

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Jürgen-Christian Krieg  
Klinik für Neurologie mit Poliklinik  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

---

# Der Einfluss von Hyperventilation und Schlaf auf die Sensitivität der Elektroenzephalographie in der Diagnostik fokaler Epilepsien

## **Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von

Karl Martin Klein  
aus Göttingen

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg am 30.01.2003.  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch  
Referent: Prof. Dr. F. Rosenow  
Korreferent: Prof. Dr. T. Penzel

*für meine Eltern und Annette*

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	EEG bei fokaler Epilepsie.....	1
1.2	Schlaf.....	2
1.2.1	Wirkungsweise .....	3
1.3	Hyperventilation.....	4
1.3.1	Durchführung .....	4
1.3.2	Wirkungsweise .....	5
1.3.3	Kontraindikationen und Abbruchkriterien .....	6
1.4	Chirurgische Therapie bei Temporallappenepilepsie.....	6
1.5	Computergestütztes Langzeit-Video-EEG-Monitoring .....	8
1.6	Studienziele .....	9
1.6.1	Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP .....	9
1.6.2	Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien .....	10
1.6.3	Aktivierung von IETP durch Hyperventilation.....	10
1.6.4	Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV .....	10
1.6.5	Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP .....	11
1.6.6	Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis .....	11
2	Patienten und Methoden .....	12
2.1	Patienten.....	12
2.1.1	Aufnahme in die Studie .....	12
2.1.1.1	Einschlusskriterien.....	12
2.1.1.2	Ausschlusskriterien.....	12
2.1.2	Aufklärung und Einverständniserklärung .....	12
2.2	Methoden.....	13
2.2.1	Datengewinnung.....	13
2.2.1.1	Anamnese .....	14
2.2.1.2	Wach-EEG, fünfminütige und dreiminütige Hyperventilation .....	14
2.2.1.3	Schlaf-EEG .....	15
2.2.2	Auswertung der Daten.....	15
2.2.3	Deskriptive Datenanalyse.....	16

---

2.2.4 Statistische Datenanalyse .....	17
2.2.4.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP .....	18
2.2.4.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien.....	18
2.2.4.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation .....	19
2.2.4.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV .....	19
2.2.4.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP.....	20
2.2.4.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis .....	20
3 Ergebnisse .....	22
3.1 Patienten .....	22
3.2 Daten .....	26
3.3 Datenanalyse .....	30
3.3.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP .....	32
3.3.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien .....	33
3.3.2.1 NREM-Schlaf .....	33
3.3.2.2 REM-Schlaf .....	34
3.3.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation .....	34
3.3.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV .....	35
3.3.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP .....	39
3.3.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis .....	39
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	40
4 Diskussion.....	41
4.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP.....	41
4.1.1 Vergleich mit der Literatur .....	41
4.1.2 Folgerungen.....	42
4.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien .....	43
4.2.1 NREM-Schlaf .....	43
4.2.1.1 Vergleich mit der Literatur .....	43
4.2.1.2 Folgerungen .....	45
4.2.2 REM-Schlaf.....	46

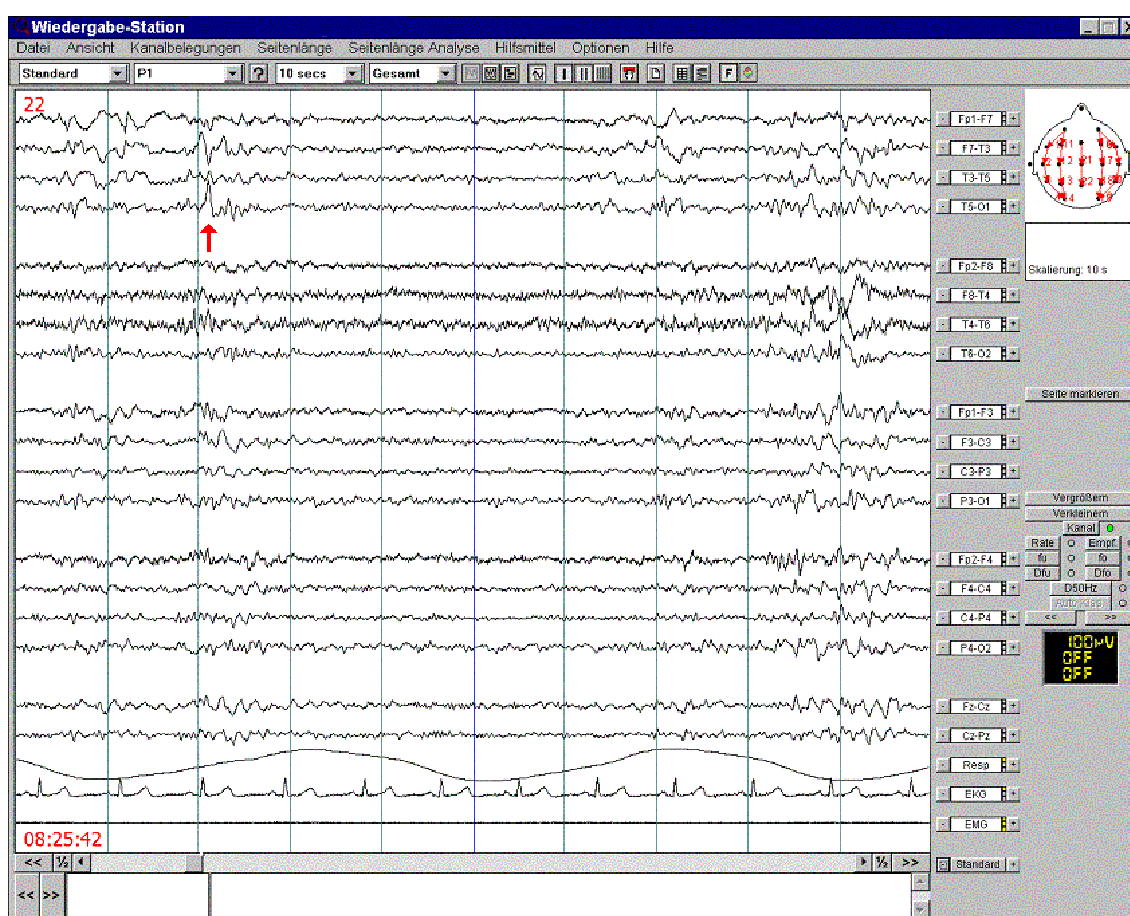
---

4.2.2.1 Vergleich mit der Literatur .....	46
4.2.2.2 Folgerungen .....	47
4.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation.....	48
4.3.1 Vergleich mit der Literatur .....	48
4.3.2 Folgerungen.....	50
4.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV .....	51
4.4.1 Vergleich mit der Literatur .....	51
4.4.2 Physiologische Erklärung der Abhängigkeit der Anfallsauslösung durch HV von der Lokalisation der epileptogenen Zone .....	54
4.4.3 Folgerungen.....	57
4.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP .....	58
4.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis .....	59
4.7 Methodik .....	60
5 Zusammenfassung .....	64
6 Literaturverzeichnis .....	66
7 Anhang.....	73
7.1 Verzeichnis der Abkürzungen.....	73
7.2 Verzeichnis der Abbildungen.....	74
7.3 Verzeichnis der Tabellen.....	75
7.4 Patienteninformation / Patienteneinverständniserklärung.....	76
7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	79
7.6 Danksagung.....	80

# 1 Einleitung

## 1.1 EEG bei fokaler Epilepsie

Entscheidende Informationen zur Diagnose einer fokalen Epilepsie liefert neben der Anfallssemiologie insbesondere das Elektroenzephalogramm (EEG). Hier lassen sich zwischen den Anfällen interiktale epilepsietypische Potentiale (IETP) nachweisen. Dabei handelt es sich um kurze Potentialschwankungen, die nach ihrer Dauer in Spikes und Sharp-Waves (siehe Abb. 1) eingeteilt werden [Lüders u. Noachtar 1994].



**Abb. 1:** Sharp-Wave regional links temporal, Maximum T3 (siehe Pfeil)

Nach Goodin und Aminoff besitzt das EEG in der Diagnostik von Epilepsien eine Spezifität von 96%. Das Auftreten von IETP bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Epilepsie sichert also mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose [Goodin u. Aminoff 1984]. Eine Ausnahme bilden Kinder mit benigner fokaler Epilepsie des Kindesalters. Hier haben nur 8,8% der Kinder mit den für die Erkrankung typischen Sharp-Waves tatsächlich Anfälle [Lüders et al. 1987].

Im Gegensatz zur relativ hohen Spezifität ist die Sensitivität des EEG insbesondere bei fokaler Epilepsie deutlich geringer. Um diese zu erhöhen, werden Aktivierungsmethoden eingesetzt, wie z.B. Schlaf oder Hyperventilation (HV). In einem nach dem ersten Anfall durchgeführten EEG mit HV wiesen etwa 30% der Patienten mit fokaler Epilepsie IETP auf. Bei Durchführung eines zweiten EEG nach Schlafentzug stieg die Anzahl der Patienten mit IETP auf etwa 40% [King et al. 1998].

Zusätzlich können anhand der Lage der maximal involvierten Elektroden durch die IETP Hinweise auf die Lokalisation des epileptogenen Kortex gewonnen werden. Als epileptogener Kortex wird der Kortexbereich bezeichnet, der für die Generierung von Anfällen notwendig ist [Rosenow u. Lüders 2001].

In neurologischen Kliniken und Praxen wird vorwiegend ein Routine-EEG mit einer Dauer von weniger als einer Stunde abgeleitet. Das Routine-EEG wird bei Patienten mit Verdacht auf fokale Epilepsie oft eingesetzt, um die Verdachtsdiagnose zu überprüfen. Eine möglichst hohe Sensitivität ist daher wünschenswert.

Deutlich seltener wird vor epilepsiechirurgischen Eingriffen zur genauen Operationsplanung das Video-EEG-Monitoring eingesetzt. Vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff ist es notwendig, den epileptogenen Kortex genau zu lokalisieren und die interiktalen Befunde zusätzlich durch iktale Befunde zu überprüfen. Daher wird über mehrere Tage kontinuierlich ein EEG abgeleitet und gleichzeitig das Verhalten des Patienten auf Video aufgezeichnet. So können EEG-Veränderungen und das entsprechende Verhalten des Patienten gegenübergestellt werden. Vereinzelt wird das Video-EEG-Monitoring auch dann eingesetzt, wenn das Routine-EEG keine weiterführenden diagnostischen Hinweise erbringt.

## ***1.2 Schlaf***

Bereits Hippokrates und Aristoteles erwähnten das Auftreten epileptischer Anfälle während des Schlafes [Rosenow u. Hamer 2000]. Ein Einfluss des Schlaf-Wach-Rhythmus auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurde 1885 von Gowers beschrieben. Er stellte bei einem Teil seiner Patienten ein bevorzugtes Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Schlaf fest [Gowers 1885]. Janz beschrieb 1962 einen Zusammenhang des Schlaf-Wach-



---

Rhythmus mit dem Auftreten von Anfällen bei Patienten mit Grand-Mal-Epilepsien [Janz 1962].

Nach Einführung des EEG und des Video-EEG-Monitorings wurde rasch deutlich, dass auch bei fokaler Epilepsie ein Einfluss des Schlafes auf die Häufigkeit von Anfällen und IETP besteht. Bei fokaler Epilepsie wird die stärkste Aktivierung von IETP überwiegend im tiefen NREM-Schlaf (Schlafstadien III und IV) beschrieben. Der leichte NREM-Schlaf (Schlafstadien I und II) wird vorwiegend als geringer aktivierend eingeordnet, wobei die Stärke der Aktivierung von IETP durch Leichtschlaf immer noch deutlich über der des Wach-EEG liegt [Lieb et al. 1980, Rossi et al. 1984, Sammaritano et al. 1991].

Zur Wirksamkeit des REM-Schlafes finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Überwiegend wird jedoch beschrieben, dass er bezüglich seiner aktivierenden Wirkung auf IETP dem Wach-EEG ähnlicher ist als die anderen Schlafstadien [Billiard et al. 1987, Lieb et al. 1980, Montplaisir et al. 1982, Montplaisir et al. 1987, Rossi et al. 1984, Sammaritano et al. 1991].

### **1.2.1 Wirkungsweise**

Im NREM-Schlaf kommt es zu einer Aktivitätsabnahme in der *Formatio reticularis* [Steriade et al. 1980]. Dies führt über retikulothalamische und thalamokortikale Projektionen letztendlich zu einer Senkung des kortikalen Aktivitätsniveaus [Patel u. Mulsby 1987].

Speckmann und Caspers stellten fest, dass es bei sinkendem Aktivitätsniveau des Kortex einerseits durch verminderte Besetzung von Rezeptoren zu einer Zunahme der Rekrutierbarkeit von Neuronen kommt und andererseits die Bahnung von Erregungen bei sinkendem Aktivitätsniveau abnimmt. Hieraus folgerten sie, dass der NREM-Schlaf lokale Entladungen im EEG fördert und gleichzeitig deren Generalisation hemmt [Speckmann u. Caspers 1973]. Dies erklärt, warum im NREM-Schlaf, in dem das kortikale Aktivitätsniveau abgesenkt ist, verstärkt IETP auftreten.

## ***1.3 Hyperventilation***

Die anfallsauslösende Wirkung der HV wurde von Förster [Förster 1924] und Rosset [Rosset 1924] bereits vor Einführung des EEG durch Berger [Berger 1929] beschrieben.

Durch die HV können interiktale epilepsietypische Veränderungen und Anfälle, sowie nicht epilepsietypische Veränderungen, wie z.B. regionale Verlangsamungen, hervorgerufen werden [Rosenow u. Hamer 2000].

Die höchste Sensitivität bezüglich des Nachweises epilepsietypischer Potentiale hat die HV bei idiopathischen generalisierten Epilepsien, besonders bei Absencen. Bei Kindern mit Absence-Epilepsie treten unter HV in 60 bis 70 Prozent Absencen begleitet von 3-Hz-Spike-Wave-Komplexen auf [Dalby 1969].

Weniger häufig lassen sich epilepsietypische Veränderungen bei Patienten mit fokaler Epilepsie hervorrufen. Miley und Forster konnten bei elf (4,4%) von 255 Patienten mit fokaler Epilepsie und komplex-fokalen Anfällen durch HV einen Anfall auslösen. Bei weiteren 17 Patienten (6,6%) wurden durch die HV IETP hervorgerufen [Miley u. Forster 1977].

### **1.3.1 Durchführung**

Wegen der wenigen Kontraindikationen (s.u.) wird die HV bei nahezu jedem Routine-EEG für die Dauer von drei bis fünf Minuten durch tiefe Inspiration mit einer Frequenz von 15-20/min durchgeführt [Rosenow u. Hamer 2000]. Höller und Reimer empfahlen routinemäßig lediglich drei Minuten Dauer, da sie keinen entscheidenden diagnostischen Vorteil der vierten und fünften Hyperventilationsminute feststellen konnten. Ihr Patientenkollektiv umfasste jedoch unselektioniert alle Patienten, bei denen eine fünfminütige HV durchgeführt worden war, und damit auch Patienten mit anderer Diagnose als Epilepsie [Höller u. Reimer 1979]. Inzwischen werden bei Patienten mit fokaler Epilepsie mindestens fünf Minuten empfohlen [Daly 1990, Drury 1996, Drury 2000, Miley u. Forster 1977].

