren epileptischer Genese. In den übrigen 65 Nächten konnten keine Anfallsereignisse aufgezeichnet werden.

4.3 Analyse der Schlafparameter

4.3.1 Hauptparameter

Hinsichtlich des Anteils von Schlafstadium N2 am Gesamtschlaf (N2_P) wiesen die Epilepsiepatienten einen signifikant geringeren Anteil auf. Der N2-Schlafanteil lag bei den Epilepsiepatienten im Mittel bei 48,56 % (SD = 10,12). Für die Kontrollgruppe ergab sich ein mittlerer Anteil von 54,81 % (SD = 7,47). Mit $p = 0,014$ und $t(24,55) = 2,65$ ergab sich ein signifikanter Unterschied von $M = 9,73$ % (95%-KI [0,54; 1,23]) mit einer mittleren Effektstärke von $d = 0,64$.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ergab sich für den Anteil von Schlafstadium N3 (N3_P) am Gesamtschlaf, der bei Epilepsiepatienten höher war als bei der Kontrollgruppe.

Die Epilepsiepatienten zeigten einen mittleren N3-Anteil von 21,56 % (SD = 8,97), die Kontrollpatienten von 16,75 % (SD = 6,10). Der Unterschied war mit $p = 0,022$ und $t(26,75) = -2,44$ statistisch signifikant. Mit einer mittleren Effektstärke von $d = -0,56$ lag der Unterschied zwischen den Gruppen im Durchschnitt bei $M = -8,55$ % (95%-KI [-1,15; -0,23]).

Die Epilepsiepatienten zeigten in der Untersuchung des REM-Schlafes einen mittleren REM-Anteil am Gesamtschlaf (R_P) von 18,78 % (SD = 6,59) und die Kontrollgruppe von 16,41 % (SD = 4,67). Mit $p = 0,013$ und $t(25,58) = -1,59$ ergab sich ein signifikanter Unterschied von $M = 6,3$ % (95%-KI [-0,96; 0,21]) mit einer mittleren Effektstärke von $d = -0,38$. Die Epilepsiepatienten hatten einen signifikant höheren REM-Schlafanteil als die Kontrollgruppe.

Für die Parameter Schlafeffizienz und N1_P ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Die Untersuchung zeigte für die Epilepsiegruppe eine mittlere Schlafeffizienz (SEff) von 81,39 % (SD = 11,14). Die SEff der Kontrollgruppe lag durchschnittlich bei 80,64 % (SD = 15,13). Der Unterschied zwischen den Studiengruppen war nicht signifikant ($p = 0,864$, $t(16,09) = -0,17$).

Für den Anteil des N1-Stadiums am Gesamtschlaf (N1_P) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Epilepsiegruppe: MW = 11,10 %; SD = 4,94; Kontrollgruppe: MW = 12,02 %; SD = 7,40 mit $t(15,59) = 0,45$, $p = 0,661$).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Ergebnisse PSG Hauptparameter

PSG Parameter	Epilepsiegruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	(n = 65 Nächte)	(n = 14 Nächte)	
	MW (SD)	MW (SD)	
SEff (%)	81,39 (11,14)	80,64 (15,31)	0,864
N1_P (%)	11,10 (4,94)	12,02 (7,4)	0,661
N2_P (%)	48,56 (10,12)	54,18 (7,47)	0,014 *
N3_P (%)	21,56 (8,97)	16,75 (6,10)	0,022 *
R_P (%)	18,78 (6,59)	16,41 (4,67)	0,013 *

* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$), PSG = Polysomnographie, SEff = Schlafeffizienz, N1_P = Anteil von Schlafstadium N1, N2_P = Anteil von Schlafstadium N2, N3_P = Anteil von Schlafstadium N3, R_P = Anteil vom REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movement), MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

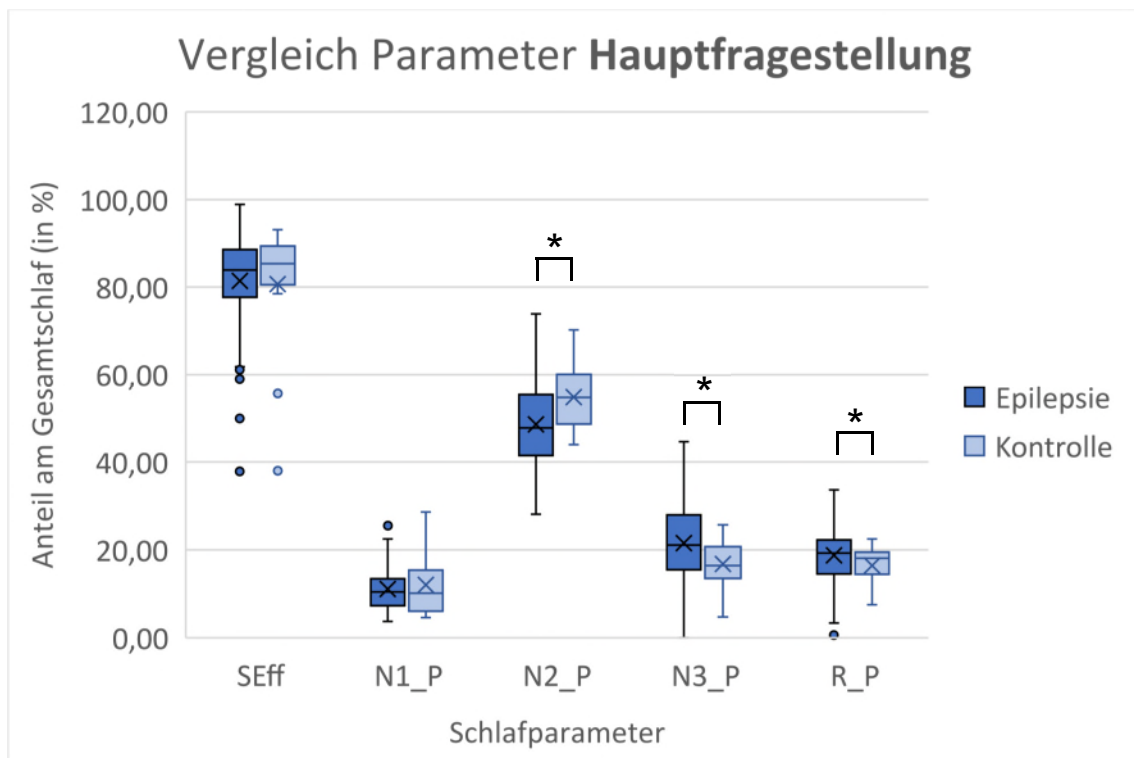


Abbildung 3: Vergleich SEff, N1_P, N2_P, N3_P, R_P; Hauptparameter; * = $p \leq 0,05$

SEff = Schlafeffizienz, N1_P = Anteil von Schlafstadium N1, N2_P = Anteil von Schlafstadium N2, N3_P = Anteil von Schlafstadium N3, R_P = Anteil vom REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movement)

Box: Unteres und oberes Quartil; Vertikaler Strich: Median; Kreuz: Mittelwert

Unterer Whisker: Minimum / >1,5-fache Länge der Box

Oberer Whisker: Maximum / >1,5-fache Länge der Box

Punkte: Ausreißer

4.3.2 Explorative Untersuchung der Nebenparameter

Im Zuge der Nebenfragestellung wurden einige Parameter explorativ untersucht. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Time in Bed (TIB) lag durchschnittlich bei den Epilepsiepatienten bei 511,46 min. (SD = 69,82) und bei der Kontrollgruppe bei 540,00 min. (SD = 35,19). Es ergab sich eine signifikant niedrigere TIB der Epilepsiegruppe im Vergleich zu den Kontrollen, $t(38,73) = 2,30$; $p = 0,027$. Der Unterschied lag mit einer mittleren Effektstärke von $d = 0,45$ im Durchschnitt bei $M = 65,27$ min. (95%-KI [-0,13; 1,03]).

Die Anzahl der Arousals während der Zeit im Bett (ArouI) lag bei den Epilepsiepatienten mit 11,13 (SD = 4,56) signifikant niedriger als bei den Kontrollpatienten mit 17,54 (SD = 10,92), mit $p = 0,049$ und $t(13,99) = 2,16$. Mit einer mittleren Effektstärke von $d = 1,05$ lag der Unterschied im Durchschnitt bei $M = 6,11$ (95%-KI [0,44; 1,65]).

Die Total sleep time (TST) der Epilepsiepatienten lag im Durchschnitt bei 437,63 min. (SD = 45,31). In der Kontrollgruppe betrug die mittlere TST bei 410,62 min. (SD = 88,74). Mit $p = 0,423$ und $t(17,07) = 0,82$ war der Unterschied nicht signifikant.

Die Einschlaf latenz (SL) der Epilepsiegruppe lag im Mittel bei 20,22 min. (SD = 20,37). Die Kontrollgruppe wies eine durchschnittliche SL von 28,07 min. auf (SD = 40,86). Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen war nicht signifikant ($t(14,42) = 0,70$, $p = 0,495$).

Die Latenz vom Sleep onset zum Stadium REM (RL) war bei den Epilepsiepatienten im Durchschnitt mit 100,89 min. (SD = 55,22) tendenziell niedriger als bei den Kontrollpatienten mit 126,61 min. (SD = 48,96). Der Unterschied war nicht signifikant, es konnte jedoch ein Trend gezeigt werden ($p = 0,096$, $t(20,78) = 1,74$).

Die Analyse der Wachdauer nach Schlafbeginn (WASO) ergab eine tendenziell kürzere Wachdauer bei der Epilepsiegruppe mit 75,32 min. (SD = 51,48) als bei der Kontrollgruppe mit 76,33 min. (SD = 58,84). Es ergab sich mit $t(17,54) = 0,06$ und $p = 0,095$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch konnte ein Trend gezeigt werden.

Die Untersuchung des Atmungsstörungsparameters RDI ergab bei der Epilepsiegruppe einen mittleren RDI von 3,95 (SD = 5,80) und bei der Kontrollgruppe von 8,66 (SD = 12,64). Der Unterschied war mit $t(13,41) = 0,81$ und $p = 0,433$ nicht signifikant. Von den 54 Patienten wurde bei 10 Patienten (20,4%), in der Epilepsiegruppe bei 7 und in der Kontrollgruppe bei 3 Patienten, eine schlafbezogene Atmungsstörung mit einem RDI > 10 festgestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse PSG Nebenparameter

PSG Parameter	Epilepsiegruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	(n = 65 Nächte)	(n = 14 Nächte)	
	MW (SD)	MW (SD)	
TIB (min)	511,46 (59,82)	540,00 (35,19)	0,027 *
TST (min)	415,89 (72,59)	436,43 (87,40)	0,423
SL (min)	20,22 (20,37)	28,07 (40,86)	0,495
RL (min)	100,89 (55,22)	126,16 (48,96)	0,096
WASO (min)	75,32 (41,47)	76,33 (58,84)	0,095
Arousal (/h TIB)	11,13 (4,56)	17,45 (10,92)	0,049 *
RDI (/h TST)	3,95 (5,80)	8,66 (21,64)	0,433

* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$), PSG = Polysomnographie, TIB = Zeit im Bett, TST = Gesamtschlafzeit, SL = Einschlaf latenz, RL = REM-Latenz (Rapid-Eye-Movement), WASO = Wachzeit nach Schlafbeginn, RDI = Respiratory Disturbance Index, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

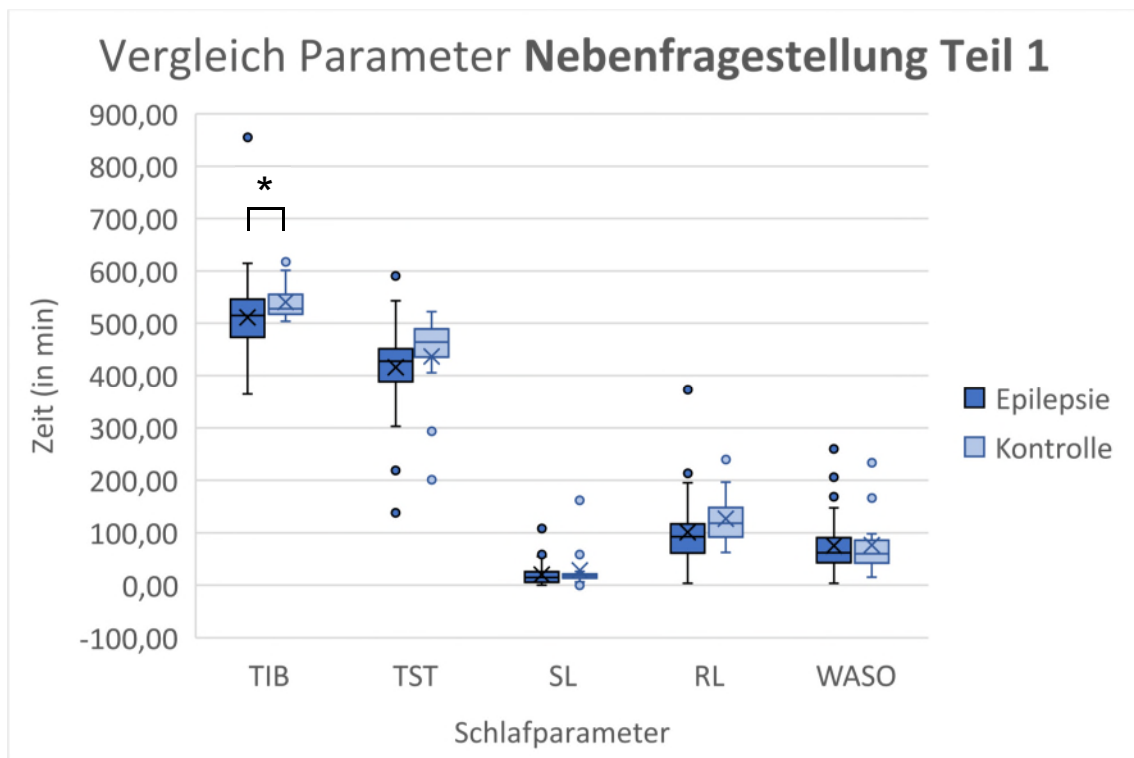


Abbildung 4: Vergleich TIB, TST, SL, RL, WASO; Nebenparameter; * = $p \leq 0,05$

TIB = Zeit im Bett, TST = Gesamtschlafzeit, SL = Einschlaf latenz, RL = REM-Latenz (Rapid-Eye-Movement), WASO = Wachzeit nach Schlafbeginn

Box: Unteres und oberes Quartil; Vertikaler Strich: Median; Kreuz: Mittelwert

Unterer Whisker: Minimum / >1,5-fache Länge der Box

Oberer Whisker: Maximum / >1,5-fache Länge der Box

Punkte: Ausreißer

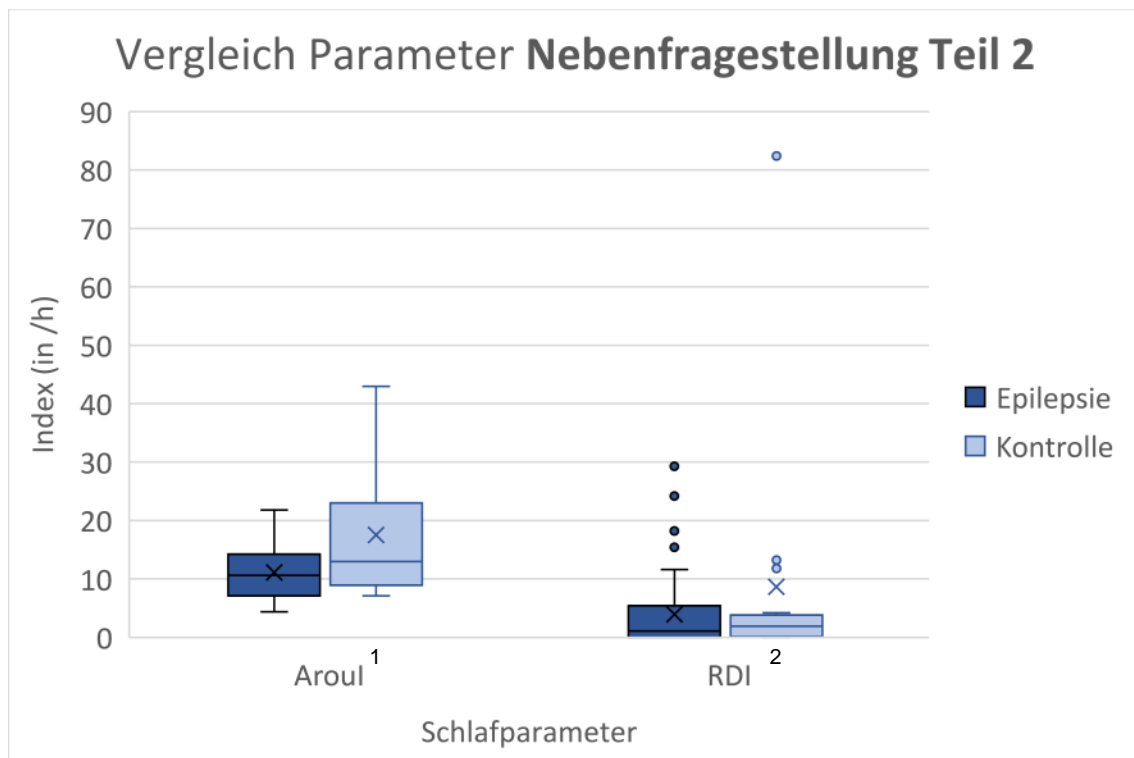


Abbildung 5: Vergleich ArouI, RDI; Nebenparameter; 1: Arousals /h Zeit im Bett, 2: RDI /h Gesamtschlafzeit

ArouI = Arousalindex, RDI = Respiratory Disturbance Index

Box: Unteres und oberes Quartil; Vertikaler Strich: Median; Kreuz: Mittelwert

Unterer Whisker: Minimum / >1,5-fache Länge der Box

Oberer Whisker: Maximum / >1,5-fache Länge der Box

Punkte: Ausreißer

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen untersucht.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe traten bei den Epilepsiepatienten signifikant geringere Anteile von N2 in Bezug auf die Gesamtschlafzeit (TST) auf. Der N3-Anteil war signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Der REM-Anteil war bei der Epilepsiegruppe ebenfalls signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Für die Schlafparameter der Nebenfragestellung ergaben sich signifikant höhere Werte für die Time in bed und die Anzahl der Arousals. Es konnte ein Trend für die REM-Latenz (RL) und die Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) gezeigt werden.

Eine Vielzahl von Studien, die den Schlaf von Epilepsiepatienten untersuchten, führten Befragungen zu der subjektiven Einschätzung des Schlafes und insbesondere der Schlafqualität durch und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie wurden objektive Daten über die Schlafarchitektur mittels Video-EEG-Monitoring erhoben.

Es gibt Untersuchungen über die Wahrnehmung der subjektiven Schlafqualität im Vergleich zu tatsächlichen Schlafparametern. Hierbei fand man heraus, dass Patienten ihre subjektive Schlaffeffizienz häufig im Vergleich zu den objektiv gemessenen Schlafparametern deutlich unterschätzen (LEWIS 1969; Frankel et al. 1976). Neben der Schlaffeffizienz wird oftmals auch die Gesamtschlafdauer (TST) unterschätzt (Carskadon et al. 1976). Um objektive und damit Schlafparameter mit einer großen Aussagekraft zu erhalten, haben wir in dieser Studie unsere Daten mittels PSG und Video-EEG-Monitoring erhoben. Die vorliegende Arbeit leistet damit einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis von Veränderungen des Schlafes bei Patienten mit Epilepsie.

5.1 Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten

Die Auswirkungen von Epilepsie auf die Schlafarchitektur wurden bisher in wenigen Studien untersucht. Hierbei zeigten sich heterogene Ergebnisse bezüglich der Veränderungen des Schlafes bei Epilepsiepatienten.

Die Time in bed (TIB), der N2-Schlafanteil und der Arousal-Index waren in der vorliegenden Studie bei den Epilepsiepatienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, während der N3- und REM-Schlafanteil signifikant höher war.

Die vorliegende Studie bestätigt damit frühere Studien, die ebenfalls eine geringere TIB bei Epilepsiepatienten zeigen konnten (Kaleyias et al. 2008; Nunes et al. 2003). In der Studie von Nunes et al. wurde die Schlafarchitektur von 17 Kindern mit einer fokalen refraktären Epilepsie mit einer Kontrollgruppe von 11 gesunden Kindern verglichen und eine signifikant geringere TIB festgestellt.