Nach Ende der HV sollte das EEG noch weiter abgeleitet werden [Achenbach-Ng et al. 1994, Rosenow u. Hamer 2000, Takahashi 1999, Zschocke 1995]. Allerdings variieren die Angaben über die Zeitspanne in der Literatur von mindestens einer weiteren Minute

---

[Takahashi 1999] über zwei Minuten [Zschocke 1995] bis zu sechs Minuten [Achenbach-Ng et al. 1994].

### 1.3.2 Wirkungsweise

Die HV führt zu einer Senkung des  $P_aCO_2$ . Im Rahmen einer dreiminütigen HV fällt der  $P_aCO_2$  um durchschnittlich 18 mm Hg [Achenbach-Ng et al. 1994]. Bei jüngeren Patienten, deutlicherem  $P_aCO_2$ -Abfall und niedrigerem Blutglukosegehalt ist die Reaktion auf die HV ausgeprägter [Rosenow u. Hamer 2000, Takahashi 1999]. Die Blutoxygenierung spielt dagegen nur eine geringe Rolle [Van der Worp et al. 1991, Wirrell et al. 1996].

Schon 1954 berichteten Dell und Bonvallet, dass die HV in einem von Afferenzen isolierten Kortexbereich nicht zu einer HV-Reaktion führt [Dell u. Bonvallet 1954]. Als Wirkungsmechanismus der HV gaben sie eine Aktivitätsminderung im aufsteigenden retikulären aktivierenden System an [Bonvallet u. Dell 1956]. Sherwin zeigte später, dass die HV nicht direkt auf den Kortex wirkt, sondern auf subkortikale Strukturen, die über unspezifische thalamokortikale Projektionen die kortikale Exzitabilität modifizieren [Sherwin 1965, Sherwin 1967].

Patel und Maulsby beschrieben eine mögliche Analogie zwischen HV und Schlaf, da es durch den  $P_aCO_2$ -Abfall ähnlich wie im Schlaf zu einer Aktivitätsminderung in der Formatio reticularis kommt. Über eine Abnahme der exzitatorischen Projektion zum Thalamus kommt es dann letztendlich zu einer Verringerung der kortikalen Aktivität [Patel u. Maulsby 1987].

### 1.3.3 Kontraindikationen und Abbruchkriterien

Für die HV gelten folgende Kontraindikationen und Abbruchkriterien [Rosenow u. Hamer 2000]:

#### **absolute Kontraindikationen:**

- Schwere Herz- oder Lungenkrankheiten [Drury 2000, Takahashi 1999, Zschocke 1995]
- Subarachnoidalblutung oder intrazerebrale Blutung [Drury 2000, Takahashi 1999, Zschocke 1995]
- Hirndrucksteigerung durch Ödem oder Raumforderung [Zschocke 1995]
- Sichelzellanämie (auch heterozygot) [Drury 2000, Takahashi 1999]

#### **relative Kontraindikationen:**

- Schwangerschaft [Zschocke 1995]
- generalisierter tonisch-klonischer Anfall unter HV in der Anamnese

#### **Indikationen zum Abbruch einer HV:**

- Auftreten oder Zunahme von Herzrhythmusstörungen [Zschocke 1995]
- Unwohlsein
- Dyspnoe

## ***1.4 Chirurgische Therapie bei Temporallappenepilepsie***

Chirurgische Eingriffe zur Therapie von fokaler Epilepsie wurden bereits im 19. Jahrhundert angewandt. Schon 1879 resezierte MacEwen bei einem Patienten ein Meningeom, nachdem er es anhand der Anfallssymptomatik im Frontallappen lokalisiert hatte. Der Patient überlebte die Operation und war danach anfallsfrei [Macewen 1879]. Godlee resezierte 1884 bei einem Patienten einen Tumor, der vorher von Bennet und Jackson anhand der Klinik in diesem Kortextbereich vermutet worden war [Bennett u. Godlee 1884].

Heute gilt die chirurgische Therapie bei fokaler Epilepsie unter Berücksichtigung der Schwere der behandelten Fälle als sehr erfolgreiche Therapie [Rosenow u. Lüders 2001]. In einer randomisierten Studie zur Effektivität der chirurgischen Therapie bei Temporallappenepilepsie (TLE) waren 58% der Patienten in der chirurgischen Gruppe

---

ein Jahr postoperativ frei von bewusstseinstrübenden Anfällen. Nach Ausschluss der Patienten in der chirurgischen Gruppe, bei denen die Indikation zur Operation nicht gestellt wurde, waren es sogar 64%. In der medikamentös behandelten Gruppe hingegen war das Fehlen von bewusstseinstrübenden Anfällen nach einem Jahr mit 8% der Patienten signifikant geringer [Wiebe et al. 2001].

Grundsätzlich wird bei der Operation eine komplette Resektion oder Isolierung des epileptogenen Kortex unter Schonung funktionell wichtiger Kortexareale angestrebt [Palmini et al. 2001]. Dabei hat insbesondere die einseitige mesiale TLE aufgrund einer Hippokampussklerose (HS), die durch eine epileptogene Zone im dreischichtigen Allokortex gekennzeichnet ist, eine sehr gute Chance auf postoperative Anfallsfreiheit. Wenn die Gedächtnisfunktionen auf der kontralateralen Seite intakt sind, ist nach Palmini et al. postoperativ in den ersten zwei Jahren eine Anfallsfreiheit von 80% bis 90% zu erwarten. Normalerweise wird die epileptogene Zone durch Resektion der Amygdala, des Gyrus parahippocampalis und unterschiedlicher Anteile des Hippokampus entfernt, wobei in der präoperativen Diagnostik bei Übereinstimmung der Befunde von Magnetresonanztomografie (MRT) und EEG fast immer auf intrakranielle Elektroden verzichtet werden kann [Palmini et al. 2001].

Zeigt das EEG jedoch Befunde, die nicht mit einer HS vereinbar sind, muss eine epileptogene Zone im sechsschichtigen Neokortex ausgeschlossen werden. Denn bei alleinigem oder zusätzlichem Vorliegen einer epileptogenen Zone im Neokortex ist das erwähnte operative Verfahren nicht indiziert, da es nicht zur Resektion der im Neokortex lokalisierten epileptogenen Zone führt und deshalb keine postoperative Anfallsfreiheit erwartet werden kann. Das operative Verfahren muss dann so angepasst werden, dass alle epileptogenen Zonen entfernt werden. Falls dies nicht möglich ist, muss auf eine Operation verzichtet werden. Demnach sind Hinweise auf eine neokortikale epileptogene Zone im EEG bei ursprünglichem Verdacht auf rein mesiale TLE bei HS also sehr genau zu überprüfen, da sie entscheidend für Planung und Ergebnis einer Operation sind. Ob ein durch HV ausgelöster Anfall ein solcher Hinweis auf eine neokortikale epileptogene Zone ist, wurde in der vorliegenden Studie geprüft.

## ***1.5 Computergestütztes Langzeit-Video-EEG-Monitoring***

Die Entwicklung von leistungsstarken Computern ermöglichte ihren Einsatz auch in der Aufzeichnung und Darstellung von Langzeit-EEG. An der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg wird das Vanguard®-System eingesetzt, das an der Cleveland Clinic Foundation entwickelt wurde [Burgess u. Jacobs 2001]. Ein Computer übernimmt dabei die Aufzeichnung der referentiellen EEG-Ableitungen und steuert zwei Videorekorder, die im Wechsel das Verhalten des Patienten aufnehmen, wie in Abb. 2 dargestellt. Bei Dunkelheit erfolgt eine Umschaltung auf Infrarot-Kameras.

Die aufgezeichneten EEG-Daten können später an einer Arbeitsstation in die erwünschten Ableitungen umgerechnet und dargestellt werden. Eine dauerhafte Speicherung der Daten ist auf magnetooptischen Disketten möglich.



***Abb. 2:*** Das computergestützte Video-EEG-Monitoring-System Vanguard® im Einsatz

---

## ***1.6 Studienziele***

Die Wirkung der einzelnen Schlafstadien auf IETP bei Patienten mit fokaler Epilepsie war bereits Gegenstand vieler Studien. Auch die Wirkung der HV auf IETP wurde bereits mehrfach untersucht, wenn auch weniger häufig. Bezüglich des Vergleiches zwischen den einzelnen Schlafstadien und der HV gab es jedoch bisher keine Studie. Hier setzte die vorliegende Studie an.

### **Folgende Fragen sollten durch die Studie beantwortet werden:**

- 1) Ist zur Aktivierung von IETP bei fokaler Epilepsie fünfminütige HV oder Schlafstadium II besser geeignet? (Konfirmatorische Analyse)
- 2) Wie ausgeprägt ist die Aktivierung von IETP in den einzelnen Schlafstadien bei fokaler Epilepsie?
- 3) Wie ausgeprägt ist die Aktivierung von IETP durch HV bei fokaler Epilepsie? Ergibt sich ein Unterschied zwischen fünfminütiger und dreiminütiger HV bezüglich der Aktivierung von IETP bei fokaler Epilepsie?
- 4) Ist das Auftreten von Anfällen unter HV bei fokaler Epilepsie ein diagnostischer Hinweis auf eine neokortikale Verursachung oder Mitverursachung der Epilepsie?
- 5) Unterscheiden sich die Ergebnisse zweier das EEG hinsichtlich IETP auswertender Ärzte?
- 6) Beeinflussen Anfälle in den letzten 24 Stunden vor den Aktivierungsmethoden das Ergebnis?

### **1.6.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP**

Da in der Literatur empfohlen wird, die HV bei fokaler Epilepsie über fünf Minuten durchzuführen [Daly 1990, Drury 1996, Drury 2000, Miley u. Forster 1977] und Schlafstadium II den höchsten Anteil an Gesamtschlaf hat [Shouse et al. 1997] und auch während der Ableitung eines Routine-EEG auftreten kann, wurde der Vergleich der Anzahl an IETP bei fünfminütiger HV und Schlafstadium II als Hauptziel der Studie festgelegt.

---

Dieser Vergleich wurde konfirmatorisch durchgeführt, d.h. es sollte eine statistisch abgesicherte, signifikante Aussage getroffen werden.

### **1.6.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien**

Im Routine-EEG treten die einzelnen Schlafstadien mit unterschiedlich hoher Wahrscheinlichkeit auf. Um abschätzen zu können, ob Schlafstadien, die im Routine-EEG seltener auftreten, eine bessere oder schlechtere Aktivierung von IETP aufweisen, wurden die einzelnen Schlafstadien bezüglich ihrer Wirkung auf IETP untersucht. Es wurden jeweils die ersten sechs Minuten der einzelnen Schlafstadien berücksichtigt. Die Schlafstadien III und IV wurden dabei wie üblich als „Delta-Schlaf“ zusammengefasst.

### **1.6.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation**

In der Literatur wird bei fokaler Epilepsie die Verlängerung der routinemäßig dreiminütigen HV auf fünf Minuten empfohlen [Daly 1990, Drury 1996, Drury 2000, Miley u. Forster 1977]. Daher wurde überprüft, ob sich ein Unterschied in der Aktivierung von IETP zwischen dreiminütiger und fünfminütiger HV ergibt und wie ausgeprägt die Aktivierung von IETP durch HV ist.

### **1.6.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV**

Da alle Anfälle, die in der vorliegenden Studie unter HV auftraten, auf eine neokortikale Pathologie zurückzuführen waren, entstand der Eindruck, dass Anfälle gehäuft bei alleinigem oder zusätzlichem Vorliegen einer neokortikalen Pathologie auftreten. Daher wurde der Zusammenhang zwischen der Auslösung von Anfällen durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ retrospektiv an allen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie überprüft, bei denen die Durchführung einer HV dokumentiert worden war.



### **1.6.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP**

Zur Erhöhung der Validität wurden die EEG-Ausschnitte unabhängig von zwei Ärzten hinsichtlich der Anzahl an IETP ausgewertet. Es wurde überprüft, inwieweit sich die beiden Auswertungen in Bezug auf Anzahl und Verhältnis der IETP unterschieden.

### **1.6.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis**

Es wurde überprüft, ob in den letzten 24 Stunden vor einer Aktivierungsmethode aufgetretene Anfälle das Studienergebnis beeinflusst haben.

## **2 Patienten und Methoden**

Die Studie wurde prospektiv von Oktober 1999 bis April 2001 an 20 Patienten beiderlei Geschlechts im Rahmen des Video-EEG-Monitorings der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Die Patienten litten an fokaler Epilepsie, die in der Mehrzahl medikamentös nicht oder nur mit geringem Erfolg behandelbar war.

Im Rahmen der Studienplanung erfolgte eine Beratung durch das Institut für Biomathematik der Philipps-Universität Marburg. Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt, das Bestandteil des Ethikantrags war. Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg.

### ***2.1 Patienten***

#### **2.1.1 Aufnahme in die Studie**

##### ***2.1.1.1 Einschlusskriterien***

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Verdacht auf fokale Epilepsie
- mindestens zwei Nächte in der Epilepsie-Monitoring-Unit der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg untersucht
- über die Studie aufgeklärt und Einverständnis erteilt

##### ***2.1.1.2 Ausschlusskriterien***

- Kontraindikationen für HV (siehe Kapitel 1.3.3)
- Fehlendes Einverständnis

#### **2.1.2 Aufklärung und Einverständniserklärung**

Vor Durchführung der HV wurden die Patienten eingehend über den Sinn und die Durchführung der Studie aufgeklärt. Über die Speicherung personenbezogener Daten wurden sie gemäß dem Hessischen Datenschutzgesetz unterrichtet. Nach der Aufklä-

rung und der freiwilligen schriftlichen Einverständniserklärung (siehe 7.4) erfolgte die Aufnahme in die Studie. Die personenbezogenen Daten der Patienten wurden anonymisiert aufgenommen und sind nur anhand einer Schlüsselliste den Patienten zuzuordnen. Diese wird getrennt von den personenbezogenen Daten in der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg aufbewahrt.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Datengewinnung**

Es war nicht notwendig, mehrere Gruppen zu bilden, da bei allen Patienten sowohl die HV als auch der Schlaf untersucht wurden.

Bei einem Teil der Patienten wurde jedoch im Rahmen des Monitorings eine langsame, unterschiedlich starke Reduktion der antiepileptischen Medikation durchgeführt. Vor Entlassung erfolgte dann wieder eine entsprechende Aufdosierung.