Im Gegensatz dazu zeigten andere eine erhöhte Time in bed bei Epilepsiepatienten (Krishnan et al. 2014; Nayak et al. 2016b; Nayak et al. 2016a). Diese drei Studien untersuchten Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie mit generalisierten epileptischen Anfällen. Eine mögliche Erklärung der verschiedenen Ergebnisse zwischen den Studien könnten die unterschiedlichen Anfallsformen sein. Die typische zirkadiane Rhythmik juveniler myoklonischer Epilepsien beeinflusst möglicherweise die Schlafarchitektur von Patienten anders als die von Nunes et al. untersuchten fokalen Anfälle (Krishnan et al. 2014; Nunes et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde keine Unterscheidung zwischen fokalen und generalisierten Anfallsformen gemacht, hier wurden Patienten mit verschiedenen Anfallsformen untersucht. Darüber hinaus haben frühere Studien als Kontrollgruppe gesunde Patienten untersucht (Krishnan et al. 2014; Maganti et al. 2005; Nunes et al. 2003; Mekky et al. 2017; Ramachandraiah et al. 2012; Wang et al. 2005). Diese haben die sozialen Einschränkungen wie fehlende Fahreignung und damit möglicherweise den Schlaf einschränkende Sorgen nicht und unterscheiden sich daher stärker von den Epilepsiepatienten als die Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie.

Der in dieser Studie nachgewiesene geringere N2-Anteil unterstützt die Ergebnisse aus Studien von Krishnan et al. und Nunes et al. Im Gegensatz dazu konnten Mekky et al. in

2017 in einer Studie einen signifikant höheren N2-Anteil der Epilepsiepatienten zeigen. Die Mehrheit der Studien konnte für den N2-Anteil am Gesamtschlaf keinen Unterschied nachweisen (Bruni et al. 2010; Maganti et al. 2005; Nayak et al. 2016b; Nayak et al. 2016a; Bonakis und Koutroumanidis 2009). Die differenten Studienergebnisse lassen sich am ehesten durch methodische Unterschiede wie Epilepsieform oder Größe des Patientenkollektivs und unterschiedliche Kontrollgruppen erklären. Der N2-Anteil ist der größte Anteil des Non-REM-Schlafes (Qanash et al. 2017). Schlafstadium N2 spielt eine entscheidende Rolle für Gedächtnisfunktionen bei Gesunden und auch Patienten mit Epilepsie (van der Helm et al. 2011), so dass das Verständnis von Veränderungen in diesem Schlafstadium und mögliche Zusammenhänge zu Gedächtnisstörungen bei Epilepsiepatienten von klinischer Relevanz sind.

Der N3-Schlafanteil war in dieser Studie bei den Epilepsiepatienten signifikant höher als bei den Kontrollen.

Die Mehrheit der bisherigen Studien konnte keine Veränderungen des N3-Anteils bei Patienten mit Epilepsie zeigen (Bruni et al. 2010; Krishnan et al. 2014; Nayak et al. 2016b; Nayak et al. 2016a). Eine Studie von Nunes et al. konnte ebenfalls einen signifikant höheren N3-Anteil der Epilepsiepatienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen zeigen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Antikonvulsiva neben vielen weiteren Faktoren die Schlafarchitektur verändern. Vor allem die vielfach und auch in dieser Studie zur Therapie von Epilepsien eingesetzten anfallssupprimierenden Medikamente Carbamazepin, Gabapentin und Levetiracetam können den N3-Schlafanteil signifikant erhöhen (Elger C. E. und Berkenfeld R. et al. 2017). Die meisten (16) der insgesamt 17 Patienten in der Studie von Nunes et al. wurden mit Carbamazepin oder Gabapentin und 12 Patienten in dieser Studie mit Levetiracetam therapiert. Der signifikant höhere N3-Schlafanteil könnte somit nicht nur eine Folge der Epilepsieerkrankung, sondern auch eine Folge der medikamentösen Therapie mit Antikonvulsiva sein.

Der REM-Schlafanteil war in dieser Studie bei den Epilepsiepatienten signifikant höher als bei den Kontrollen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu vergangenen Studien, die eine Abnahme des REM-Schlafes bei Epilepsiepatienten zeigten (Kaleyias et al. 2008; Mekky et al. 2017; Bruni et al. 2010). Auch die Einnahme von Antikonvulsiva kann zu einer Abnahme des REM-Schlafes führen (Jain und Glauser 2014). In der vorliegenden

Studie wurden die Antikonvulsiva der Patienten reduziert. Dies könnte ein möglicher Grund für den höheren REM-Anteil der Epilepsiepatienten sein.

Depression ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 50 % eine häufige Komorbidität bei Epilepsiepatienten (Harden 2002; Kanner 2003). Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass der REM-Schlafanteil bei Patienten mit Depressionen oft erhöht ist (Wang et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurde keine Diagnostik hinsichtlich möglicher komorbider psychischer Erkrankungen wie Depressionen durchgeführt. Eine Erklärung für den erhöhten REM-Anteil bei dieser Studie könnte sein, dass ein Teil der Patienten in dieser Studie zu Depressionen neigen und dies somit zu einem erhöhten REM-Anteil führen könnte.

In dieser Studie konnte bei der Analyse der Schlafarchitektur ein niedriger Arousal-Index bei Epilepsiepatienten nachgewiesen werden. Arousals stellen einen Marker für instabilen Schlaf und eine verringerte Schlafqualität dar (Parrino et al. 2012; Gennaro et al. 2002).

Vergangene Untersuchungen zeigten, dass Epilepsiepatienten mit einer schlechten Anfallskontrolle eine höhere Rate an Arousals aufweisen als Patienten mit einer guten Anfallskontrolle (Kaleyias et al. 2008; Zanzmera et al. 2012). Dies kann darauf hinweisen, dass epileptische Aktivität im Gehirn zu einem vermehrten Auftreten von Arousals während des Schlafes führt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen mit einem niedrigeren Arousal-Index im Vergleich zur Kontrollgruppe im Widerspruch zu diesen früheren Studien. Ein möglicher Grund für die abweichenden Ergebnisse könnte darin begründet sein, dass in dieser Untersuchung die Kontrollpatienten nicht gesund waren, sondern an dissoziativen Anfällen litten, während in den anderen Studien gesunde Kontrollpatienten untersucht wurden. Möglicherweise stellen dissoziative Anfälle, neben epileptischer Aktivität ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Arousals dar.

Eine Vielzahl an Studien zum Thema Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten untersuchten den Parameter Arousal-Index nicht (Krishnan et al. 2014; Nunes et al. 2003; Wang et al. 2005; Bruni et al. 2010) oder konnten keine Unterschiede feststellen (Nayak et al. 2016b; Nayak et al. 2016a; Maganti et al. 2005). Die Auswirkung einer Epilepsieerkrankung auf die Menge der Arousals und damit auf die Qualität des Schlafes ist bisher unzureichend untersucht.

Die Epilepsiepatienten zeigten in dieser Studie eine tendenziell niedrigere REM-Latenz als die Kontrollen. Frühere Studien zeigten entweder eine signifikant höhere REM-Latenz bei Epilepsiepatienten (Bruni et al. 2010; Maganti et al. 2005; Wang et al. 2005; Mekky et al. 2017) oder keine Unterschiede (Kaleyias et al. 2008; Krishnan et al. 2014; Zanzmera et al. 2012; Marzec et al. 2005).

Die unterschiedlichen Ergebnisse können ein Resultat methodischer Unterschiede der Studien sein. Die Kontrollgruppen sind in vielen vergangenen Studien gesunde Probanden, wohingegen sie in dieser Studie Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen sind (Krishnan et al. 2014; Maganti et al. 2005; Mekky et al. 2017; Nunes et al. 2003; Ramachandraiah et al. 2012; Wang et al. 2005). Ein weiterer Einflussfaktor könnte das unterschiedliche Patientenalter sein, da das Alter ein wichtiger Einflussfaktor auf den Schlaf ist (Hirshkowitz et al. 2015).

Auf der anderen Seite zeigten Schlafuntersuchungen bei psychiatrischen Patienten eine Assoziation von verkürzten REM-Latenzen mit dem Auftreten von depressiven Symptomen, die wiederum bei Epilepsie gehäuft auftreten (Omichi et al. 2022; Palagini et al. 2013), was eine mögliche Erklärung für die kürzere REM-Latenz bei den Epilepsiepatienten in der vorliegenden Studie darstellen könnte. Auch andere Erkrankungen mit kardiovaskulären Ereignissen oder Aufmerksamkeitsdefiziten vor allem bei Kindern sollen im Zusammenhang mit Veränderungen der REM-Latenz stehen (Omichi et al. 2022; Shoji et al. 2021; Díaz-Román und Buela-Casal 2019). Es ist nicht hinreichend untersucht, ob Veränderungen der REM-Latenz zur Entwicklung dieser Krankheiten beitragen oder diese eine Folge der Erkrankungen oder Ereignisse darstellen. Bis jetzt gibt es zudem keine Hinweise auf einen Einfluss der ASM auf die REM-Latenz (Lupo et al. 2023).

Die Epilepsiepatienten zeigten in dieser Studie eine tendenziell niedrigere Wachzeit nach dem Einschlafen als die Kontrollprobanden. Vergangene Studien zeigten eine wesentlich höhere Wachzeit nach dem Einschlafen bei Patienten mit einer Epilepsie als bei gesunden Kontrollen (Zanzmera et al. 2012; Nayak et al. 2016b; Mekky et al. 2017; Krishnan et al. 2014).

Die Kontrollprobanden in der vorliegenden Studie litten an dissoziativen nicht epileptischen Anfällen. Viele der Patienten mit dissoziativen Anfällen leiden als Komorbiditäten an anderen psychischen Erkrankungen. Diese können mitverantwortlich für Schlafstörungen wie vermehrte Wachzeit nach Schlafbeginn sein (Fritzsche et al. 2013).

Die Schlafeffizienz ist ein wichtiger Parameter in der Schlafforschung und wird vielfach zur Bewertung der Schlafqualität herangezogen. In dieser Studie ergab die Untersuchung der Schlafeffizienz zwischen der Epilepsie- und Kontrollgruppe keine Unterschiede. In zahlreichen vergangenen Studien konnte eine signifikant verringerte Schlafeffizienz von Epilepsiepatienten gezeigt werden (Wang et al. 2005; Krishnan et al. 2014; Bruni et al. 2010; Zanzmera et al. 2012; Mekky et al. 2017; Kaleyias et al. 2008).

Die verringerte Schlafeffizienz, die in einem Großteil der Studien nachgewiesen werden konnte, kann eine Folge epileptischer Aktivität sein. Epilepsietypische Potenziale haben dabei eine destabilisierende Wirkung auf den Schlaf (Bonakis und Koutroumanidis 2009; Gigli et al. 1992). Weitere Gründe können die Weckreaktionen des Körpers sein, die eine direkte Folge von nächtlichen Anfällen sein und zu postiktalen Störungen der gesamten Schlafarchitektur führen können (Bazil 2002).

Die Hypothese dieser Studie, dass Epilepsiepatienten eine geringere Schlafeffizienz als die Kontrollpatienten aufweisen, konnte hiermit nicht bestätigt werden. Möglicher Weise beeinträchtigt die epileptische Aktivität an sich die Schlafeffizienz nicht so sehr wie die sozialen Belastungen, die durch Anfälle entstehen. Der einzige Unterschied zwischen den Epilepsiepatienten und den Kontrollen in dieser Studie war die epileptische Aktivität im EEG. Andere Umstände, die durch Anfälle entstehen, wie soziale Ängste oder berufliche Konsequenzen sind bei beiden Gruppen vergleichbar (Drazkowski 2003) und spielen eventuell eine bedeutendere Rolle als die epileptischen Potentiale.

5.2 Veränderungen des Schlafes bei Epilepsiepatienten – Einfluss der Untersuchungsmethodik

Bei dem Vergleich der bisherigen Studienergebnisse zu Veränderungen der Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten fällt auf, dass die Ergebnisse zu der Untersuchung gleicher Parameter häufig stark voneinander abweichen.

Ein Grund dafür können die verschiedenen Ausprägungen der Epilepsieerkrankungen im Hinblick auf Anfallshäufigkeit, Anfallsformen (fokal/generalisiert) oder Umstände, unter denen die Anfälle auftreten, sein.

Als Beispiel soll hier die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) erwähnt werden. Viele Studien zum Thema Schlafveränderungen bei Epilepsiepatienten konzentrieren sich auf Patienten mit JME (Krishnan et al. 2014; Mekky et al. 2017; Nayak et al. 2016a), da die Anfälle häufig in zeitlicher Nähe zum Schlaf auftreten und somit ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Anfällen naheliegt. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit allen Epilepsieformen (fokal und generalisiert) eingeschlossen. Bisher gibt es noch keine Untersuchungen dazu, ob es Unterschiede in der Schlafarchitektur bei Patienten mit fokalen im Gegensatz zu Patienten mit generalisierten Anfällen gibt. Möglicher Weise beeinflussen fokale Anfälle den Schlaf geringer als generalisierte oder der Einfluss auf den Schlaf ist abhängig von der Lokalisation oder Ausbreitung oder begleitenden klinischen Symptomen. Dabei könnte relevant sein, ob bei einem Anfall schlafregulierende Regionen betroffen sind oder nicht.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die unterschiedlichen Studienergebnisse könnte das Patientenalter sein. In vielen Studien lag das mittlere Patientenalter unter 31 (Bonakis und Koutroumanidis 2009) oder sogar unter 15 Jahren (Bruni et al. 2010; Kaleyias et al. 2008; Maganti et al. 2005). Dieser Umstand lässt sich damit begründen, dass oftmals Patienten mit einer JME in die Studien eingeschlossen werden und diese Patienten durch die Auswahl der Erkrankung recht jung sind.

Die Probanden der vorliegenden Studie sind mit einem mittleren Alter von 38 Jahren älter als die Probanden der Mehrzahl anderer Schlafstudien bei Epilepsiepatienten (Bonakis und Koutroumanidis 2009; Bruni et al. 2010; Kaleyias et al. 2008; Krishnan et al. 2014; Maganti et al. 2005; Marzec et al. 2005; Mekky et al. 2017; Nayak et al. 2016b; Nayak et al. 2016a). Das Alter eines Menschen ist ein wichtiger Einflussfaktor auf den

Schlaf. Mit zunehmendem Alter nimmt die durchschnittliche Gesamtschlafdauer ab. Während ein Mensch im Neugeborenenalter etwa 14-17 Stunden am Tag schläft, sind es bei Menschen über 65 Jahre nur noch sechs bis neun Stunden (Hirshkowitz et al. 2015). In dieser Studie war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 70 Jahre alt.

Mit steigendem Alter nimmt nicht nur die Gesamtschlafzeit ab, es verringert sich ebenfalls die TST und die Schlafeffizienz (Danker-Hopfe et al. 2005; Hornung et al. 2005).

Ein weiterer Einflussfaktor auf den Schlaf sind anfallssupprimierende Medikamente (ASM) (Yong Won Cho et al.; Wolf et al. 1984; Bazil 2002).

Phenobarbital, Gabapentin und Clobazam verringern die Einschlafzeit. Die REM-Schlafphase wird durch Phenobarbital, Gabapentin, Ethosuximid und Lamotrigin beeinflusst. Dabei erhöhen Gabapentin, Ethosuximid und Lamotrigin die REM-Phase und Phenobarbital verringert diese (Heidbreder 2019).

Des Weiteren gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass der Anteil des Schlafstadiums N3 durch anfallssupprimierende Medikamente signifikant gesteigert wird (Nunes et al. 2003). Die vorliegende Studie hat die Schlafarchitektur der Patienten untersucht, ohne die potenziell beeinflussenden ASM der Patienten in den Vergleich explizit einzubeziehen. Elf Patienten nahmen keine ASM ein, wohingegen ein Patient mit 4 ASM therapiert wurde. Es wäre sinnvoll in zukünftigen Studien zusätzlich die Wirkung der ASM auf den Schlaf zu untersuchen, damit die Veränderungen der Schlafarchitektur ohne den Einfluss durch die Medikamente gezeigt werden können.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Schlafarchitektur in verschiedenen Studien mit Epilepsiepatienten ist die Auswahl der Kontrollgruppe. Die wenigen vergangenen Studien verglichen Epilepsiepatienten mit gesunden Kontrollen (Krishnan et al. 2014; Maganti et al. 2005; Nunes et al. 2003; Wang et al. 2005; Ramachandraiah et al. 2012; Mekky et al. 2017) oder sie verglichen Epilepsiepatienten mit einer schlechten und guten Anfallskontrolle (Kaleyias et al. 2008; Zanzmera et al. 2012).

In der vorliegenden Studie bestand die Kontrollgruppe aus Patienten mit dissoziativen Anfällen.

Vorteile einer Kontrollgruppe mit dissoziativen Anfällen im Gegensatz zu Gesunden sind, dass Patienten mit dissoziativen Anfällen die gleichen beruflichen und sozialen Einschränkungen haben wie Epilepsiepatienten. Die klinischen Symptome (Anfälle) und

die mit den Anfällen einhergehenden Sorgen und Ängste sind vergleichbar. Anders als bei gesunden Kontrollen wurden darüber hinaus ein Teil der Patienten mit dissoziativen Anfällen zum Zeitpunkt des VEM unter dem zunächst bestehenden Verdacht auf epileptische Anfälle mit anfallssupprimierenden Medikamenten behandelt. Unterschiede zwischen Epilepsiepatienten und Kontrollen, die möglicherweise durch die Einnahme von anfallssupprimierenden Medikamenten verursacht werden, werden dadurch reduziert.

Zusammengefasst ermöglicht der Einsatz von Patienten mit dissoziativen Anfällen als Kontrollgruppe damit eine Aussage darüber, ob die epileptische Aktivität des Gehirns oder das Vorliegen von Anfallsereignissen an sich oder anfallssupprimierende Medikation eine größere Auswirkung auf die Schlafarchitektur der Patienten hat. Patienten mit dissoziativen Anfällen unterschieden sich bei den Anfallsgeschehen nur durch das Fehlen epileptischer Hirnaktivität bei vergleichbaren Sorgen und sozialen Konsequenzen und zumindest teilweiser anfallssupprimierender Medikation.

Ein Nachteil der Kontrollgruppe mit dissoziativen Patienten ist, dass der Schlaf durch verschiedene Umstände wie psychische Störungen beeinflusst werden kann. Dissoziative Anfälle werden nach der ICD-11 Klassifikation zu den psychischen Störungen geordnet. Unterschiede in polysomnographischen Parametern zwischen Epilepsiepatienten und Patienten mit dissoziativen Anfällen können daher auch durch Veränderungen in der Gruppe der Patienten mit dissoziativen Anfällen begründet sein.

Der sogenannte „First-Night-Effekt“ ist ein bekanntes Phänomen bei der Durchführung und Aufzeichnung von Polysomnographien. Während der ersten Nacht der Untersuchung ist die Schlafarchitektur durch verschiedenen Faktoren verändert. Man stellt eine reduzierte TST, eine niedrigere Schlaffeffizienz, einen reduzierten REM-Schlaf und eine erhöhte REM-Schlaf-Latenz während der ersten Nacht fest (Agnew et al. 1966; Herbst et al. 2010). Sowohl die fremde Umgebung in der Klinik, als auch das ungewohnte Tragen der Aufzeichnungsmaterialien spielen hierbei eine Rolle (Herbst et al. 2010). Da bei einigen Patienten in der vorliegenden Studie aufgrund den im Verlauf durchgeführten Schlafentzugs nur die erste PSG-Nacht in die Auswertung einbezogen wurde, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse durch den beschriebenen „First-Night-Effekt“ führen. Zusätzlich untersuchten die meisten Studien ihre Fragestellungen an kleinen Patientenkollektiven mit einer Teilnehmerzahl von unter 50 Patienten (Maganti et al. 2005; Nunes et al. 2003; Wang et al. 2005; Krishnan et al. 2014; Kaleyias et al. 2008;

Marzec et al. 2005; Mekky et al. 2017). Mit einer Studienpopulation von 54 Patienten und 79 PSGs gehört die vorliegende Studie zu den größten der bisher durchgeführten Schlafarchitekturstudien bei Epilepsiepatienten.

Zukünftige Studien sollten größere Patientenzahlen untersuchen, um den Einfluss von zufälligen Umständen und Schwankungen zu minimieren und den Einfluss der Medikation strukturiert zu erfassen.

5.3 Mögliche Ursachen für Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten und Konsequenzen

Schlaf beeinflusst das Auftreten epileptischer Anfälle und interiktaler epilepsietypischer Aktivität im EEG (Fountain et al. 1998; Lanigar und Bandyopadhyay 2017). Möglicherweise führen die epilepsietypischen Potentiale während des Schlafes zu Arousals und stören damit die Schlafarchitektur. Es gibt Untersuchungen, die ein gehäuftes Auftreten von Arousals im NREM Schlaf zeigen. Epilepsietypische Potentiale treten ebenfalls häufig im NREM Schlaf auf (Malow 2005; Parrino et al. 2001). In der vorliegenden Studie war die Anzahl an Arousals bei den Epilepsiepatienten signifikant niedriger als bei Patienten mit dissoziativen Anfällen. Dieses Ergebnis spricht gegen die Annahme, dass ETPs zu Arousals und damit zu schlechtem Schlaf führen. Auch die tendenziell niedrigere Wachzeit nach Schlafbeginn bei den Epilepsiepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe spricht gegen eine relevante Störung des Schlafs durch ETPs.