Man geht heute davon aus, dass die Reduktion der Medikation keinen unmittelbaren Einfluss auf die Häufigkeit von IETP hat, sondern nur die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Anfällen erhöht. Infolge dieser Anfälle kommt es dann allerdings zu einem gehäuften Auftreten von IETP [de Curtis u. Avanzini 2001, Gotman 1991, Gotman u. Koffler 1989, Gotman u. Marciani 1985, So u. Fisch 1997, So 1992]. Durch das Protokollieren von Anfällen bei den Patienten wurde der entscheidende Einflussfaktor auf IETP aufgezeichnet, um später eine eventuelle Beeinflussung des Studienergebnisses erkennen zu können. Die Reduktion der Medikation wurde auf diese Weise berücksichtigt und musste nicht mehr getrennt betrachtet werden.

Eine bei allen Patienten gleiche Reihenfolge von zunächst HV und dann Schlaf hätte dazu geführt, dass die auf die HV folgende Untersuchung häufiger bei geringerer anti-epileptischer Medikation stattgefunden hätte. Dadurch wäre es eventuell zu einem gehäuften Auftreten von Anfällen vor der später stattfindenden Untersuchung gekommen. Um dies zu verhindern, wurde keine feste Reihenfolge gewählt, sondern bei der Hälfte der Patienten der Schlaf in der Nacht vor der HV ausgewertet. Bei der anderen Hälfte wurde die zweite auf die HV folgende Nacht ausgewertet.

In der ersten Nacht im Schlaflabor treten häufig Störungen des Schlafes wegen mangelnder Gewöhnung an die fremde Umgebung und die EEG-Elektroden auf [Toussaint et al. 1995, Toussaint et al. 1997]. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Studie grundsätzlich die erste Nacht des Monitorings von der Auswertung ausgeschlossen.

Das EEG wurde nach dem internationalen 10-20-System abgeleitet [Lüders u. Noachtar 1994], wobei zusätzlich mindestens eine Kinnelektrode zur Darstellung des Muskeltonus verwendet wurde. Um die Unterscheidung zwischen mesialer und neokortikaler TLE zu erleichtern, wurden im Rahmen des prächirurgischen Video-EEG-Monitorings teilweise Sphenoidalelektroden eingesetzt. In einigen Fällen wurden diese erst gelegt, nachdem bereits ein Teil der Aktivierungsmethoden im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht worden war. Um gleiche Bedingungen für alle Aktivierungsmethoden herzustellen, wurden Sphenoidalelektroden im Rahmen der vorliegenden Studie daher nur berücksichtigt, wenn sie bei allen Aktivierungsmethoden vorhanden waren.

### ***2.2.1.1 Anamnese***

Von allen Patienten wurde eine eingehende Anamnese der Anfallssemiologie und der bisherigen Entwicklung der Epilepsie aufgenommen. Außerdem wurden die Zeitpunkte der letzten epileptischen Anfälle und die Medikation während des stationären Aufenthalts erhoben.

Die Beschreibung der Anfälle erfolgte anhand der semiologischen Klassifikation epileptischer Anfälle [Lüders et al. 1998, Noachtar et al. 1998]. Die Diagnose wurde dem Abschlussbericht des Video-EEG-Monitorings entnommen. Bei späteren Erkenntnissen, die sich z.B. postoperativ ergeben hatten, wurde die Diagnose gemäß dem aktuellen Arztbrief oder dem Bericht der Epilepsie-Ambulanz ergänzt bzw. korrigiert.

### ***2.2.1.2 Wach-EEG, fünfminütige und dreiminütige Hyperventilation***

Die Untersuchungen wurden zwischen 16.30 und 18.00 Uhr durchgeführt. Die Patienten wurden zunächst angewiesen, bei der HV mit einer Frequenz von drei tiefen Atemzügen pro zehn Sekunden zu atmen. Die Atemfrequenz und -tiefe wurden während der HV kontinuierlich anhand der Atemexkursionen des Brustkorbs im Zeitverlauf beurteilt und so korrigiert, dass die Anforderungen eingehalten wurden.

Begonnen wurde mit einer sechsminütigen Wachphase, in der die Patienten entspannt, mit geschlossenen Augen und ruhig atmend im Bett lagen. Danach wurde eine ca. fünfminütige Pause eingelegt. Daraufhin hyperventilieren die Patienten mit geschlossenen Augen fünf Minuten lang, die darauf folgenden fünf Minuten lagen die Patienten mit geschlossenen Augen, entspannt und ruhig atmend im Bett. Nach einer weiteren ca. fünfminütigen Pause hyperventilieren die Patienten drei Minuten lang, die darauf folgenden fünf Minuten lagen die Patienten wiederum mit geschlossenen Augen, entspannt und ruhig atmend im Bett.

Gespeichert wurden jeweils sechs Minuten des EEG während der Wachphase (im Folgenden als Wach-EEG bezeichnet), ab Beginn der fünfminütigen HV und ab Beginn der dreiminütigen HV. Falls in einem dieser Abschnitte ein Anfall auftrat, wurde der Abschnitt nicht in die Auswertung einbezogen, um eine Beeinflussung des Ergebnisses durch iktale EEG-Veränderungen zu verhindern.

### **2.2.1.3 Schlaf-EEG**

Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte im EEG zwischen 20.00 Uhr und 08.00 Uhr. Das EEG wurde in Abschnitte von 30 Sekunden unterteilt, die jeweils bezüglich des Schlafstadiums ausgewertet wurden. Dabei wurden die Definitionen der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales zugrunde gelegt [Rechtschaffen u. Kales 1968]. Die Schlafstadien III und IV wurden wie üblich als „Delta-Schlaf“ zusammengefasst. Abschnitte, deren Vergleichbarkeit aufgrund von Artefakten von mehr als drei Sekunden Dauer an mehreren Elektroden nicht gewährleistet war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die ersten zwölf Abschnitte (sechs Minuten) jedes Schlafstadiums wurden gespeichert. Bei einigen Patienten traten weniger als zwölf Abschnitte des Schlafstadiums I während der Nacht auf. Da die Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben war, wurde auf eine Auswertung des Schlafstadiums I in diesen Fällen verzichtet.

### **2.2.2 Auswertung der Daten**

Die gespeicherten EEG-Ausschnitte wurden vervielfältigt und zwei Ärzten zur unabhängigen Auswertung vorgelegt, die beide das EEG-Zertifikat der DGKN (Deutsche

Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie) und das Zertifikat des ABCN (American Board of Clinical Neurophysiology) besitzen. Sphenoidalelektroden wurden bei der Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn sie bereits vor der ersten Untersuchung gelegt worden und somit bei allen Aktivierungsmethoden vorhanden waren.

Die Ausschnitte eines Patienten wurden von dem jeweiligen auswertenden Arzt zunächst komplett durchgesehen. In einem erneuten Durchgang markierte er dann die IETP. Dadurch wurde gewährleistet, dass ein Wissenszuwachs im Verlauf der Auswertung, z.B. durch Identifikation der bevorzugten Lage der IETP und damit besserer Erkennung von IETP an dieser Stelle, auf alle Ausschnitte gleichermaßen angewendet wurde. Außerdem ermöglichte diese Vorgehensweise, dass durch den Wissenszuwachs IETP, die anderenfalls nicht sicher als solche identifiziert worden wären, eindeutig als solche erkannt wurden. Dementsprechend konnte eine höhere Erkennungsquote erreicht werden. Die beschriebene Vorgehensweise beinhaltet somit auch, dass auf eine Verblindung der auswertenden Ärzte bezüglich der Zuordnung der Ausschnitte zu einem Patienten verzichtet wurde.

Eine Verblindung bezüglich der Zuordnung eines Ausschnitts zu den Untersuchungsmethoden konnte nicht durchgeführt werden, da ein im EEG erfahrener Arzt erkennen kann, ob eine HV durchgeführt wurde oder um welches Schlafstadium es sich handelt.

Nach der Markierung der IETP wurden die beiden Auswertungen verglichen. Für die Statistik wurden nur die IETP berücksichtigt, die in beiden Auswertungen markiert worden waren.

### **2.2.3 Deskriptive Datenanalyse**

Zunächst wurden für die einzelnen Aktivierungsmethoden Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwert, sowie 25. und 75. Perzentile berechnet.

Die Beschreibung der Unterschiede zwischen den Aktivierungsmethoden und dem Wach-EEG erfolgte mit Hilfe der folgenden Definitionen nach Celesia u. Paulsen [Celesia u. Paulsen 1972]:

#### **Typ-1-Aktivierung:**

Auftreten von IETP unter Aktivierung bei Fehlen von IETP im Wach-EEG

**Typ-2-Aktivierung:**

Auftreten von IETP bereits im Wach-EEG, aber Zunahme um mindestens 30% unter Aktivierung

Die Definitionen wurden außerdem benutzt, um Vergleiche zwischen zwei Aktivierungsmethoden durchzuführen.

Zusätzlich wurde bei Vorliegen von IETP im Wach-EEG ein Fehlen oder eine Abnahme der IETP um mindestens 30% bei der Aktivierungsmethode als Hemmung beschrieben. Diese zusätzliche Angabe war notwendig, da im Rahmen der vorliegenden Studie auf-  
fiel, dass die alleinige Verwendung der Definitionen nach Celesia und Paulsen zu einer Überschätzung der Wirkung der jeweiligen Aktivierungsmethode führt (siehe 4.3.1).

**2.2.4 Statistische Datenanalyse**

Eine Normalverteilung kann als Dichtefunktion durch eine symmetrische Glockenkurve mit dem Maximum an der Stelle  $\mu$  und den Wendepunkten an den Stellen  $\mu-\sigma$  und  $\mu+\sigma$  dargestellt werden [Sachs 1999]. Da IETP relativ selten auftreten, liegt das Maximum der Dichtefunktion der Anzahl an IETP nahe Null. Bei grafischer Darstellung der Anzahl an IETP bei einer Aktivierungsmethode als Dichtefunktion ergibt sich somit eine unsymmetrische Kurve, da große Anzahlen an IETP, wenn auch selten, durchaus vorkommen können, Werte kleiner als Null jedoch nicht vorliegen können. Eine Normalverteilung kann für die Anzahl an IETP während der einzelnen Aktivierungsmethoden also nicht angenommen werden. Demzufolge sind verteilungsfreie Testverfahren einzusetzen, die keine Normalverteilung voraussetzen.

Man spricht von verbundenen Stichproben, wenn je eine Beobachtung der einen Stichprobe genau einer Beobachtung der anderen Stichprobe entspricht, sofern paarige Beobachtungen vorliegen [Sachs 1999]. Diese liegen z.B. bei Durchführung der verschiedenen Untersuchungen an jeweils denselben Patienten vor. Im Rahmen der Studie wurden bei jedem Patienten alle Aktivierungsmethoden durchgeführt. Daher sind die Daten der einzelnen Aktivierungsmethoden als verbundene Stichproben zu betrachten.

Mit Hilfe des Computerprogramms SPSS für Windows® Version 9.0.1 wurden der Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon, der  $\chi^2$ -Test, der Kolmogorov-Smirnow-Test und

der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Die deskriptiven statistischen Daten wie Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentile wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 für Windows® berechnet.

Falls bei einem Patienten die Daten bei einer bestimmten Aktivierungsmethode nicht erhoben werden konnten, wurde der entsprechende statistische Test ohne die Daten dieses Patienten durchgeführt.

#### ***2.2.4.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP***

Der Vergleich wurde mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon durchgeführt. Dieser Test ermöglicht den Vergleich von zwei nicht normalverteilten verbundenen Stichproben bei gepaarter Beobachtung [Sachs 1999].

Bereits vor Studienbeginn war im Studienprotokoll, das Bestandteil des Ethikantrags war, festgelegt worden, dass nur der Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  konfirmatorisch analysiert werden sollte. Lediglich für den Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II sollte also eine statistisch abgesicherte, signifikante Aussage getroffen werden. Eine Anpassung der p-Werte nach Bonferroni aufgrund mehrfacher Durchführung des Tests [Sachs 1999] war also nicht notwendig. Die Beschränkung der konfirmatorischen Analyse auf lediglich einen Vergleich fand deshalb statt, weil zu vermuten war, dass ansonsten die Trennschärfe der statistischen Testverfahren zu gering wäre, um statistisch abgesicherte Ergebnisse zu erzielen.

#### ***2.2.4.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien***

Die Vergleiche der Anzahl an IETP in den einzelnen Schlafstadien mit dem Wach-EEG und untereinander wurden ebenfalls mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon durchgeführt. Dabei sollten keine signifikanten Aussagen getroffen, sondern lediglich Hinweise auf die Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien gewonnen werden.



### ***2.2.4.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation***

Auch die Vergleiche von fünfminütiger und dreiminütiger HV mit dem Wach-EEG und untereinander wurden mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon durchgeführt. Hier sollten ebenfalls keine signifikanten Aussagen getroffen, sondern lediglich Hinweise auf die Stärke der Aktivierung von IETP bei dreiminütiger und fünfminütiger HV gewonnen werden.

### ***2.2.4.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV***

Der Zusammenhang zwischen Auslösung von Anfällen durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ wurde mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests analysiert. Der  $\chi^2$ -Test überprüft, ob zwei Stichproben aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit mit der Erfolgswahrscheinlichkeit  $\pi$  stammen, d.h. die Wahrscheinlichkeit einer Auslösung von Anfällen durch HV bei beiden Diagnosen gleich ist, oder ob ein solcher Zusammenhang abzulehnen ist [Sachs 1999].

In die statistische Auswertung wurden retrospektiv alle Patienten mit fokaler Epilepsie des Video-EEG-Monitorings der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg zwischen Februar 1998 und Oktober 2001 eingeschlossen, bei denen sich aus den Aufzeichnungen ergab, dass mindestens eine HV während des Monitorings durchgeführt worden war. Die 20 Patienten der vorliegenden Studie waren ebenfalls Patienten des Video-EEG-Monitorings und wurden daher in die retrospektive Analyse eingeschlossen.

Da diese Fragestellung erst in Kenntnis der Datenlage klar formuliert werden konnte, ist das Ergebnis des statistischen Tests aus wahrscheinlichkeitstheoretischen Gründen nicht als Beweis für einen Zusammenhang zu sehen. Hier konnten lediglich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang gewonnen werden, welcher dann gegebenenfalls durch eine prospektive Folgestudie überprüft werden kann.

#### ***2.2.4.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP***

Die Übereinstimmung der beiden Auswertungen sollte ursprünglich durch Berechnung der Differenzen der IETP zwischen beiden Auswertungen und Angabe von Median und Standardabweichung für die Verteilung der Differenzen beschrieben werden. Die beiden Auswertungen unterschieden sich jedoch deutlich in der Anzahl der markierten IETP.

Da zu erwarten ist, dass sich eine hohe oder niedrige Erkennungsquote von IETP bei einem Arzt gleichmäßig auf alle Aktivierungsmethoden auswirkt, wird der relative Unterschied zwischen den einzelnen Aktivierungsmethoden in Hinblick auf das Studienergebnis durch eine hohe oder niedrige Erkennungsquote nicht verändert. Eine hohe Korrelation der beiden Auswertungen würde also eine gute Übereinstimmung in Hinblick auf das Studienergebnis bedeuten. Als beschreibende Maßzahl der Übereinstimmung wurde daher der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman eingesetzt, der den Vergleich von nicht normalverteilten Reihen ermöglicht [Sachs 1999].