Wir konnten jedoch bei der Epilepsiegruppe einen niedrigeren N2-Anteil und eine geringere TIB, sowie höhere N3- und REM-Schlafanteile im Vergleich zu Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen zeigen. Darüber hinaus zeigten auch frühere Studien verringerte Anteil an N2 und eine niedrigere Schlafeffizienz bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Krishnan et al. 2014; Nunes et al. 2003; Zanzmera et al. 2012). Epilepsie beeinträchtigt die Schlafarchitektur und -qualität und kann damit zu abnormer Tagesmüdigkeit führen (Baumgartner et al. 2008; Hoppe 2008). Schlechter Schlaf und Tagesmüdigkeit können der Auslöser für weitere Erkrankungen wie Übergewicht oder Depressionen sein (Boylan et al. 2004). Schlaf ist ein wichtiger Bestandteil der Gedächtniskonsolidierung und kann bei Störungen zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung führen (Parisi et al. 2010). Vor allem in den NREM-Phasen findet der Übergang von Gelerntem oder Erlebtem in das Langzeitgedächtnis statt (Ji und Wilson 2007). Dabei spielen das N2-Stadium und die Schlafspindeln, die auch in diesem Schlafstadium auftreten, eine wichtige Rolle (Parisi et al. 2010). Zusätzlich finden im NREM Schlaf etwa 95 % der nächtlichen epileptischen Anfälle statt (Malow et al. 1999; Bazil 2017; Herman et al. 2001; Minecan et al. 2002). Patienten, die über einen langen Zeitraum an einer Epilepsie (vor allem Temporallappenepilepsie) leiden, sind von einer Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses betroffen (Tramoni-Negre et al. 2017).

Diese Erkenntnisse führt zu der starken Vermutung, dass eine Epilepsieerkrankung vor allem durch nächtliche Anfälle und die epilepsietypischen Potenziale und die Verringerung des N2-Schlafanteils eine Beeinträchtigung der Gedächtnisbildung zur Folge hat.

Andersherum beeinflusst der Schlaf die epileptischen Aktivitäten im Gehirn. Während der Non-REM-Schlafphase kommt es zu einer zunehmenden Synchronisierung neuronaler Aktivität, die zu einer verstärkten neuronalen Exzitabilität und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Anfalls in dieser Schlafphase führt. Einige Studien zeigten, dass die Mehrzahl der epileptischen Anfälle in der Non-REM-Schlafphase auftreten (Malow 2005).

Weiterhin gibt es Studien, die von einer protektiven Wirkung des REM-Schlafes auf epileptische Aktivitäten im Gehirn ausgehen (Herman et al. 2001; Bazil 2017; Kumar und Raju 2001). Das EEG-Muster des REM-Schlafes ist nicht synchronisiert und ähnelt damit dem Muster des Wachzustandes (Brandes et al. 2019). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesem EEG-Muster eine Synchronisation auftritt, die zu epilepsietypischen Potenzialen und dann zu einem Anfall führt, ist geringer als in der Non-REM-Phase (Bazil 2017).

Neben dieser anfallsprotektiven Wirkung der REM-Phase gibt es auch anfallssteigernde Faktoren. Dazu gehört der Schlafentzug, während dessen es zu einer deutlichen Steigerung der epilepsietypischen Potenziale im EEG und damit der Anfallswahrscheinlichkeit kommt (Fountain et al. 1998). Inwiefern die in dieser Studie beobachteten Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten mit einer erhöhten Anfallsneigung im NREM Schlaf oder mit der anfallssupprimierenden Wirkung der Medikation in Zusammenhang stehen, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

5.4 Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Studie untersucht Veränderungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten mittels PSG.

Die in dieser Studie verwendete Polysomnographie hat den Vorteil, dass die objektiven Schlafparameter detailliert erhoben werden, während in vielen früheren Studien der Schlaf lediglich subjektiv mittels Fragebögen untersucht wurde. Eine weitere Stärke dieser Studie ist die große Zahl an Patienten und Polysomnographie Nächten. Mit einer Größe von 54 Patienten und 79 PSG Nächten ist die Studie eine der größten Untersuchungen der Schlafarchitektur bei Epilepsiepatienten und aussagekräftiger als viele andere deutlich kleiner Studien. Anders als in vorherigen Studien haben die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls Anfälle und damit eine vergleichbare Klinik wie die Epilepsiepatienten. Neben den reinen Anfällen ähneln sich die Sorgen und Ängste, sowie die sozialen und beruflichen Konsequenzen wie Fahreignung, die sich aus den Anfällen ergeben. Somit unterscheiden sich die Gruppen daher vorwiegend in der epileptischen Genese der Anfälle.

Ein Nachteil der Studie ist ebenfalls die Kontrollgruppe. Bei Patienten mit dissoziativen Anfällen vermutlich vorliegende psychische Beschwerden können selbst zu Veränderungen der Schlafarchitektur führen. Ein Vergleich der Schlafdaten von Epilepsiepatienten mit und ohne anfallssupprimierende Therapie mit zwei unterschiedlichen Kontrollgruppen aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen und gesunden Probanden könnte noch aussagekräftigere Ergebnisse über die schlafverändernde Wirkung von Epilepsie bringen.

Anfallssupprimierende Medikamente haben ebenfalls einen Einfluss auf die Schlafqualität, gingen in der vorliegenden Studie aufgrund der Heterogenität zwischen den einzelnen Patienten nicht als Covariate in die Analyse ein. Aus ethischen Gründen ist bei Patienten mit aktiver Epilepsie eine Polysomnographie ohne anfallssupprimierende Medikamente nicht durchführbar.

Weitere Untersuchungen zum Schlaf von Epilepsiepatienten sollten in der Zukunft durchgeführt werden, um die Zusammenhänge noch besser zu verstehen. Daraus können möglicherweise Konsequenzen für die medikamentöse und psychosoziale Behandlung der Epilepsiepatienten gezogen werden. Um eine adäquatere und individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie anbieten zu können, sollten die Auswirkung von anfallssupprimierenden Medikamenten auf den Schlaf im Detail noch genauer untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Epilepsie ist mit über 70 Millionen Betroffenen eine der häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen weltweit. Eine der häufigsten Komorbiditäten der Epilepsie sind Schlafstörungen. Studien, die sowohl subjektive als auch objektive Schlafparameter untersuchten, zeigten bei den Epilepsiepatienten Veränderungen des Schlafes. Schlafparameter wie die Schlafeffizienz oder die verschiedenen Schlafphasen waren in früheren Studien verändert.

Bisher gab es nur wenige, kleine Studien zu dieser Thematik. Sie verglichen Epilepsiepatienten mit gesunden Kontrollen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten mit Kontrollpatienten zu vergleichen, die an dissoziativen nicht-epileptischen Anfällen leiden. Die daraus resultierenden Hypothesen für diese Studie lauteten: 1. Die Anteile der einzelnen Schlafstadien unterscheiden sich bei Epilepsiepatienten und der Kontrollgruppe signifikant und 2. Epilepsiepatienten zeigen eine schlechtere Schlafeffizienz als die Patienten der Kontrollgruppe.

Um die Fragestellungen zu beantworten, untersuchten wir in dieser Studie 54 Patienten mit insgesamt 79 PSGs. Mittels Video-EEG-Monitoring und Polysomnographie wurde der Schlaf der 42 Patienten mit epileptischen Anfällen und der 12 Patienten mit dissoziativen Anfällen analysiert. Dabei wurden die fünf Hauptparameter Schlafeffizienz, Anteil Schlafstadium 1 (N1), Anteil Schlafstadium 2 (N2), Anteil Schlafstadium 3 (N3) und Anteil Schlafstadium REM mittels Welsch-Test untersucht. Die Analyse der Nebenparameter Zeit im Bett (TIB), Gesamtschlafzeit (TST), Einschlaf Latenz, REM-Latenz, Wachzeit nach Einschlafen, Arousal-Index und Respiratory Disturbance Index (RDI) wurde explorativ vorgenommen.

Bei den Epilepsiepatienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Anteil des Schlafstadiums 2, 3, REM, in der TIB und im Arousal-Index. Das Schlafstadium 2 war hierbei in der Epilepsiegruppe signifikant geringer als bei den Kontrollen ($p = 0,014$), genau wie die TIB ($p = 0,027$) und Arousal-Index ($p = 0,049$). Der Anteil vom Schlafstadium 3 war bei den Epilepsiepatienten signifikant höher als bei den Kontrollprobanden ($p = 0,022$), so auch der des REM-Stadiums ($p = 0,013$). Für die übrigen Haupt- und Nebenparameter ergaben sich nicht-signifikante Unterschiede.

Die Erkenntnisse aus vorherigen Studien konnten in der vorliegenden Untersuchung teilweise bestätigt werden. Es ist eine ausgeprägte Heterogenität der Schlafveränderungen bei Epilepsiepatienten in den verschiedenen Studien zu beobachten. Jedoch kommen alle Ergebnisse zu dem Schluss, dass die Schlafarchitektur bei Epilepsie verändert ist.

Ein nächster Ansatzpunkt für weitere Studien könnte ein Vergleich der Schlafarchitektur von Epilepsiepatienten mit gesunden Kontrollen und Patienten mit dissoziativen Anfällen sein. Im Zuge dessen könnte die Frage beantwortet werden, ob die epileptische Aktivität oder die Anfälle an sich eine größere Auswirkung auf den Schlaf der Patienten haben.

7 Summary

With more than 70 million patients, epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases worldwide. One of the most common comorbidities of epilepsy are sleep disturbances. Studies that examined both subjective and objective sleep parameters showed changes in sleep in epilepsy patients. Sleep parameters such as sleep efficiency or the different sleep phases were altered in earlier studies.

So far, there have only been a few small studies on this topic. They compared epilepsy patients with healthy controls. The aim of the present study was to compare the sleep architecture of epilepsy patients with control patients suffering from dissociative non-epileptic seizures. The resulting hypotheses for this study were: 1. The proportions of the individual sleep stages differ significantly in epilepsy and control patients, and 2. Epilepsy patients show a poorer sleep efficiency than the patients in the control group. The study included 54 patients and a total of 79 PSGs. The sleep of 42 patients with epileptic seizures and 12 patients with dissociative seizures was analysed using video EEG monitoring and polysomnography. The five main parameters sleep efficiency, proportion of sleep stage 1 (N1), proportion of sleep stage 2 (N2), proportion of sleep stage 3 (N3) and proportion of sleep stage REM were examined using the Welch test. The analysis of the side-parameters time in bed (TIB), total sleep time (TST), sleep onset latency, REM latency, wake time after sleep onset, arousal index and respiratory disturbance index (RDI) was carried out exploratively.

In the epilepsy patients, there was a significant difference in the proportion of sleep stages 2, 3, REM, in the TIB and the arousal index. The sleep stage 2 was significantly lower in the epilepsy group than in the controls ($p = 0.014$), as were the TIB ($p = 0.027$) and arousal index ($p = 0.049$). The proportion of sleep stage 3 was significantly higher in the epilepsy patients than in the control subjects ($p = 0.022$), as well as the proportion of REM stage ($p = 0.013$).

There were non-significant differences for the other main and side-parameters. The findings from previous studies were partially confirmed in the present study.

A pronounced heterogeneity of the sleep changes in epilepsy patients can be observed in the different studies. However, all studies come to the conclusion that sleep architecture is altered in patients with epilepsy.

A next starting point for further studies could be a comparison of the sleep architecture of epilepsy patients with healthy controls and patients with dissociative seizures. This could answer the question whether the epileptic activity or the seizures themselves have a greater impact on patients' sleep.

8 Literaturverzeichnis

- Agnew, H. W.; Webb, W. B.; Williams, R. L. (1966): The first night effect: an EEG study of sleep. In: *Psychophysiology* 2 (3), S. 263–266. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x.
- Baldin, Elisa; Hauser, W. Allen; Buchhalter, Jeffrey R.; Hesdorffer, Dale C.; Ottman, Ruth (2014): Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. In: *Epilepsia* 55 (9), S. 1389–1398. DOI: 10.1111/epi.12720.
- Bancaud, Jean; Henriksen, Olaf; Rubio-Donnadieu, Francisco; Seino, Masakatsu; Dreifuss, Fritz E.; Chairman; Penry, J. Kiffin (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. In: *Epilepsia* 22 (4), S. 489–501. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
- Bathory, Eleanor; Tomopoulos, Suzy (2017): Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. In: *Current problems in pediatric and adolescent health care* 47 (2), S. 29–42. DOI: 10.1016/j.cppeds.2016.12.001.
- Baumgartner, C.; Gallmetzer, P.; Zeitlhofer, J. (2008): Schlafstörungen bei Epilepsie. In: *Klin Neurophysiol* 39 (04), S. 230–236. DOI: 10.1055/s-0028-1112121.
- Bazil, Carl W. (2002): Sleep and Epilepsy. In: *Semin Neurol* 22 (3), S. 321–328. DOI: 10.1055/s-2002-36651.
- Bazil, Carl W. (2017): Sleep and Epilepsy. In: *Seminars in neurology* 37 (4), S. 407–412. DOI: 10.1055/s-0037-1604352.
- Beattie, Julia F.; Koch, Sarah A.; Bolden, Lauren B.; Thompson, Matthew D. (2016): Neuropsychological consequences of sleep disturbance in children with epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 57 (Pt A), S. 118–123. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.037.
- Bell, Gail S.; Neligan, Aidan; Sander, Josemir W. (2014): An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. In: *Epilepsia* 55 (7), S. 958–962. DOI: 10.1111/epi.12605.

- Beniczky, Sándor; Aurlien, Harald; Brøgger, Jan C.; Hirsch, Lawrence J.; Schomer, Donald L.; Trinka, Eugen et al. (2017): Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE - Second version. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (11), S. 2334–2346. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.07.418.
- Berry, Richard B.; Quan, Stuart F.; Abreu AR, et al. (2020): *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6.* Darien.
- Bien, C. G.; Schulze-Bonhage, A.; Deckert, M.; Urbach, H.; Helmstaedter, C.; Grunwald, T. et al. (2000): Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. In: *Neurology* 55 (12), S. 1823–1828. DOI: 10.1212/wnl.55.12.1823.
- Bonakis, Anastasios; Koutroumanidis, Michalis (2009): Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsia* 50 (11), S. 2434–2445. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02110.x.
- Boselli, M.; Parrino, L.; Smerieri, A.; Terzano, M. G. (1998): Effect of age on EEG arousals in normal sleep. In: *Sleep* 21 (4), S. 351–357.
- Boulos, Mark I.; Jairam, Trevor; Kendzerska, Tetyana; Im, James; Mekhael, Anastasia; Murray, Brian J. (2019): Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 7 (6), S. 533–543. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30057-8.
- Boylan, L. S.; Flint, L. A.; Labovitz, D. L.; Jackson, S. C.; Starner, K.; Devinsky, O. (2004): Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. In: *Neurology* 62 (2), S. 258–261. DOI: 10.1212/01.wnl.0000103282.62353.85.
- Brandes, Ralf; Lang, Florian; Schmidt, Robert F. (Hg.) (2019): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie.* 32. Aufl. 2019. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1528877>.
- Brodie, M. J.; Barry, S. J. E.; Bamagous, G. A.; Norrie, J. D.; Kwan, P. (2012): Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. In: *Neurology* 78 (20), S. 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.

- Broussard, Josiane L.; van Cauter, Eve (2016): Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. In: *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 23 (5), S. 353–359. DOI: 10.1097/MED.0000000000000276.
- Bruni, Oliviero; Novelli, Luana; Luchetti, Anna; Zarowski, Marcin; Meloni, Marta; Cecili, Manuela et al. (2010): Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121 (5), S. 665–671. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.12.027.
- Bylesjö, I.; Forsgren, L.; Lithner, F.; Boman, K. (1996): Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. In: *Epilepsia* 37 (3), S. 230–235. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00018.x.
- Camfield, C. S.; Camfield, P. R.; Gordon, K.; Wirrell, E.; Dooley, J. M. (1996): Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. In: *Epilepsia* 37 (1), S. 19–23. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00506.x.
- Carskadon, M. A.; Dement, W. C.; Mitler, M. M.; Guilleminault, C.; Zarcone, V. P.; Spiegel, R. (1976): Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. In: *AJP* 133 (12), S. 1382–1388. DOI: 10.1176/ajp.133.12.1382.
- Carskadon, Mary A.; Brown, Edward D.; Dement, William C. (1982): Sleep fragmentation in the elderly: Relationship to daytime sleep tendency. In: *Neurobiology of Aging* 3 (4), S. 321–327. DOI: 10.1016/0197-4580(82)90020-3.
- Correll, Cynthia M. (2013): Antibodies in epilepsy. In: *Current neurology and neuroscience reports* 13 (5), S. 348. DOI: 10.1007/s11910-013-0348-1.
- Danker-Hopfe, Heidi; Schafer, Michael; Dorn, Hans; Anderer, Peter; Saletu, Bernd; Gruber, Georg et al. (2005): Percentile Reference Charts for Selected Sleep Parameters for 20- to 80-Year-Old Healthy Subjects from the SIESTA Database. Referenzkurven für ausgewählte Schlafparameter 20- bis 80-jähriger gesunder Personen aus der SIESTA-Datenbank. In: *Somnologie* 9 (1), S. 3–14. DOI: 10.1111/j.1439-054X.2004.00038.x.

- Deuschl, Günther; Ebner, Alois (2006): EEG. 1. Aufl. s.l.: Thieme. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131401014/1> (eingesehen am 27.05.2021).
- Díaz-Román, Amparo; Buela-Casal, Gualberto (2019): Shorter REM latency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Psychiatry Research* 278, S. 188–193. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.012.
- Drazkowski, Joseph F. (2003): Management of the social consequences of seizures. In: *Mayo Clinic proceedings* 78 (5), S. 641–649. DOI: 10.4065/78.5.641.
- Elger C. E.; Berkenfeld R. et al. (2017): S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter.
- Elliott, John O.; Lu, Bo; Shneker, Bassel; Charyton, Christine; Layne Moore, J. (2009): Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 14 (1), S. 125–129. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.013.
- Engelborghs, S.; D'Hooge, R.; Deyn, P. P. de (2000): Pathophysiology of epilepsy. In: *Acta neurologica Belgica* 100 (4), S. 201–213.
- Féré, Charles (1890): *Les épilepsies et les épileptiques*: Alcan.
- Fiest, Kirsten M.; Sauro, Khara M.; Wiebe, Samuel; Patten, Scott B.; Kwon, Churl-Su; Dykeman, Jonathan et al. (2017): Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. In: *Neurology* 88 (3), S. 296–303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- Fisher, Robert S.; Acevedo, Carlos; Arzimanoglou, Alexis; Bogacz, Alicia; Cross, J. Helen; Elger, Christian E. et al. (2014): ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia* 55 (4), S. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Fisher, Robert S.; Cross, J. Helen; D'Souza, Carol; French, Jacqueline A.; Haut, Sheryl R.; Higurashi, Norimichi et al. (2017): Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671.

- Fisher, Robert S.; Cross, J. Helen; French, Jacqueline A.; Higurashi, Norimichi; Hirsch, Edouard; Jansen, Floor E. et al. (2018): Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. In: *Z. Epileptol.* 31 (4), S. 272–281. DOI: 10.1007/s10309-018-0216-8.
- Forsgren, L.; Beghi, E.; Oun, A.; Sillanpää, M. (2005): The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. In: *European journal of neurology* 12 (4), S. 245–253. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- Forsgren, L.; Bucht, G.; Eriksson, S.; Bergmark, L. (1996): Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. In: *Epilepsia* 37 (3), S. 224–229. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00017.x.
- Fountain, Nathan B.; Kim, Jang Sung; Lee, Soo Ik (1998): Sleep Deprivation Activates Epileptiform Discharges Independent of the Activating Effects of Sleep. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* 15 (1), S. 69–75. DOI: 10.1097/00004691-199801000-00009.
- Frankel, B. L.; Coursey, R. D.; Buchbinder, R.; Snyder, F. (1976): Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. In: *Arch Gen Psychiatry* 33 (5), S. 615–623. DOI: 10.1001/archpsyc.1976.01770050067011.
- Fritzsche, Kurt; Baumann, Kathrin; Götz-Trabert, Katrin; Schulze-Bonhage, Andreas (2013): Dissociative seizures: a challenge for neurologists and psychotherapists. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (15), S. 263–268. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0263.
- Gaitatzis, A.; Trimble, M. R.; Sander, J. W. (2004): The psychiatric comorbidity of epilepsy. In: *Acta neurologica Scandinavica* 110 (4), S. 207–220. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x.
- Gaitatzis, Athanasios; Sisodiya, Sanjay M.; Sander, Josemir W. (2012): The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. In: *Epilepsia* 53 (8), S. 1282–1293. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x.
- Ganten, Detlev; Ruckpaul, Klaus (Hg.) (2000): *Monogen bedingte Erbkrankheiten* 1. ch. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg (Springer eBook Collection Life Science and Basic Disciplines).