Die Korrelation wurde für alle Aktivierungsmethoden gemeinsam und für jede Aktivierungsmethode einzeln berechnet. Diese Vorgehensweise ermöglichte eine Identifikation von Aktivierungsmethoden, die sich durch schlechtere Korrelation auszeichneten. Mit Hilfe der Korrelationskoeffizienten sollten nur Aussagen über die in dieser Studie vorliegende Stichprobe getroffen werden. Aussagen über die Grundgesamtheit sollten nicht gemacht werden.

#### ***2.2.4.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis***

Der Einfluss von Anfällen in den letzten 24 Stunden vor einer Aktivierungsmethode auf das Studienergebnis wurde stellvertretend für den Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II überprüft, da dieser Vergleich als Hauptziel der Studie festgelegt worden war.

Um dies zu prüfen, wurden die Patienten in die folgenden Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Patienten ohne Anfälle in den letzten 24 Stunden vor Durchführung der HV  
und den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien

Gruppe 2: Patienten mit Anfällen in den letzten 24 Stunden vor den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien und ohne Anfälle in den letzten 24 Stunden vor Durchführung der HV

Gruppe 3: Patienten mit Anfällen in den letzten 24 Stunden vor Durchführung der HV und ohne Anfälle in den letzten 24 Stunden vor den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien

Gruppe 4: Patienten mit Anfällen in den letzten 24 Stunden vor Durchführung der HV und den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien

Auf Gruppe 4 konnte verzichtet werden, da dieser Fall nicht auftrat.

In allen Gruppen wurden bei jedem Patienten die Differenzen der IETP während Schlafstadium II und fünfminütiger HV gebildet. Diese Differenzen sind in der statistischen Auswertung die Grundlage für den Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon.

Es wurde nun überprüft, ob die Verteilungen der Differenzen in den einzelnen Gruppen aus derselben Grundgesamtheit stammen und somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon hatten. Dies kann mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test geschehen, der verteilungsfrei prüft, ob zwei unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Dabei erfasst er alle Arten von Unterschieden in der Verteilungsform [Sachs 1999].

Mit Hilfe dieses Tests wurde Gruppe 1 mit Gruppe 2 verglichen. Der Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 3 konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da Gruppe 3 nur einen Patienten umfasste.

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Tabelle 1 zeigt die in die Studie eingeschlossenen Patienten im einzelnen. Eine Übersicht über die Diagnosen gibt Abb. 3.

An einseitiger TLE litten 14 Patienten. Davon wurde bei acht Patienten eine rein mesiale TLE aufgrund einer HS diagnostiziert, vier Patienten hatten eine laterale TLE neokortikaler Ursache und bei zwei Patienten wurden duale Pathologien des Temporallappens festgestellt, d.h. sowohl HS als auch neokortikale epileptogene Zonen des Temporallappens. Zwei Patienten litten an beidseitiger mesialer TLE, bei einem anderen Patienten wurde eine beidseitige laterale TLE diagnostiziert. Ein Patient hatte eine multifokale Epilepsie aufgrund einer symmetrischen bilateralen periventrikulären nodulären Heterotopie. Bei zwei Patienten konnten lediglich die Diagnosen fokale Epilepsie rechts und fokale Epilepsie ohne genaue Lokalisation gestellt werden.

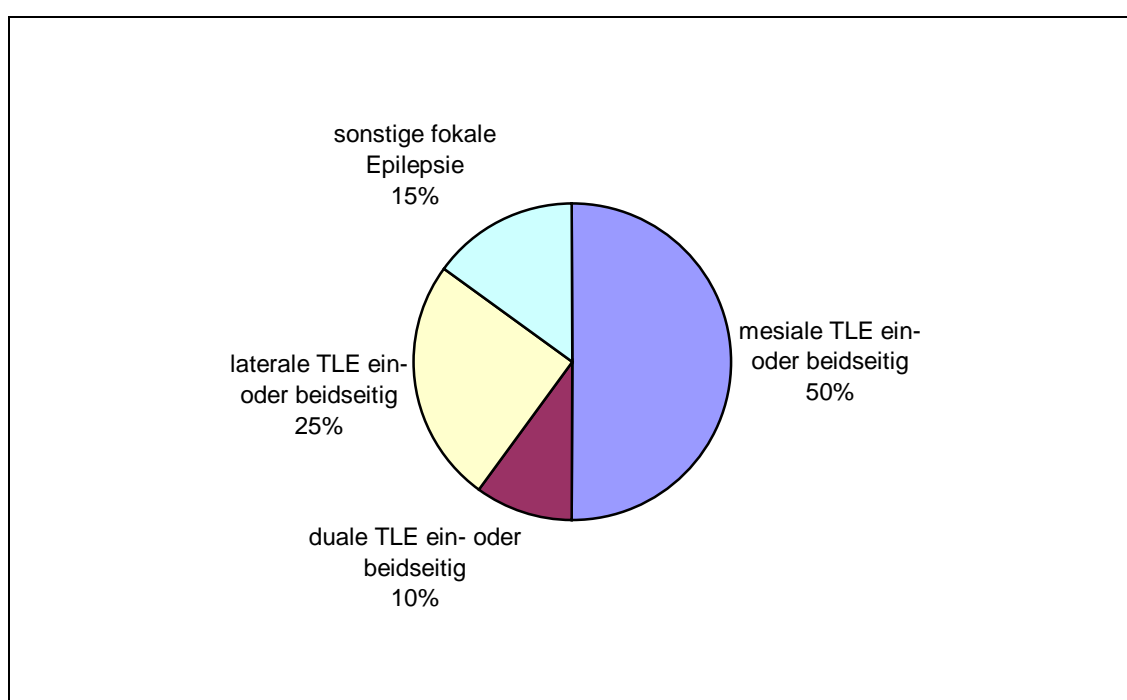
Sphenoidalelektroden wurden bei 14 Patienten gelegt, bei acht Patienten waren diese bei allen Aktivierungsmethoden vorhanden und konnten deshalb in der Studie berücksichtigt werden.

**Tabelle 1:** Beschreibung der in die Studie aufgenommenen Patienten (Sphenoidalelektroden (S): keine (-), bei Diagnose berücksichtigt (x), zusätzlich in der Studie berücksichtigt (X))

Pat.	Alter m/w	Diagnose Ätiologie	Anfälle	Häufigkeit	seit Alter	S
1	34, w	V. a. mesiale TLE bds. (DD mesiale TLE rechts) Ät.: HS re.	olfakt./unspez. Aura → automot. Anfall → versiver Anfall nach re. → gen. ton.-klon. Anfall	3-4/Mon. gen. 2x	12	X
2	37, m	mesiale TLE li. Ät.: HS li.	automot. Anfall	1/Wo. gen. 2/a	3	X
3	41, m	fok. Epilepsie re. Ät.: unbekannt	somatosens. Aura li. → aphas. Anfall → gen. ton.-klon. Anfall	1/Wo. gen. 1/3 Mon.	18	-
4	38, w	V.a. mesiale TLE li. (DD duale Path.) Ät.: HS li., fragl. kortikale Dysplasie li. temporolateral	linkshem. automot. Anfall → gen. ton.-klon. Anfall; lateral. Zeichen: Dystonie re. Hand	4-5/Mon.	2½	x
5	25, m	TLE li. Ät.: DNET li. temp.	epigastr./psych. Aura → dialept. Anfall → gen. mot. Anfall	7x gen. 1x	22	x
6	30, w	multifok. Epilepsie Ät.: symm. periventr. noduläre Heterotopie, V. a. Missbildungstumor re. temp.	1) Schwindel → automot. Anfall → Version nach li. → gen. mot. Anfall 2) dialept. Anfall → klon. Anfall re. Gesicht/Arm	2-3/Wo. gen. 1/3 Mon.	17	-
7	58, m	TLE re. (fragl. auch li.) Ät.: unklar	automot. Anfall	1-2/Wo. gen. 1-2/Mon.	53	-
8	23, m	fok. Epilepsie Ät.: unbekannt	automot. Anfall → gen. ton.-klon. Anfall	2-3/Mon. gen. 1/Mon.	9	-
9	32, w	V.a. bitemp. Epilepsie Ät.: unbekannt	1) automot. Anfall 2) epigastr. Aura → unspez. Aura (Hitzegefühl)	15-20/Mon.	27	x
10	39, w	TLE re. Ät.: niedriggr. Gliom re. frontotemporoinsulär mit Beteiligung Hippokampuskopf	somatosens. Aura li. Hand → gustator. Aura	2-3/Wo.	39	-

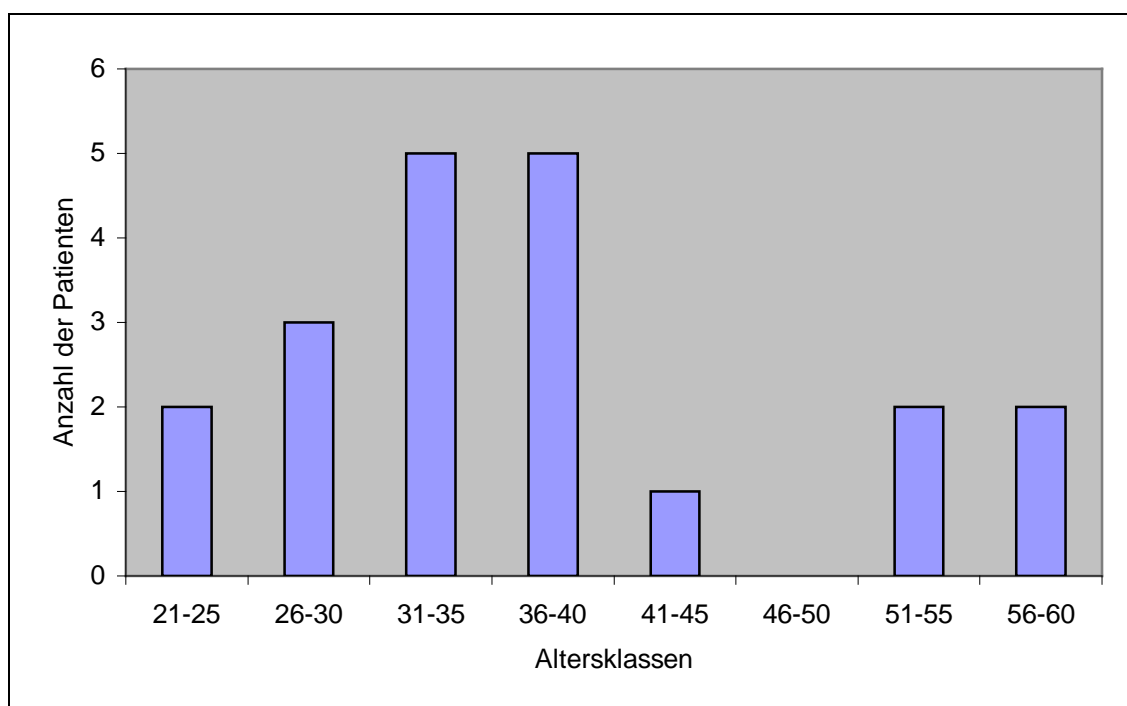
**Tabelle 1 (fortgesetzt):** Beschreibung der in die Studie aufgenommenen Patienten (Sphenoidalelektroden (S): keine (-), bei Diagnose berücksichtigt (x), zusätzlich in der Studie berücksichtigt (X))

Pat.	Alter m/w	Diagnose Ätiologie	Anfälle	Häufigkeit	seit Alter	S
11	27, m	TLE li. Ät.: Raumforderung li. temporoparietal (2 x 2,5 cm)	epigastr. Aura → klon. Anfall re. Arm → gen. ton.-klon. Anfall	2/Mon. gen. 3x Aura 1/Wo.	17	x
12	32, m	TLE re. (duale Path.) Ät.: HS re., kortikale Dysplasie re. temp.	automot. Anfall → gen. ton.-klon. Anfall	2/Wo. gen. ?	0	x
13	33, w	mesiale TLE li. Ät.: HS li.	psych./epigastr. Aura → automot. Anfall → gen. mot. Anfall	2-5/Mon. letzter gen. vor 13a	8	X
14	40, m	mesiale TLE li. Ät.: HS li.	epigastr. Aura → automot. Anfall → klon. Anfall re. Gesicht → asymm. bilat. klon. Anfall	2-3/Wo. gen. 1/Mon. Aura 1-5/d	3	X
15	31, w	TLE li. (duale Path.) Ät.: HS li., posttraum. Zyste li. temp., Liquorfistel	unspez. Aura → automot. Anfall	3-4/Mon. gen. 1-2/a	20	X
16	52, m	mesiale TLE li. Ät.: HS li.	unspez. Aura/autonom. Anfall → komplex mot. Anfall → klon. Anfall re. → gen. ton.-klon. Anfall	2-3/Mon. gen. 2-3/Mon. Aura 3/Wo.	15	X
17	37, m	mesiale TLE re. Ät.: HS re.	epigastr. Aura → rechtshem. automot. Anfall	2/Wo.	10	X
18	56, m	mesiale TLE re. Ät.: HS re.	epigastr. Aura → rechtshem. automot. Anfall → klon. Anfall re. Gesicht → gen. ton.-klon. Anfall	1/Wo. gen. 1/a	29	X
19	27, w	V.a. mesiale TLE bds. Ät.: HS li.	epigastr. Aura → automot. Anfall → gen. ton.-klon. Anfall	1/2 Wo. gen. 1/a Aura 3/Wo.	6	x
20	53, m	V.a. mesiale TLE li. Ät.: HS li.	epigastr. Aura → automot. Anfall	2/Mon. gen. 1/10 a Aura 3/Wo.	13	-



**Abb. 3:** Übersicht über die Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen 20 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden 20 Patienten, acht Frauen und zwölf Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 58 Jahren (Median: 35,5 Jahre). Die genaue Altersverteilung zeigt Abb. 4.



**Abb. 4:** Altersverteilung der 20 untersuchten Patienten

Tabelle 2 zeigt die zeitliche Reihenfolge der Untersuchungen, eine eventuelle Medikamentenreduktion, die letzten Anfälle und ob ein Anfall unter HV auftrat.