- Gastaut, H.; Tassinari, C. A. (1966): Triggering mechanisms in epilepsy. The electroclinical point of view. In: *Epilepsia* 7 (2), S. 85–138. DOI: 10.1111/j.1528-1167.1966.tb06262.x.
- Gennaro, Luigi de; Ferrara, Michele; Spadini, Valentina; Curcio, Giuseppe; Cristiani, Riccardo; Bertini, Mario (2002): The cyclic alternating pattern decreases as a consequence of total sleep deprivation and correlates with EEG arousals. In: *Neuropsychobiology* 45 (2), S. 95–98. DOI: 10.1159/000048683.
- Gibbs, E. L.; Gibbs, F. A. (1947): Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. In: *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 26, S. 366–376.
- Gigli, G. L.; Calia, E.; Marciani, M. G.; Mazza, S.; Mennuni, G.; Diomedi, M. et al. (1992): Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsia* 33 (5), S. 799–804. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02184.x.
- Gowers, William Richard (1881): *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms & treatment.* In: London: Churchill 1845-1915.
- Hacke, Werner (2016): *Neurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Harden, Cynthia L. (2002): The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. In: *Neurology* 59 (6 Suppl 4), S48-55. DOI: 10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s48.
- Hauser, W. Allen; Beghi, Ettore (2008): First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. In: *Epilepsia* 49 Suppl 1, S. 8–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x.
- Heidbreder, Anna (2019): Wirkungen und Nebenwirkungen von antikonvulsiven Medikamenten auf den Schlaf. In: *Z. Epileptol.* 32 (1), S. 41–46. DOI: 10.1007/s10309-018-0231-9.
- Herbst, Ellen; Metzler, Thomas J.; Lenoci, Maryann; McCaslin, Shannon E.; Inslicht, Sabra; Marmar, Charles R.; Neylan, Thomas C. (2010): Adaptation effects to sleep studies in participants with and without chronic posttraumatic stress disorder. In: *Psychophysiology* 47 (6), S. 1127–1133. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2010.01030.x.

- Herman, S. T.; Walczak, T. S.; Bazil, C. W. (2001): Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. In: *Neurology* 56 (11), S. 1453–1459. DOI: 10.1212/wnl.56.11.1453.
- Hesdorffer, D. C.; Logroscino, G.; Benn, E. K. T.; Katri, N.; Cascino, G.; Hauser, W. A. (2011): Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. In: *Neurology* 76 (1), S. 23–27. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318204a36a.
- Hirshkowitz, Max; Whiton, Kaitlyn; Albert, Steven M.; Alessi, Cathy; Bruni, Oliviero; DonCarlos, Lydia et al. (2015): National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. In: *Sleep Health* 1 (4), S. 233–243. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.10.004.
- Hoppe, M. (2008): Schlaf, Epilepsie und EEG. In: *Klin Neurophysiol* 39 (04), S. 224–229. DOI: 10.1055/s-0028-1103307.
- Hornung, Orla P.; Danker-Hopfe, Heidi; Heuser, Isabella (2005): Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. In: *Experimental gerontology* 40 (4), S. 279–285. DOI: 10.1016/j.exger.2005.02.001.
- Iber, Conrad; Ancoli-Israel, Sonia; Chesson, A. L.; Quan, Stuart (2007): *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. In: Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- ILAE (1989): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes—Epilepsia. In: *Epilepsia* (30 (4)), S. 389–399.
- Ismayilova, Vefa; Demir, Ahmet Ugur; Tezer, F. Irsel (2015): Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence. In: *Epilepsy research* 115, S. 119–125. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.009.
- Jain, Sejal V.; Glauser, Tracy A. (2014): Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. In: *Epilepsia* 55 (1), S. 26–37. DOI: 10.1111/epi.12478.
- JANZ, D. (1962): The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. In: *Epilepsia* 3, S. 69–109. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1962.tb05235.x.

- Jenssen, Sigmund; Gracely, Edward; Mahmood, Tariq; Tracy, Joseph I.; Sperling, Michael R. (2006): Subjective somnolence relates mainly to depression among patients in a tertiary care epilepsy center. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 9 (4), S. 632–635. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.08.010.
- Ji, Daoyun; Wilson, Matthew A. (2007): Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. In: *Nature neuroscience* 10 (1), S. 100–107. DOI: 10.1038/nn1825.
- Kaleyias, Joseph; Cruz, Marcos; Goraya, Jatinder S.; Valencia, Ignacio; Khurana, Divya S.; Legido, Agustin; Kothare, Sanjeev V. (2008): Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. In: *Pediatric neurology* 39 (3), S. 170–176. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.002.
- Kanner, Andres M. (2003): Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. In: *Biological psychiatry* 54 (3), S. 388–398. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00469-4.
- Klem, G. H.; Lüders, H. O.; Jasper, H. H.; Elger, C. (1999): The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 52, S. 3–6.
- Krishnan, Pramod; Sinha, Sanjib; Taly, Arun B.; Ramachandraiah, Chaitra T.; Rao, Shivaji; Satishchandra, Parthasarathy (2012): Sleep disturbances in juvenile myoclonic epilepsy: a sleep questionnaire-based study. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 23 (3), S. 305–309. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.12.018.
- Krishnan, Pramod; Sinha, Sanjib; Taly, Arun B.; Ramachandraiah, Chaitra T.; Rao, Shivaji; Satishchandra, Parthasarathy (2014): Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsy research* 108 (3), S. 459–467. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.12.007.
- Krumholz, A.; Niedermeyer, E. (1983): Psychogenic seizures: a clinical study with follow-up data. In: *Neurology* 33 (4), S. 498–502. DOI: 10.1212/wnl.33.4.498.
- Kumar, P.; Raju, T. R. (2001): Seizure susceptibility decreases with enhancement of rapid eye movement sleep. In: *Brain research* 922 (2), S. 299–304. DOI: 10.1016/s0006-8993(01)03174-2.

- Langdon-Down, Mary; Russell Brain, W. (1929): Time of day in relation to Convulsions in epilepsy. In: *The Lancet* 213 (5516), S. 1029–1032. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)79288-9.
- Lanigar, Sean; Bandyopadhyay, Susanta (2017): Sleep and Epilepsy: A Complex Interplay. In: *Missouri Medicine* 114 (6), S. 453–457.
- Leis, A. A.; Ross, M. A.; Summers, A. K. (1992): Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls. In: *Neurology* 42 (1), S. 95–99. DOI: 10.1212/wnl.42.1.95.
- Lesser, R. P.; Lueders, H.; Dinner, D. S. (1983): Evidence for epilepsy is rare in patients with psychogenic seizures. In: *Neurology* 33 (4), S. 502–504. DOI: 10.1212/wnl.33.4.502.
- LEWIS, S. A. (1969): Subjective estimates of sleep: an EEG evaluation. In: *British Journal of Psychology* 60 (2), S. 203–208. DOI: 10.1111/j.2044-8295.1969.tb01193.x.
- Lupo, Clementina; Fernandes, Mariana; Spanetta, Matteo; Sarbu, Oana Elena; Carnovale, Carola; Di Gioia, Battista et al. (2023): The effect of lacosamide monotherapy on sleep architecture in patients with epilepsy: a preliminary evidence. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 130 (2), S. 87–95. DOI: 10.1007/s00702-022-02581-7.
- Maganti, Rama; Sheth, Raj D.; Hermann, Bruce P.; Weber, Steven; Gidal, Barry E.; Fine, Jason (2005): Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. In: *Epilepsia* 46 (1), S. 104–109. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.06804.x.
- Malmgren, Kristina; Thom, Maria (2012): Hippocampal sclerosis--origins and imaging. In: *Epilepsia* 53 Suppl 4, S. 19–33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x.
- Malow, B. A.; Bowes, R. J.; Lin, X. (1997): Predictors of sleepiness in epilepsy patients. In: *Sleep* 20 (12), S. 1105–1110. DOI: 10.1093/sleep/20.12.1105.
- Malow, B. A.; Selwa, L. M.; Ross, D.; Aldrich, M. S. (1999): Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. In: *Epilepsia* 40 (11), S. 1587–1592. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02044.x.
- Malow, Beth A. (2005): Sleep and epilepsy. In: *Neurologic clinics* 23 (4), S. 1127–1147. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.07.002.

- Marzec, Mary L.; Selwa, Linda M.; Malow, Beth A. (2005): Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. In: *Sleep medicine* 6 (3), S. 277–280. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.01.002.
- Maschio, Marta (2012): Brain tumor-related epilepsy. In: *Current neuropharmacology* 10 (2), S. 124–133. DOI: 10.2174/157015912800604470.
- McNamara, J. O. (1999): Emerging insights into the genesis of epilepsy. In: *Nature* 399 (6738 Suppl), A15-22. DOI: 10.1038/399a015.
- Meier-Ewert, Karlheinz (Hg.) (1995): *Anfälle im Schlaf. 17 Tabellen. Treysaer Fortbildungstage.* Stuttgart, Jena, New York: G. Fischer.
- Mekky, Jaidaa F.; Elbhrawy, Sonia M.; Boraey, Mohamed F.; Omar, Horeya M. (2017): Sleep architecture in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: *Sleep medicine* 38, S. 116–121. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.02.013.
- Méndez, M.; Radtke, R. A. (2001): Interactions between sleep and epilepsy. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 18 (2), S. 106–127. DOI: 10.1097/00004691-200103000-00003.
- Miano, Silvia; Bruni, Oliviero; Aricò, Debora; Elia, Maurizio; Ferri, Raffaele (2010): Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31 (5), S. 575–583. DOI: 10.1007/s10072-010-0291-8.
- Minecan, Daniela; Natarajan, Alamelu; Marzec, Mary; Malow, Beth (2002): Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. In: *Sleep* 25 (8), S. 899–904.
- Nayak, Chetan S.; Sinha, Sanjib; Nagappa, Madhu; Kandavel, Thennarasu; Taly, Arun B. (2016a): Effect of valproate on the sleep microstructure of juvenile myoclonic epilepsy patients - a cross-sectional CAP based study. In: *Sleep medicine* 17, S. 129–133. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.11.006.
- Nayak, Chetan S.; Sinha, Sanjib; Nagappa, Madhu; Thennarasu, Kandavel; Taly, Arun B. (2016b): Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. In: *Sleep medicine* 27-28, S. 80–85. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.017.