**Tabelle 2:** Darstellung der Reihenfolge von Hyperventilation (HV) und Schlaf (S), Medikamentenreduktion (Medred.), Anfälle der letzten 48 Stunden vor der jeweiligen Untersuchung bzw. des letzten Anfalls überhaupt und ob ein Anfall unter Hyperventilation auftrat (X) oder nicht (-)

Pat.	Reihenfolge	Medred. bei	Anfälle der letzten 48 Stunden vor jeweiliger Untersuchung; falls keine, letzter Anfall überhaupt	Anfall HV
1	HV-S	S	6 Tage vor HV	-
2	S-HV	-	2 Monate vor S	-
3	HV-S	-	3 Monate vor HV	-
4	HV-S	S(?)	1 Monat vor HV	-
5	HV-S	-	1 Monat vor HV	-
6	S-HV	-	2 Wochen vor S	X
7	S-HV	-	ca. 3 Tage vor S	-
8	S-HV	-	31 Stunden vor S (Pat. nicht sicher)	-
9	HV-S	S	2½, 31 Stunden vor HV (Auren)	-
10	S-HV	-	26, 36½, 41½ Stunden vor S (Auren)	-
11	S-HV	S	12, 13, 14 Stunden vor S (Auren)	X
12	HV-S	HV	11, 15½, 17, 24 (2x), 30½ Stunden vor S; 25½ Stunden vor HV	X
13	S-HV	HV	1½ Wochen vor S (Pat. nicht sicher)	-
14	HV-S	S	1½ Wochen vor HV (11½ Stunden vor S subjektiv Aura, keine EEG-Veränderungen)	-
15	S-HV	-	35 Stunden vor S	-
16	HV-S	S(?)	7½ Stunden vor S (Aura); 35½, 39 Stunden vor HV	-
17	HV-S	S	1 Monat vor HV	-
18	S-HV	HV	ca. 38 Stunden vor S	-
19	HV-S	S	8 Tage vor HV	-
20	S-HV	HV	2 Wochen vor S	-

### 3.2 Daten

Tabelle 3 zeigt die im Rahmen der Studie erhobene Anzahl der IETP in den einzelnen Abschnitten. Dabei werden die für die statistische Auswertung zugrunde gelegte Anzahl der in beiden Auswertungen markierten IETP und die beiden Auswertungen im einzelnen dargestellt.



**Tabelle 3:** Anzahl der IETP in den einzelnen Abschnitten (1. Auswertung (1), 2. Auswertung (2), von beiden markierte IETP (G), keine Daten(-))

Pat.	Wach			HV 5 min			HV 3 min			Schlafst. I			Schlafst. II			Schlafst. III/IV			Schlafst. REM		
	1	2	G	1	2	G	1	2	G	1	2	G	1	2	G	1	2	G	1	2	G
1	12	4	4	1	0	0	2	1	1	13	7	7	9	0	0	9	7	5	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	4	0	20	12	10	28	16	14	0	0	0
4	7	2	2	17	11	10	9	10	8	15	11	11	32	17	16	9	8	8	29	19	19
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
6	0	0	0	2	0	0	-	-	-	1	1	1	2	2	2	1	3	0	0	0	0
7	2	2	2	3	3	3	2	1	1	2	2	1	4	3	3	7	6	6	0	2	0
8	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4	2	1	15	7	6	7	7	5	17	4	3
9	21	6	5	0	0	0	25	3	3	-	-	-	4	2	0	3	2	2	1	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61	10	9	5	0	0	11	0	0	28	3	2
12	0	0	0	0	0	0	-	-	-	74	28	17	124	39	25	82	8	7	246	21	19
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8	3	2	18	3	2	4	0	0	30	6	6
15	2	3	2	8	5	3	5	0	0	49	21	21	38	23	21	10	7	6	6	7	5
16	0	0	0	1	1	1	15	5	4	73	17	15	20	20	10	10	8	6	33	10	8
17	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	7	4	4	5	1	1	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1	1	1	1	0	0	0	0	0

Die dreiminütige HV wurde bei den Patienten 6 und 12 nicht berücksichtigt, da bei beiden in diesem Abschnitt ein Anfall aufgezeichnet wurde (Methodik siehe 2.2.1.2). Bei den Patienten 9 und 20 traten während der Nacht weniger als sechs Minuten des Schlafstadiums I auf. Daher wurde Schlafstadium I bei diesen Patienten nicht berücksichtigt (Methodik siehe 2.2.1.3).

In Abb. 5 ist die Anzahl der IETP bei den einzelnen Aktivierungsmethoden in Form von Histogrammen dargestellt.

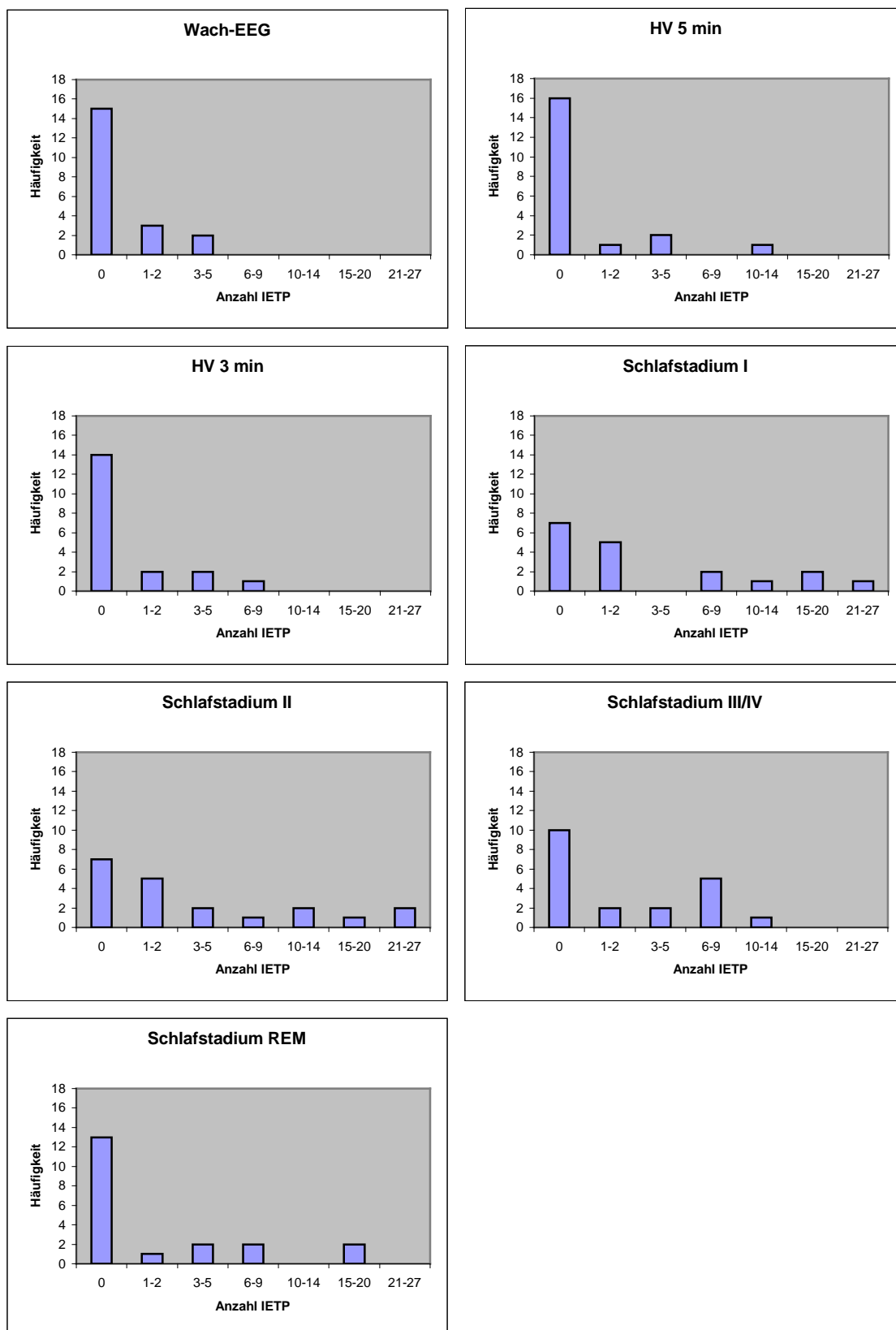
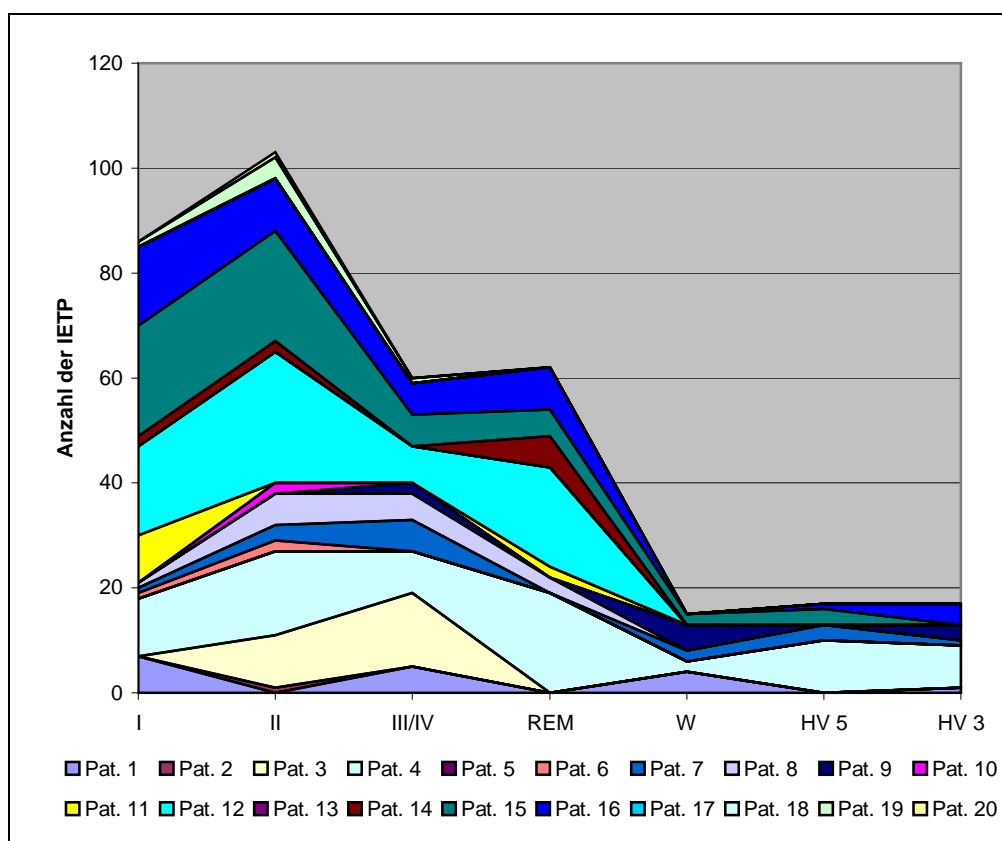


Abb. 5: Histogramme mit Darstellung der Anzahl an IETP bei den einzelnen Aktivierungsmethoden

Eine zusammenfassende grafische Darstellung der Anzahl an IETP während der einzelnen Aktivierungsmethoden zeigt Abb. 6.



**Abb. 6:** Gestapelte Darstellung der Anzahl an IETP in Abhängigkeit von Schlafstadium I (I), Schlafstadium II (II), Schlafstadium III/IV (III/IV), Schlafstadium REM (REM), Wach-EEG (W), fünfminütiger Hyperventilation (HV 5) und dreiminütiger Hyperventilation (HV 3)

### 3.3 Datenanalyse

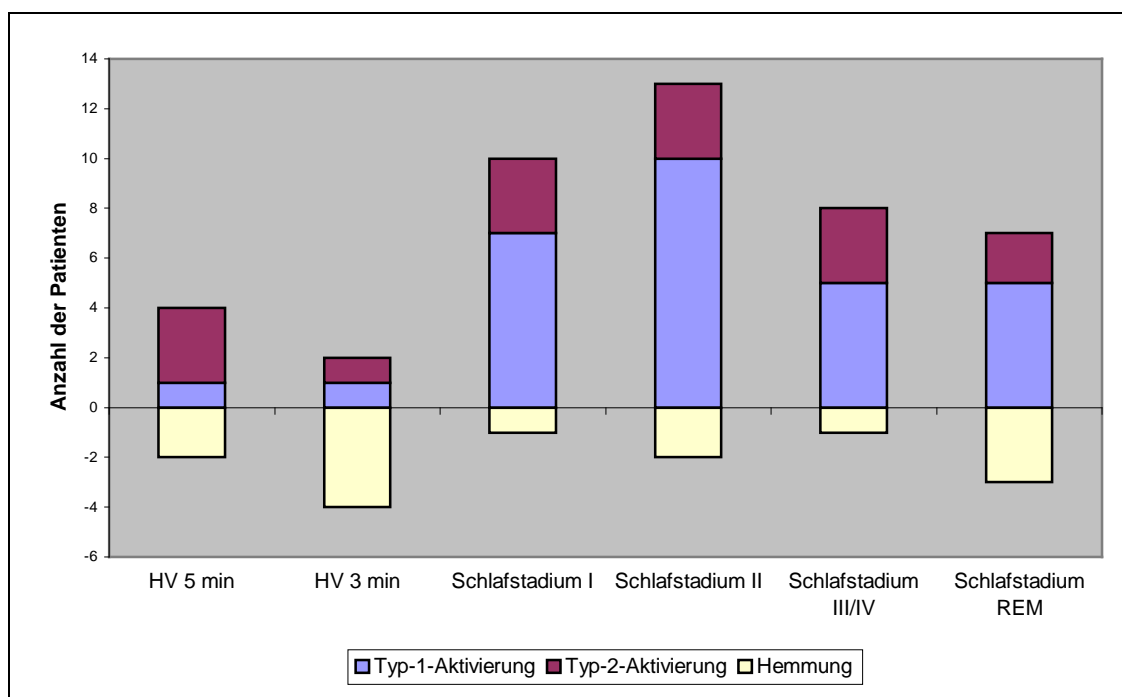
Die Berechnung der deskriptiven Statistik ergab die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse (Methodik siehe 2.2.3).

**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik der Aktivierungsmethoden (IETP/6 min)

Aktivierungsmethode	Anzahl Pat.	Mittel	Median	Min	Perzentile		Max
					25.	75.	
Wach-EEG	20	0,8	0,0	0,0	0,0	1,5	5,0
HV 5 min	20	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0
HV 3 min	18	0,9	0,0	0,0	0,0	1,0	8,0
Schlafstadium I	18	4,8	1,0	0,0	0,0	9,5	21,0
Schlafstadium II	20	5,2	2,0	0,0	0,0	9,0	25,0
Schlafstadium III/IV	20	3,0	0,5	0,0	0,0	6,0	14,0
Schlafstadium REM	20	3,1	0,0	0,0	0,0	4,5	19,0

Sieben Patienten hatten die größte Anzahl an IETP in Schlafstadium II, drei in Schlafstadium I, je zwei in den Schlafstadien III/IV und REM. Ein Patient hatte die größte Anzahl an IETP im Wach-EEG, ein anderer Patient hatte identische Höchstwerte in den Schlafstadien I und II und vier Patienten hatten keine IETP.

Unter Verwendung der Definitionen der Aktivierungstypen I und II nach Celesia und Paulsen sowie entsprechender Beschreibung der Hemmung bei den einzelnen Aktivierungsmethoden (Methodik siehe 2.2.3) ergab sich Abb. 7, die die einzelnen Aktivierungsmethoden im Vergleich darstellt.



**Abb. 7:** Darstellung von Aktivierung nach Celesia und Paulsen und entsprechender Hemmung durch die einzelnen Aktivierungsmethoden im Vergleich zum Wach-EEG

Die mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon berechneten p-Werte für die Vergleiche der Aktivierungsmethoden zeigt Tabelle 5 (Methodik siehe 2.2.4).

**Tabelle 5:** Darstellung der mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon berechneten p-Werte für die Vergleiche der Aktivierungsmethoden (konfirmatorische Analyse fettgedruckt)

Vergleich von	p-Wert
Schlafstadium I mit HV 5 min	0,014
<b>Schlafstadium II mit HV 5 min</b>	<b>0,002</b>
Schlafstadium III/IV mit HV 5 min	0,011
Schlafstadium REM mit HV 5 min	0,042
Schlafstadium I mit Wach-EEG	0,006
Schlafstadium II mit Wach-EEG	0,013
Schlafstadium III/IV mit Wach-EEG	0,012
Schlafstadium REM mit Wach-EEG	0,126
Schlafstadium I mit Schlafstadium II	0,345
Schlafstadium III/IV mit Schlafstadium II	0,181
Schlafstadium REM mit Schlafstadium II	0,063
HV 5 min mit Wach-EEG	0,750
HV 3 min mit Wach-EEG	0,916
HV 5 min mit HV 3 min	0,915

### 3.3.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP

Der Median lag für fünfminütige HV bei 0 IETP/6 min und in Schlafstadium II bei 2 IETP/6 min.

Von den 13 Patienten (65%), bei denen im Schlafstadium II IETP auftraten, hatten neun Patienten (45%) eine Typ-1-Aktivierung und drei Patienten (15%) eine Aktivierung nach Typ 2 im Vergleich mit fünfminütiger HV. Es war also bei zwölf Patienten (60%) eine Aktivierung von IETP durch Schlafstadium II im Vergleich mit fünfminütiger HV festzustellen.

Unter fünfminütiger HV konnten bei vier Patienten (20%) IETP nachgewiesen werden, alle diese Patienten hatten in Schlafstadium II gleich viele oder mehr IETP.

Die Anwendung des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon zeigte eine signifikant bessere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium II im Vergleich mit fünfminütiger HV ( $p=0,002$  bei konfirmatorischer Analyse). Auch in Abb. 5 und Abb. 6 wird dieser Zusammenhang deutlich.

### **3.3.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien**

#### ***3.3.2.1 NREM-Schlaf***

Der Median lag im Schlafstadium I bei 1 IETP/6 min, im Schlafstadium II bei 2 IETP/6 min und in den Schlafstadien III/IV bei 0,5 IETP/6 min.

Elf Patienten hatten im Schlafstadium I IETP. Dies entspricht 61,1%, da Schlafstadium I nur bei 18 Patienten berücksichtigt werden konnte. Sieben Patienten (38,9%) hatten eine Typ-1-Aktivierung und drei Patienten (16,7%) eine Typ-2-Aktivierung. Also trat bei zehn Patienten (55,6%) eine Aktivierung durch Schlafstadium I auf.

Im Schlafstadium II hatten 13 Patienten (65%) IETP, davon hatten zehn Patienten (50%) eine Typ-1-Aktivierung und drei Patienten (15%) eine Typ-2-Aktivierung. Es trat somit bei 13 Patienten (65%) eine Aktivierung von IETP durch Schlafstadium II auf.

Im Schlafstadium III/IV ließen sich bei zehn Patienten (50%) IETP finden. Fünf Patienten (25%) hatten eine Typ-1-Aktivierung und drei Patienten (15%) eine Typ-2-Aktivierung. Es konnte also bei acht Patienten (40%) eine Aktivierung von IETP durch Schlafstadium III/IV festgestellt werden.

Von den fünf Patienten, die im Wach-EEG IETP aufwiesen, hatte ein Patient (5%) keine oder mindestens 30% weniger IETP im Schlafstadium I, zwei Patienten (10%) im Schlafstadium II und ein Patient (5%) in den Schlafstadien III/IV.

In Abb. 7 ist sehr gut zu erkennen, dass die Aktivierung von IETP durch die NREM-Schlafstadien gegenüber der Hemmung überwiegt.

Der statistische Test zeigte die Überlegenheit der Schlafstadien I, II und III/IV gegenüber dem Wach-EEG: Schlafstadium I ( $p=0,006$ ), Schlafstadium II ( $p=0,013$ ) und Schlafstadium III/IV ( $p=0,012$ ). Auch in Abb. 5 und Abb. 6 ist der Vorteil der

Schlafstadien I, II und III/IV gegenüber dem Wach-EEG in der Aktivierung von IETP deutlich zu erkennen.

### **3.3.2.2 REM-Schlaf**

Der Median lag in Schlafstadium REM bei 0 IETP/6 min.

Sieben Patienten (35%) zeigten im Schlafstadium REM IETP, fünf Patienten (25%) eine Typ-1-Aktivierung und zwei Patienten (10%) eine Typ-2-Aktivierung. Also trat bei sieben Patienten (35%) durch Schlafstadium REM eine Aktivierung von IETP auf.

Von den fünf Patienten, die im Wach-EEG IETP aufwiesen, hatten drei Patienten (15%) keine oder mindestens 30% weniger IETP im Schlafstadium REM.

Abb. 7 zeigt, dass der Unterschied zwischen Aktivierung und Hemmung von IETP im REM-Schlaf deutlich geringer ausgeprägt ist als bei den NREM-Schlafstadien.

Abb. 6 zeigt im Schlafstadium REM mehr IETP als im Wach-EEG. Eine leicht stärkere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium REM ist auch in Abb. 5 zu erkennen. Allerdings zeigte der statistische Test für Schlafstadium REM keine bessere Aktivierung von IETP gegenüber dem Wach-EEG ( $p=0,126$ ).

### **3.3.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation**

Sowohl bei fünfminütiger HV als auch bei dreiminütiger HV und im Wach-EEG lag der Median bei 0 IETP/6 min.

Unter fünfminütiger HV konnten bei vier Patienten (20%) IETP nachgewiesen werden, davon hatten ein Patient (5%) eine Typ-1-Aktivierung und drei Patienten (15%) eine Aktivierung nach Typ 2. Insgesamt konnte also bei vier Patienten (20%) eine Aktivierung festgestellt werden.

Fünf Patienten hatten bei dreiminütiger HV IETP. Das entspricht 27,8%, da die dreiminütige HV nur bei 18 Patienten erhoben werden konnte. Davon hatte ein Patient (5,6%) eine Typ-1-Aktivierung und ein Patient (5,6%) eine Typ-2-Aktivierung. Insgesamt hatten daher zwei Patienten (11,1%) eine Aktivierung durch dreiminütige HV. Bei dem Patienten mit der Typ-1-Aktivierung handelte es sich um denselben Patienten (Patient



16), der bereits unter fünfminütiger HV eine Typ-1-Aktivierung hatte. Ein Anfall unter HV trat bei diesem Patienten jedoch nicht auf.

Im Wach-EEG hatten fünf Patienten (25%) IETP, davon hatten zwei Patienten (10%) keine oder mindestens 30% weniger IETP unter fünfminütiger HV und vier Patienten (20%) unter dreiminütiger HV.

Abb. 7 zeigt, dass bei fünfminütiger HV eine Aktivierung von IETP nur wenig häufiger als eine Hemmung auftrat und bei dreiminütiger HV sogar die Hemmung gegenüber der Aktivierung überwog.

Zwischen fünfminütiger und dreiminütiger HV zeigte der statistische Test keinen Unterschied ( $p=0,915$ ). Auch im Vergleich mit dem Wach-EEG konnten die beiden Hyperventilationen keine bessere Aktivierung aufzeigen: fünfminütige HV ( $p=0,750$ ) und dreiminütige HV ( $p=0,916$ ).

Auch aus Abb. 5 und Abb. 6 kann nicht auf einen Vorteil der HV geschlossen werden, da dort kein deutlicher Unterschied zwischen Wach-EEG und dreiminütiger bzw. fünfminütiger HV erkennbar ist.

### **3.3.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV**

In der vorliegenden Studie traten bei drei (15%) der 20 Patienten Anfälle unter HV auf. Dies waren die Patienten 6, 11 und 12. Eine genaue Beschreibung der Anfälle gibt Tabelle 6.

**Tabelle 6:** Beschreibung der Anfälle unter Hyperventilation bei den 20 Patienten der vorliegenden Studie

<b>Pat.</b>	<b>Beginn</b>	<b>Klassifikation</b>	<b>Klin. Symptome</b>	<b>EEG Lokalisation oder Lateralisierung (Elektroden)</b>
6	40 s nach Beginn HV 3 min	dialept. Anfall → klon. Anfall re. Gesicht/Arm	Starren mit Dystonie re. Hand, Bewusstseinsverlust, gefolgt von Version nach re. und Kloni re. Gesichtshälfte und re. Arm, postiktale Dysphasie	linkshemisphärisch, max. frontozentroporal (Fp1, F3, F7, T7, C3)
11	190 s nach Ende HV 3 min	epigastr. Aura → automot. Anfall → klon. Anfall re. Arm	epigastr. Aura, danach Bewusstseinsverlust und Übergang in klonischen Anfall re. Arm	links temporal (Sp1, F7, T7, FT9)
12	55 s nach Beginn HV 3 min	automot. Anfall	Innehalten, gepresste Atmung, Automatismen, Nesteln	lateralisiert rechts (P8, T8, C4, P4, F8, F4)

Patientin 6 litt an einer multifokalen Epilepsie aufgrund einer symmetrischen bilateralen periventrikulären nodulären Heterotopie. Unter HV trat bei ihr ein dialeptischer Anfall auf, der in einen klonischen Anfall der rechten Gesichtshälfte und des rechten Armes überging. Anfallssemiologie und EEG-Veränderungen entsprachen den Befunden des zweiten Anfalltyps der Patientin (siehe Tabelle 1).

Patient 11 hatte eine linksseitige TLE aufgrund einer links temporoparietalen Raumforderung. Bei ihm wurde durch die HV einer seiner typischen Anfälle ausgelöst, der durch eine epigastrische Aura, gefolgt von Bewusstseinsverlust und Übergang in einen klonischen Anfall des rechten Armes gekennzeichnet war.

Patient 12 litt an einer rechtsseitigen TLE mit dualer Pathologie. Bei ihm wurde eine HS rechts diagnostiziert und der Verdacht auf eine rechts temporale kortikale Dysplasie geäußert. Der durch HV ausgelöste Anfall war einer seiner typischen automotorischen Anfälle neokortikalen Ursprungs, der durch die kortikale Dysplasie ausgelöst wurde.

Alle Anfälle, die unter HV auftraten, waren auf eine neokortikale Pathologie zurückzuführen. Ein Anfallsursprung im Hippokampus lag in keinem Fall vor.

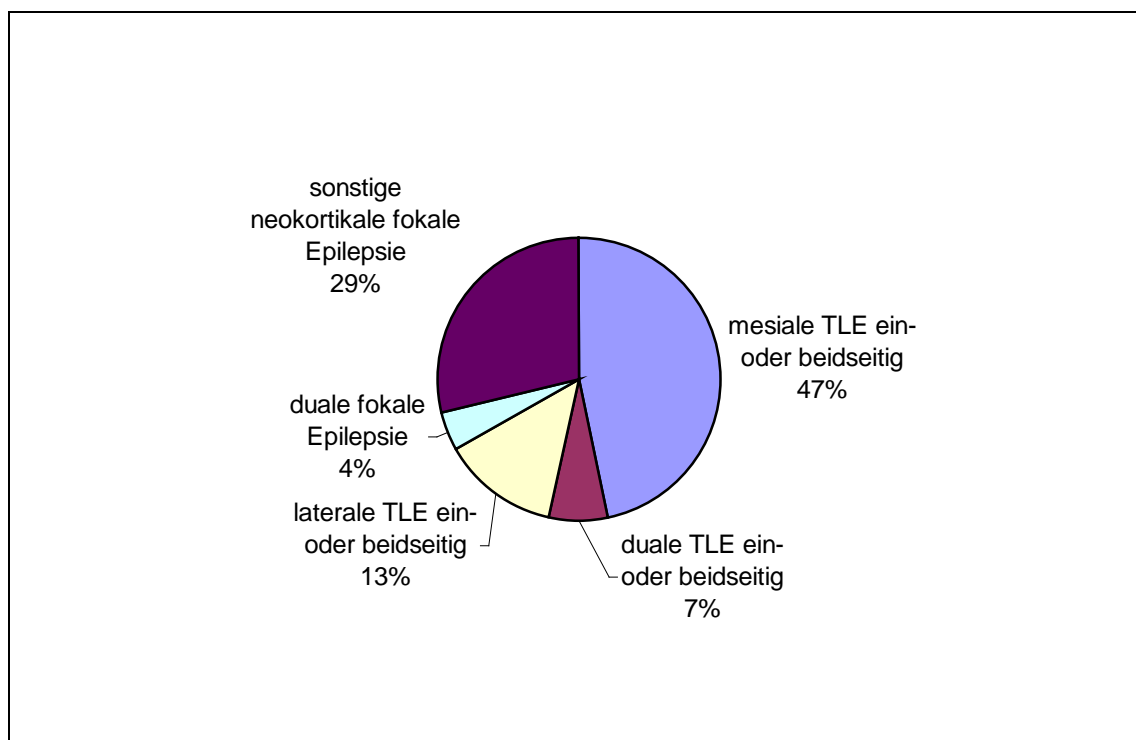
Aus diesem Grund wurde der Zusammenhang zwischen Auslösung von Anfällen durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und

„rein neokortikale oder duale Pathologie“ an allen bisherigen Patienten mit fokaler Epilepsie des Video-EEG-Monitorings der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg überprüft, bei denen die Durchführung einer HV dokumentiert war (Methodik siehe 2.2.4.4). Die der statistischen Auswertung zugrunde liegenden Daten stellt Tabelle 7 dar.

**Tabelle 7:** Darstellung der Auslösung von Anfällen durch HV in Abhängigkeit von den Diagnosen „rein neokortikale oder duale Pathologie“ und „rein allokortikale Pathologie“ (Anzahl Patienten)

		Diagnose		Gesamt
		rein allokortikal	neokortikal oder dual	
<b>Anfall unter HV</b>	Ja	2	9	11
	Nein	19	15	34
<b>Gesamt</b>		21	24	45

Eine Übersicht über die Diagnosen der in die statistische Auswertung eingeschlossenen Patienten gibt Abb. 8.