- Neubauer, Bernd A.; Hahn, Andreas (2014): *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ngugi, Anthony K.; Bottomley, Christian; Kleinschmidt, Immo; Sander, Josemir W.; Newton, Charles R. (2010): Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. In: *Epilepsia* 51 (5), S. 883–890. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- Ngugi, Anthony K.; Bottomley, Christian; Kleinschmidt, Immo; Wagner, Ryan G.; Kakooza-Mwesige, Angelina; Ae-Ngibise, Kenneth et al. (2013): Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. In: *The Lancet Neurology* 12 (3), S. 253–263. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70003-6.
- Nunes, Magda Lahorgue; Ferri, Raffaele; Arzimanoglou, Alexis; Curzi, Lilia; Appel, Carla C.; Da Costa Costa, Jaderson (2003): Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. In: *Journal of child neurology* 18 (11), S. 763–766. DOI: 10.1177/08830738030180110601.
- Olafsson, Elias; Ludvigsson, Petur; Hesdorffer, Dale; Kjartansson, Olafur; Hauser, W. Allen; Gudmundsson, Gunnar (2005): Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. In: *The Lancet Neurology* 4 (10), S. 627–634. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70172-1.
- Omichi, Chie; Kadotani, Hiroshi; Sumi, Yukiyo; Ubara, Ayaka; Nishikawa, Kohei; Matsuda, Arichika et al. (2022): Prolonged Sleep Latency and Reduced REM Latency Are Associated with Depressive Symptoms in a Japanese Working Population. In: *International journal of environmental research and public health* 19 (4). DOI: 10.3390/ijerph19042112.
- Owens, Judith (2014): Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. In: *Pediatrics* 134 (3), e921-32. DOI: 10.1542/peds.2014-1696.
- Palagini, Laura; Baglioni, Chiara; Ciapparelli, Antonio; Gemignani, Angelo; Riemann, Dieter (2013): REM sleep dysregulation in depression: state of the art. In: *Sleep Medicine Reviews* 17 (5), S. 377–390. DOI: 10.1016/j.smr.2012.11.001.

- Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2019): Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Parisi, Pasquale; Bruni, Oliviero; Pia Villa, Maria; Verrotti, Alberto; Miano, Silvia; Luchetti, Anna; Curatolo, Paolo (2010): The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. In: *Developmental medicine and child neurology* 52 (9), S. 805–810. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03662.x.
- Parrino, L.; Smerieri, A.; Terzano, M. G. (2001): Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. In: *Epilepsy research* 44 (1), S. 7–18. DOI: 10.1016/s0920-1211(00)00192-3.
- Parrino, Liborio; Ferri, Raffaele; Bruni, Oliviero; Terzano, Mario G. (2012): Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. In: *Sleep Medicine Reviews* 16 (1), S. 27–45. DOI: 10.1016/j.smr.2011.02.003.
- Patry, Frederick L. (1931): The relation of time of day, sleep, and other factors to the incidence of epileptic seizures. In: *AJP* 87 (5), S. 789–813. DOI: 10.1176/ajp.87.5.789.
- Petrides, Petro E. (1997): Die akute intermittierende Porphyrie. In: *Deutsches Arzteblatt international* (50), S. 35–40.
- Qanash, Sultan; Giannouli, Eleni; Younes, Magdy (2017): Assessment of intervention-related changes in non-rapid-eye-movement sleep depth: importance of sleep depth changes within stage 2. In: *Sleep medicine* 40, S. 84–93. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.09.022.
- Ramachandraiah, C. T.; Sinha, S.; Taly, A. B.; Rao, S.; Satishchandra, P. (2012): Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): a sleep questionnaire-, EEG-, and polysomnography (PSG)-based prospective case-control study. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 25 (3), S. 391–396. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.08.009.
- Ramantani, Georgia; Holthausen, Hans (2017): Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. In: *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 19 (2), S. 117–136. DOI: 10.1684/epd.2017.0916.

- Rasch, Björn; Born, Jan (2013): About sleep's role in memory. In: *Physiological reviews* 93 (2), S. 681–766. DOI: 10.1152/physrev.00032.2012.
- Scheffer, Ingrid E.; Berkovic, Samuel; Capovilla, Guisepppe; Connolly, Mary B.; French, Jacqueline; Guilhoto, Laura et al. (2018): ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. In: *Z. Epileptol.* 31 (4), S. 296–306. DOI: 10.1007/s10309-018-0218-6.
- Shen, Yeru; Zhang, Mengmeng; Wang, Yu; Wang, Lanlan; Xu, Xiangjun; Xiao, Gairong et al. (2017): Subjective sleep disturbance in Chinese adults with epilepsy: Associations with affective symptoms. In: *Epilepsy research* 135, S. 150–157. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.06.014.
- Shneker, Bassel F.; Fountain, Nathan B. (2003): Epilepsy. In: *Disease-a-Month* 49 (7), S. 426–478. DOI: 10.1016/S0011-5029(03)00065-8.
- Shoji, Shigeichi; Inaba, Masaaki; Yoda, Koichiro; Okazaki, Hisanori; Toyokawa, Mio; Norimine, Kyoko et al. (2021): REM sleep latency as an independent risk for cardiovascular events in hemodialysis patients. In: *Physiological Reports* 9 (9), e14837. DOI: 10.14814/phy2.14837.
- Stafstrom, Carl E.; Carmant, Lionel (2015): Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 5 (6). DOI: 10.1101/cshperspect.a022426.
- Strine, Tara W.; Kobau, Rosemarie; Chapman, Daniel P.; Thurman, David J.; Price, Patricia; Balluz, Lina S. (2005): Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. In: *Epilepsia* 46 (7), S. 1133–1139. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.01605.x.
- Terman, Samuel W.; Aubert, Carole E.; Hill, Chloe E.; Skvarce, Jeremy; Burke, James F.; Mintzer, Scott (2021): Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 117, S. 107878. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107878.
- Terzano, M. G.; Mancina, D.; Salati, M. R.; Costani, G.; Decembrino, A.; Parrino, L. (1985): The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. In: *Sleep* 8 (2), S. 137–145. DOI: 10.1093/sleep/8.2.137.

- Thijs, Roland D.; Surges, Rainer; O'Brien, Terence J.; Sander, Josemir W. (2019): Epilepsy in adults. In: *The Lancet* 393 (10172), S. 689–701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- Touchon, J.; Baldy-Moulinier, M.; Billiard, M.; Besset, A.; Cadilhac, J. (1991): Sleep organization and epilepsy. In: *Epilepsy research. Supplement 2*, S. 73–81.
- Tramoni-Negre, E.; Lambert, I.; Bartolomei, F.; Felician, O. (2017): Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. In: *Revue Neurologique* 173 (7-8), S. 490–497. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.011.
- Van Breemen, Melanie S. M.; Wilms, Erik B.; Vecht, Charles J. (2007): Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. In: *The Lancet Neurology* 6 (5), S. 421–430. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70103-5.
- Van Cauter, Eve; Spiegel, Karine; Tasali, Esra; Leproult, Rachel (2008): Metabolic consequences of sleep and sleep loss. In: *Sleep medicine* 9, S23-S28. DOI: 10.1016/S1389-9457(08)70013-3.
- Van der Helm, Els; Gujar, Ninad; Nishida, Masaki; Walker, Matthew P. (2011): Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. In: *PloS one* 6 (11), e27421. DOI: 10.1371/journal.pone.0027421.
- Vendrame, Martina; Yang, Betty; Jackson, Stephanie; Auerbach, Sanford H. (2013): Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine* 9 (2), S. 141–146. DOI: 10.5664/jcsm.2410.
- Vezzani, Annamaria; Fujinami, Robert S.; White, H. Steve; Preux, Pierre-Marie; Blümcke, Ingmar; Sander, Josemir W.; Löscher, Wolfgang (2016): Infections, inflammation and epilepsy. In: *Acta neuropathologica* 131 (2), S. 211–234. DOI: 10.1007/s00401-015-1481-5.
- Wang, W. W.; Xie, Q. H.; Wu, X. (2005): Structure of the spontaneous all night sleep in epileptics with polysomnography. In: *Clinical EEG and neuroscience* 36 (1), S. 36–41. DOI: 10.1177/155005940503600108.

- Wang, Yi-Qun; Li, Rui; Zhang, Meng-Qi; Zhang, Ze; Qu, Wei-Min; Huang, Zhi-Li (2015): The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. In: *Current neuropharmacology* 13 (4), S. 543–553. DOI: 10.2174/1570159X13666150310002540.
- Weerd, Al de; Haas, Sanne de; Otte, Andreas; Trenité, Dorothee Kasteleijn-Nolst; van Erp, Gerard; Cohen, Adam et al. (2004): Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. In: *Epilepsia* 45 (11), S. 1397–1404. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.46703.x.
- Wolf, P.; Inoue, Y.; Röder-Wanner, U. U.; Tsai, J. J. (1984): Psychiatric complications of absence therapy and their relation to alteration of sleep. In: *Epilepsia* 25 Suppl 1, S56-9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1984.tb05639.x.
- Yong Won Cho; Do Hyung Kim; Gholam K. Motamedi: The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: Compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy.
- Zack, Matthew; Luncheon, Cecily (2018): Adults with an epilepsy history, notably those 45-64 years old or at the lowest income levels, more often report heart disease than adults without an epilepsy history. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 86, S. 208–210. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.021.
- Zahnert, Th (2011): Schlafbezogene Atmungsstörungen. In: *Laryngo- rhino- otologie* 90 (11), S. 691–707. DOI: 10.1055/s-0031-1293532.
- Zanzmera, Paresh; Shukla, Garima; Gupta, Anupama; Singh, Hariom; Goyal, Vinay; Srivastava, Achal; Behari, Madhuri (2012): Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy - a clinical and polysomnography study. In: *Seizure* 21 (7), S. 487–490. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.04.005.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Baranovski, Bauer, Bette, Brehm, Bonaterra, Cetin, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Kincherf, Lill, Löffler, Mey, Milani, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Becker, Becker, Best, Burchert, Czubayko, Denkert, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Drefke, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Findl, Fritz, Franz, Froehlich, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Hofmann, Hoyer, Jansen, Jank, Jerrentrup, Josephs, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Kornek, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Metzelder, Moll, Morin, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pirker, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schötz, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Tackenberg, Timmermann, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Wiesmann, Wulf, Wündisch, Ziller, Zwiorek

9.2 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen Personen, die mich bei der Umsetzung und Durchführung dieser Studie unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Lars Timmermann für die Möglichkeit, meine Promotion in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Marburg durchführen zu können.

Des Weiteren bedanke ich mich besonders bei Frau Prof. Dr. Katja Menzler und Herrn Peter Mross für die viele Mühe und zeitintensive Arbeit, ohne die diese Studie nicht hätte umgesetzt werden können.

Ein großer Dank geht auch an meine Eltern, Claire, Johannes und Nils, die mich die ganzen Jahre während des Studiums unterstützt haben und immer für mich da waren.