**Abb. 8:** Übersicht über die Diagnosen der bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV

Insgesamt wurden zwischen Februar 1998 und Oktober 2001 78 Patienten mit fokaler Epilepsie im Rahmen des Video-EEG-Monitorings untersucht. Bei 45 Patienten mit fokaler Epilepsie wurde eine HV dokumentiert. Davon litten 18 Patienten (40,0%) an

einseitiger mesialer TLE, 16 Patienten (35,6%) aufgrund einer HS und zwei Patienten (4,4%) aufgrund eines Tumors. Drei Patienten (6,7%) litten an beidseitiger mesialer TLE aufgrund einer beidseitigen HS. Drei Patienten (6,7%) hatten eine duale TLE, d.h. sowohl eine HS als auch eine neokortikale epileptogene Zone des Temporallappens. Zwei Patienten (4,4%) litten an einer dualen fokalen Epilepsie mit gleichzeitigem Vorliegen von HS und extratemporalen neokortikalen epileptogenen Zonen. Es wurde also bei fünf Patienten (11,1%) eine duale Pathologie diagnostiziert. Eine rein neokortikale Epilepsie hatten 19 Patienten (42,2%). Davon litten sechs Patienten (13,3%) an einer lateralen TLE aufgrund einer neokortikalen Pathologie und 13 Patienten (28,9%) an einer sonstigen neokortikalen fokalen Epilepsie.

Ein Patient (5,6%) mit einseitiger mesialer TLE hatte einen Anfall unter HV, bei diesem Patienten bestand die Epilepsie aufgrund eines allokortikalen Tumors. Der Anfallsursprung lag wahrscheinlich im Allokortex. Bei einem Patienten (33,3%) mit beidseitiger mesialer TLE trat unter HV ein Anfall auf, der Ursprung lag in diesem Fall wahrscheinlich im Neokortex. Fünf Patienten (26,3%) mit rein neokortikaler Epilepsie hatten einen Anfall unter HV. Alle diese Anfälle hatten ihren Ursprung im Neokortex. Bei vier Patienten mit dualer Pathologie (80,0%) trat ein Anfall unter HV auf. Bei zwei dieser Patienten konnte der Ursprung im Neokortex lokalisiert werden, bei einem Patienten lag der Ursprung vermutlich im Allokortex, bei dem anderen Patienten konnte der Ursprung anhand des ictalen EEG nicht festgestellt werden.

Insgesamt konnten also bei elf (24,4%) von 45 Patienten mit dokumentierter HV und fokaler Epilepsie Anfälle durch HV ausgelöst werden. Wenn auch die Patienten ohne dokumentierte HV berücksichtigt werden, konnten bei elf (14,1%) von 78 Patienten mit fokaler Epilepsie Anfälle durch HV ausgelöst werden. Bei einem (9,1%) der elf Patienten wurde ein Anfall durch HV ausgelöst, dessen Ursprung nicht durch die angenommene Diagnose erklärbar war.

Der Zusammenhang zwischen Auslösung von Anfällen durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ wurde unter Einschluss aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests analysiert. Dieser Test wies auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anfällen unter HV und der Diagnose „rein neokortikale oder duale Pathologie“ hin ( $p=0,029$ ).

### 3.3.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die beiden unabhängigen Auswertungen der EEGs durch die beiden Ärzte bezüglich der Anzahl an IETP ergab Tabelle 8 (Methodik siehe 2.2.4.5).

**Tabelle 8:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die beiden Auswertungen der EEGs bezüglich der Anzahl an IETP

Aktivierungsmethode	Gesamt	Wach	Hyperventilation		Schlafstadium			
			5 min	3 min	I	II	III/IV	REM
Korrelation	0,833	0,933	0,712	0,749	0,820	0,839	0,763	0,898

Die Gesamt-Korrelation der Daten in dieser Stichprobe war hoch. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für die einzelnen Aktivierungsmethoden in dieser Stichprobe ergab eine sehr hohe Korrelation der Auswertungen des Wach-EEG, hohe Korrelationen für die Schlafstadien I, II und REM und befriedigende Korrelationen bei fünfminütiger und dreiminütiger HV sowie für Schlafstadium III/IV.

### 3.3.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis

Der Kolmogorov-Smirnow-Test für zwei nicht verbundene Stichproben konnte keine Unterschiede zwischen den Patienten mit Anfällen in den letzten 24 Stunden vor den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien und den Patienten ohne Anfälle in den letzten 24 Stunden vor beiden Aktivierungsmethoden in Bezug auf die Differenzen der IETP von Schlafstadium II und fünfminütiger HV aufzeigen ( $p=0,790$ ) (Methodik siehe 2.2.4.6). Eine Beeinflussung des Studienergebnisses konnte also nicht belegt werden.

Da nur ein Patient in den letzten 24 Stunden vor Durchführung der HV einen Anfall hatte, konnte aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten in dieser Gruppe kein statistischer Test angewendet werden.

---

### ***3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse***

Schlafstadium II zeigte eine statistisch abgesicherte, signifikant bessere Aktivierung von IETP als fünfminütige HV bei konfirmatorischer Analyse.

Die Schlafstadien I, II und III/IV waren dem Wach-EEG in der Aktivierung von IETP überlegen. In Schlafstadium II war die stärkste Aktivierung festzustellen. Für Schlafstadium REM konnte keine stärkere Aktivierung von IETP gegenüber dem Wach-EEG gezeigt werden.

Zwischen fünfminütiger und dreiminütiger HV zeigte sich kein Unterschied in der Aktivierung von IETP. Auch im Vergleich mit dem Wach-EEG konnten die beiden Hyperventilationen keinen Vorteil aufzeigen.

In der vorliegenden Studie traten bei drei (15%) der 20 Patienten Anfälle unter HV auf, die alle auf eine neokortikale Pathologie zurückzuführen waren. Unter Berücksichtigung aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg konnten bei elf (14,1%) von 78 Patienten mit fokaler Epilepsie bzw. elf (24,4%) von 45 Patienten mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV Anfälle durch HV ausgelöst werden. Es zeigten sich Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Anfällen unter HV bei der Diagnose „rein neokortikale oder duale Pathologie“ im Vergleich zu der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“.

Die Gesamt-Korrelation der beiden unabhängigen Auswertungen der EEGs in dieser Stichprobe bezüglich der Anzahl an IETP war hoch.

Eine Beeinflussung des Studienergebnisses durch Anfälle in den letzten 24 Stunden vor der HV oder den zur Auswertung herangezogenen Schlafstadien konnte nicht belegt werden.

---

## 4 Diskussion

### *4.1 Vergleich zwischen fünfminütiger Hyperventilation und Schlafstadium II bezüglich der Anzahl an IETP*

#### **4.1.1 Vergleich mit der Literatur**

Es gab bisher keine Studie zum Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II, die die Aktivierung von IETP bei fokaler Epilepsie untersucht hat. Wenige Studien haben, allerdings ohne Berücksichtigung der Zeitdauer der HV und ohne Aufteilung des Schlafes in einzelne Schlafstadien, HV mit Schlaf verglichen.

So beschrieb Janz bei Patienten mit „psychomotorischer Epilepsie“ unter HV nur einen „mäßigen Zuwachs positiver Befunde“, beurteilte jedoch den Wert von Schlafableitungen als „unbestritten“. Bei Patienten mit neokortikalen Anfällen beschrieb er unter HV nur „ausnahmsweise“ eine Aktivierung von Anfallspotentialen. Das Schlaf-EEG beurteilte er nach Daten von Lennox [Lennox 1960] zwar als aktivierend, allerdings weniger effektiv als bei Patienten mit „psychomotorischer Epilepsie“ [Janz 1969].

Ähnliches zeigte sich bei Fröscher und Stefan. Sie untersuchten 114 Patienten mit verschiedenen Anfallstypen, darunter psychomotorische und sonstige fokale Anfälle. Bei Patienten mit psychomotorischen Anfällen beurteilten sie Schlaf als „besonders effektiv“ und HV als „weniger effektiv“ in der Aktivierung epilepsietypischer Aktivität im EEG. Bei Patienten mit sonstigen fokalen Anfällen beurteilten sie Schlaf als „ausreichend effektiv“ und HV als „weniger effektiv“ [Fröscher u. Stefan 1980]. Die Methodik, die zu diesen Ergebnissen führte, wurde jedoch nur unvollständig beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nicht nach Anfallstyp sondern nach Epilepsiesyndrom klassifiziert. Daher sind die Ergebnisse nur begrenzt vergleichbar. Die vorliegende Studie bestätigt die Ergebnisse der zitierten Studien jedoch auf jeden Fall dahingehend, dass Schlaf der HV in der Aktivierung von IETP bei Patienten mit fokaler Epilepsie überlegen ist.

---

Darüber hinausgehend wurde in der vorliegenden Studie zum ersten Mal ein signifikanter Vorteil von Schlafstadium II gegenüber fünfminütiger HV bezüglich der Aktivierung von IETP nachgewiesen. Dieser Vergleich wurde vor Studienbeginn im Studienprotokoll, das Bestandteil des Ethikantrags war, als Hauptziel der Studie und einziger konfirmatorischer Vergleich festgelegt (Methodik siehe 2.2.4.1). Daher handelt es sich bei diesem Ergebnis um einen statistisch abgesicherten Nachweis.

Selbst wenn eine Anpassung der p-Werte nach Bonferroni hätte durchgeführt werden müssen (Methodik siehe 2.2.4.1), wäre der Vorteil von Schlafstadium II gegenüber fünfminütiger HV bezüglich der Aktivierung von IETP signifikant nachgewiesen worden ( $p=16*0,002=0,032$ ).

#### **4.1.2 Folgerungen**

Der statistisch abgesicherte Nachweis der besseren Aktivierung von IETP durch Schlafstadium II gegenüber fünfminütiger HV sollte dazu führen, dass die Bemühungen, den Patienten während der Ableitung eines Routine-EEG zum Schlafen zu bringen, gegenüber der HV deutlich verstärkt werden, um so die Sensitivität des Routine-EEG in der Diagnostik von fokalen Epilepsien zu erhöhen.

Dies könnte mit Hilfe von schlafinduzierenden Maßnahmen, wie Schlafentzug oder Gabe von schlafinduzierenden Medikamenten, geschehen. Nach Durchführung solcher schlafinduzierender Methoden scheint die Aktivierung von epilepsietypischer Aktivität jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt zu sein. Rowan et al. konnten einen signifikant höheren Informationsgewinn durch Schlafentzug im Vergleich mit medikamentös induziertem Schlaf nachweisen [Rowan et al. 1982]. Andere Studien haben die aktivierende Wirkung auf epilepsietypische Aktivität von Schlaf nach Schlafentzug und Schlaf ohne Schlafentzug verglichen. Dabei konnten Degen et al. keinen signifikanten Unterschied nachweisen [Degen et al. 1987]. Im Gegensatz dazu beschrieben Fountain et al. eine Aktivierung von epilepsietypischen Potentialen durch Schlafentzug unabhängig von den Schlafstadien [Fountain et al. 1998].

Allerdings wurden in die angeführten Studien auch Patienten mit generalisierter Epilepsie eingeschlossen. Spezielle Aussagen für Patienten mit fokaler Epilepsie wurden nicht



getroffen, so dass diese Befunde für Patienten mit fokaler Epilepsie lediglich hinweisenden Charakter haben.

Die HV sollte gegenüber dem Schlaf völlig im Hintergrund stehen. Ein Vorteil in der Aktivierung von IETP kann bei Patienten mit fokaler Epilepsie durch sie nicht erzielt werden (siehe 4.3.2). Allerdings ist sie im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring zur Auslösung von Anfällen durchaus geeignet (siehe 4.4.3).

Im Routine-EEG kommt es nicht darauf an, die interiktalen Befunde anhand von iktalen Befunden zu überprüfen, sondern es sollen anhand von IETP möglichst viele Hinweise auf die Art der Epilepsie gewonnen werden. Daher sollte die HV bei Patienten mit Verdacht auf fokale Epilepsie, wenn überhaupt, nur einmalig beim ersten EEG und erst am Ende der Ableitung durchgeführt werden, um ein mögliches Einschlafen des Patienten nicht zu verhindern. Sie sollte auch nur dann durchgeführt werden, wenn keine Anzeichen für ein Einschlafen des Patienten zu erkennen sind. Wenn der Patient vor Durchführung der HV einschläft, sollte er auf keinen Fall zur Weiterführung der HV geweckt werden.

## ***4.2 Aktivierung von IETP durch die einzelnen Schlafstadien***

### **4.2.1 NREM-Schlaf**

#### ***4.2.1.1 Vergleich mit der Literatur***

Viele Studien haben bei fokaler Epilepsie bisher eine unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Schlafstadien auf IETP festgestellt. Die überwiegende Mehrzahl der ausgewerteten Studien mit extra- oder intrakraniellen Elektroden zeigen, dass die stärkste Aktivierung von IETP im tiefen NREM-Schlaf (Schlafstadien III und IV) stattfindet. Dem leichten NREM-Schlaf (Schlafstadien I und II) wird eine geringere Aktivierung zugeschrieben, die jedoch immer noch deutlich über dem Wach-EEG liegt [Lieb et al. 1980, Rossi et al. 1984, Sammaritano et al. 1991]. Malow et al. berücksichtigten das Wach-EEG in ihren Studien nicht, differenzierten im Gegensatz zu den genannten Studien jedoch zwischen Schlafstadium I und Schlafstadium II. Sie beschrieben die höchste Anzahl an IETP ebenfalls im tiefen NREM-Schlaf, danach folgten in absteigender Reihenfolge Schlafstadium II und Schlafstadium I [Malow et al. 1997, Malow et al. 1998].

Die vorliegende Studie zeigte in allen NREM-Schlafstadien eine bessere Aktivierung von IETP als im Wach-EEG. Im Gegensatz zu den zitierten Studien zeigte sich jedoch die größte Anzahl an IETP nicht im tiefen NREM-Schlaf, sondern im leichten NREM-Schlaf. Die stärkste Aktivierung fand in Schlafstadium II statt (Ergebnisse siehe 3.3.2.1).

Allerdings konnten anhand der berechneten p-Werte keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Schlafstadien gewonnen werden. Insofern könnte die Abweichung von den angeführten Studien im Bereich der zufälligen Variabilität liegen.

Ein anderer Grund könnte darin bestehen, dass in der vorliegenden Studie hauptsächlich die frühen Anteile von Schlafstadium III als Schlafstadium III/IV berücksichtigt wurden. Denn in der vorliegenden Studie wurde bei der Auswertung der Schlafstadien nicht zwischen Schlafstadium III und IV differenziert, d.h. es wurden die ersten zwölf 30-Sekunden-Abschnitte, egal ob sie Schlafstadium III oder IV entsprachen, als Schlafstadium III/IV berücksichtigt (Methodik siehe 2.2.1.3). Da Schlafstadium IV erst nach Schlafstadium III auftritt [Niedermeyer 1999], ist zu erwarten, dass in der vorliegenden Studie hauptsächlich die frühen Anteile von Schlafstadium III als Schlafstadium III/IV berücksichtigt wurden. In einer Studie von Sammaritano et al. zeigte sich durch Schlafstadium IV eine stärkere Aktivierung von IETP als durch Schlafstadium III [Sammaritano et al. 1991]. Malow et al. fanden eine positive Korrelation zwischen Log-Delta-Power, einem Maß für die Schlaftiefe [Malow et al. 1997], und der Häufigkeit von IETP [Malow et al. 1997, Malow et al. 1998]. Dieser Befund weist auch auf eine stärkere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium IV im Vergleich mit Schlafstadium III hin, da die Log-Delta-Power in Schlafstadium IV größer ist als in Schlafstadium III. Aus den genannten Aspekten ist zu folgern, dass die bereits zitierten Studien unter Berücksichtigung der Schlafstadien III und IV über ihre gesamte Dauer eine stärkere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium III/IV ermittelt haben als die vorliegende Studie, da die vorliegende Studie hauptsächlich die frühen Anteile von Schlafstadium III berücksichtigt hat und daher das stärker aktivierende Schlafstadium IV seltener einbezogen wurde.

Diese Erklärung wird allerdings durch einen Befund von Sammaritano et al. relativiert. Sie stellten bei getrennter Untersuchung von Schlafstadium III und IV eine stärkere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium III im Vergleich zum leichten NREM-

Schlaf fest [Sammaritano et al. 1991]. Demzufolge hätte die Unterschätzung der Aktivierung von IETP durch Schlafstadium III/IV in der vorliegenden Studie nur dazu geführt haben können, dass lediglich ein geringerer Unterschied in der Aktivierung von IETP zwischen Schlafstadium II und III/IV als bei den zitierten Studien festgestellt worden wäre. Nicht zu erklären bleibt jedoch die stärkere Aktivierung von IETP durch Schlafstadium II gegenüber Schlafstadium III/IV in der vorliegenden Studie.

Eine weiterer Grund für die Abweichung der vorliegenden Studie von den zitierten Studien könnte darin bestehen, dass einige der zitierten Studien Schlafstadium II und das in der vorliegenden Studie etwas schwächer aktivierend wirkende Schlafstadium I zusammengefasst haben [Lieb et al. 1980, Rossi et al. 1984, Sammaritano et al. 1991]. Infolgedessen könnte es zu einer Unterschätzung der Aktivierung von IETP im leichten NREM-Schlafs durch die angegebenen Studien gekommen sein. Diese Vermutung wird jedoch durch die Studien von Malow et al. nicht bestätigt, da diese Schlafstadium I und Schlafstadium II getrennt berücksichtigt haben und trotzdem in Schlafstadium II eine geringere Aktivierung als im Tiefschlaf fanden [Malow et al. 1997].

Aus den bisherigen Betrachtungen ergibt sich, dass keine eindeutigen Erklärungen gegeben werden können, warum die vorliegende Studie von den zitierten Studien abweicht. Am ehesten ist anzunehmen, dass die zufällige Variabilität in Kombination mit der unterschiedlichen Methodik in Bezug auf die ausgewerteten Anteile der Schlafstadien zu einem unterschiedlichen Ergebnis geführt hat.

#### ***4.2.1.2 Folgerungen***

Die vorliegende Studie hat ergeben, dass alle NREM-Schlafstadien dem Wach-EEG und auch der HV (siehe 4.1) in der Aktivierung von IETP bei Patienten mit fokaler Epilepsie überlegen sind. Es sollte daher versucht werden, den Patienten bei Ableitung eines Routine-EEG zum Schlafen zu bringen, um damit die Sensitivität des Routine-EEG in der Diagnostik fokaler Epilepsien zu erhöhen.

Die Wahrscheinlichkeit, im EEG NREM-Schlaf abzuleiten, könnte durch Schlafentzug oder Gabe von schlafinduzierenden Medikamenten erhöht werden (siehe 4.1.2).

Die stärkste Aktivierung von IETP zeigte sich in der vorliegenden Studie in Schlafstadium II. Danach folgten in absteigender Reihenfolge Schlafstadium I und Schlafstadium

---

III/IV. Anhand der berechneten p-Werte konnten jedoch keine Hinweise auf Unterschiede in der Aktivierung von IETP durch die einzelnen NREM-Schlafstadien gewonnen werden.

Es scheinen also nach der vorliegenden Studie keine deutlichen Unterschiede in der Aktivierung von IETP zwischen den einzelnen NREM-Schlafstadien vorzuliegen. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist also bereits leichter Schlaf (Schlafstadien I und II) ausreichend für die Aktivierung von IETP. Demnach kann es nicht als Nachteil des Routine-EEG angesehen werden, dass nur eine sehr geringe Chance besteht, die späten Tiefschlafanteile zu erreichen [Niedermeyer 1999].

## **4.2.2 REM-Schlaf**

### ***4.2.2.1 Vergleich mit der Literatur***

Die Wirkung des REM-Schlafes in der Aktivierung von IETP konnte im Gegensatz zum NREM-Schlaf bisher nicht eindeutig beschrieben werden.

So stellten Sammaritano et al. in ihrer Studie bei lediglich fünf von 40 Patienten die stärkste Aktivierung von IETP durch Schlafstadium REM fest. Sie deuteten diesen Befund dahingehend, dass das Schlafstadium REM in der Stärke seiner Aktivierung dem Wach-EEG entspricht [Sammaritano et al. 1991].

Dieser Zusammenhang wurde auch durch Lieb et al. bestätigt. Sie untersuchten zehn Patienten mit mehreren intrakraniellen Elektroden. Dabei fanden sie bei vier Patienten an den meisten Elektroden mehr IETP im Schlafstadium REM als im Wach-EEG. Bei weiteren vier Patienten trat genau der umgekehrte Fall ein. Zwei Patienten hatten an der Hälfte der Elektroden mehr IETP im Wach-EEG und an der anderen Hälfte mehr IETP im Schlafstadium REM [Lieb et al. 1980]. Dies lässt auf eine annähernde Übereinstimmung der Aktivierung von IETP durch Wach-EEG und Schlafstadium REM schließen.

Ein anderes Ergebnis zeigte sich jedoch bei Rossi et al. Sie führten eine Studie mit intrakraniellen Elektroden an 19 Patienten durch. Dabei beschrieben sie in der am stärksten epileptogenen Region mehr IETP im Schlafstadium REM als im Wach-EEG, in anderen Regionen weniger IETP als im Wach-EEG. Insgesamt fanden sie im Schlafstadium REM weniger IETP als im Wach-EEG [Rossi et al. 1984].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit der bisherigen Literatur dahingehend, dass Schlafstadium REM dem Wach-EEG ähnlicher ist als die NREM-Schlafstadien (Ergebnisse siehe 3.3.2.2). Eine klare Aussage, ob Schlafstadium REM dem Wach-EEG in der Aktivierung von IETP überlegen ist, kann jedoch anhand der vorliegenden Studie nicht getroffen werden. Die Daten weisen jedoch eher auf eine annähernde Übereinstimmung der aktivierenden Wirkung auf IETP von Schlafstadium REM und dem Wach-EEG hin. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass eine leicht aktivierende Wirkung des Schlafstadiums REM vorhanden ist, die erst bei höherer Anzahl an Patienten statistisch nachweisbar wäre.

#### ***4.2.2.2 Folgerungen***

Da Schlafstadium REM keine so ausgeprägte Aktivierung von IETP wie die NREM-Schlafstadien hervorruft, ist ein Erreichen des REM-Schlafes zur Aktivierung von IETP bei Patienten mit fokaler Epilepsie nicht erforderlich. Es gibt jedoch Studien, die eine bessere Lokalisation der irritativen Zone in Schlafstadium REM beschreiben [Lieb et al. 1980, Sammaritano et al. 1991]. Als irritative Zone wird der Kortextbereich bezeichnet, der für die Generierung der IETP verantwortlich ist [Rosenow u. Lüders 2001]. In einer Studie von Malow et al. hingegen konnten durch Erreichen von Schlafstadium REM keine zusätzlichen Informationen über die Lage der irritativen Zone gewonnen werden [Malow et al. 1999].

Das Routine-EEG wird meist nicht durchgeführt, um eine genaue Lokalisation der irritativen Zone vorzunehmen, sondern um die Verdachtsdiagnose einer Epilepsie zu überprüfen. Daher ist es im Routine-EEG wichtig, möglichst viele Hinweise auf eine Epilepsie zu erhalten. Zu diesem Zweck ist Schlafstadium REM jedoch schlechter als die NREM-Schlafstadien geeignet. Es ist also nicht nachteilig, dass das Schlafstadium REM im Routine-EEG selten auftritt [Niedermeyer 1999].

---

## ***4.3 Aktivierung von IETP durch Hyperventilation***

### **4.3.1 Vergleich mit der Literatur**

Bisher wurden in der Literatur nur Angaben zu der Häufigkeit gemacht, mit der bei Patienten durch HV IETP aktiviert werden konnten. Mit Hilfe von statistischen Testverfahren wurde bisher kein Vergleich zwischen Wach-EEG und HV durchgeführt.

Miley und Forster konnten bei 28 (11%) von 255 Patienten mit komplex fokalen Anfällen EEG-Veränderungen durch HV hervorrufen, bei elf (4,4%) klinische Anfälle und bei 17 (6,6%) IETP [Miley u. Forster 1977]. Sie benutzten dabei die Definitionen der Aktivierungstypen I und II nach Celesia und Paulsen [Celesia u. Paulsen 1972] (Methodik siehe 2.2.3). Ebenfalls unter Verwendung dieser Definitionen beschrieben Celesia et al. eine Aktivierung von IETP durch HV bei zwei (17%) von zwölf Patienten mit komplex fokalen Anfällen [Celesia et al. 1975].

Die Tatsache, dass bereits die alleinige Verlängerung der EEG-Ableitung ohne Durchführung von Aktivierungsmethoden zu einem Informationsgewinn führt [Kaplan u. Lesser 1990, Patel u. Maulsby 1987, Pratt et al. 1968], bedeutet gleichzeitig auch, dass es unter HV allein durch die Verlängerung und nicht durch die HV zu einer Zunahme der IETP kommen kann. Bei Benutzung der Definitionen nach Celesia und Paulsen werden nur die Fälle berücksichtigt, in denen es zu einer Aktivierung von IETP durch HV kommt. Die Fälle, in denen es durch HV zu einer geringeren Aktivierung als durch das Wach-EEG kommt, werden jedoch nicht berücksichtigt. Somit wird die HV in ihrer Wirkung überschätzt.

Anhand der vorliegenden Studie kann dies belegt werden. Zunächst ergaben sich bei Verwendung der Definitionen nach Celesia und Paulsen deutliche Vorteile der HV gegenüber dem Wach-EEG (Ergebnisse siehe 3.3.3). In Abb. 7 entspricht dies den positiven Ausschlägen bei fünfminütiger und dreiminütiger HV. Zusätzlich sind in Abb. 7 als negative Ausschläge im Sinne einer Hemmung die Fälle eingetragen, in denen es bei Vorliegen von IETP im Wach-EEG zu einem Fehlen oder einer Abnahme der IETP um mindestens 30% unter HV kam. Es wird deutlich, dass der Unterschied zwischen positiven und negativen Ausschlägen bei fünfminütiger HV nur sehr gering ist. Bei dreiminütiger HV überwiegt sogar der negative Ausschlag, d.h. die Abnahme der Anzahl an

---

IETP unter dreiminütiger HV überwiegt die Zunahme. Beim Vergleich von HV und Wach-EEG mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon, der auch die Fälle berücksichtigt, in denen unter HV weniger IETP als im Wach-EEG vorliegen, konnten keine Vorteile der HV gegenüber dem Wach-EEG aufgezeigt werden. Die Definitionen nach Celesia und Paulsen sind deshalb kein geeignetes Maß für die Wirkung der HV, da sie zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen.

Morgan und Scott erzeugten bei 51 (28%) von 180 Patienten mit fokalen Anfällen eine Zunahme von EEG-Veränderungen durch HV, wobei sie zusätzlich zu IETP auch regionale Verlangsamungen und asymmetrische Hintergrundaktivität miteinbezogen [Morgan u. Scott 1970]. Sie unterschieden nur zwischen neu aufgetretener Aktivität (acht Patienten) und Aktivitätszunahme (43 Patienten). Da eine Verringerung der Aktivität unter HV nicht berücksichtigt wurde, ist auch hier mit einer Überschätzung der Aktivierung durch die HV zu rechnen. Außerdem könnte es allein durch die zusätzliche Berücksichtigung von regionalen Verlangsamungen und asymmetrischer Hintergrundaktivität zu einer besseren Bewertung der HV gekommen sein.

Gabor und Ajmone Marsan konnten bei vier (6%) von 67 Patienten mit rein unilateraler fokaler Epilepsie einen aktivierenden Effekt der HV auf IETP feststellen [Gabor u. Ajmone Marsan 1969]. Auch in dieser Studie wurde eine Verringerung der Aktivität unter HV nicht berücksichtigt. Die trotzdem relativ seltene Aktivierung von IETP könnte auf die Selektion von Patienten mit rein unilateraler fokaler Epilepsie und damit relativ begrenzter Pathologie zurückzuführen sein, da bei diesen Patienten IETP wesentlich seltener auftreten.

Im Rahmen einer Untersuchung zur transkraniellen Magnetstimulation konnten Schüler et al. bei sechs (60%) von zehn Patienten mit medikamentös nicht behandelbarer fokaler Epilepsie unter HV einen signifikanten Anstieg der Anzahl an IETP feststellen, zu einem signifikanten Abfall kam es bei keinem Patienten [Schüler et al. 1993]. Zusätzlich hatten zwei Patienten (20%) unter HV einen Anfall. Alle Patienten befanden sich im prächirurgischen Monitoring unter Einschluss von Foramen-ovale-Elektroden und subduralen Elektroden. Die sehr deutliche Wirkung der HV in dieser Studie könnte auf die intrakraniellen Elektroden zurückzuführen sein, die EEG-Veränderungen in sehr kleinen Bereichen der Hirnoberfläche registrieren können [Rosenow u. Lüders 2001].

---

Möglicherweise werden durch HV bevorzugt stark lokalisierte IETP hervorgerufen, die im Oberflächen-EEG nicht erkannt werden können.

Die Definitionen nach Celesia und Paulsen wurden in der vorliegenden Studie nur bei gleichzeitiger Beschreibung der Hemmung durch die jeweilige Aktivierungsmethode benutzt (Methodik siehe 2.2.3), um eine Überschätzung der Wirkung der jeweiligen Aktivierungsmethode zu verhindern. Ferner wurden bei Durchführung des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon die Differenzen der IETP zwischen Wach-EEG und dreiminütiger bzw. fünfminütiger HV gebildet. Auf diese Weise wurden auch die Fälle berücksichtigt, in denen es im Wach-EEG zu einer stärkeren Aktivierung von IETP als durch HV kam.

Mit Hilfe dieses Tests ließ sich kein Vorteil der dreiminütigen HV gegenüber dem Wach-EEG aufzeigen. Auch die Verlängerung der Dauer der HV auf fünf Minuten, wie in der Literatur empfohlen [Daly 1990, Drury 1996, Drury 2000, Miley u. Forster 1977], konnte kein besseres Ergebnis produzieren.

Allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass ein aktivierender Effekt der HV vorhanden ist, der erst bei höherer Anzahl an Patienten nachweisbar wäre. Es ist jedoch anzunehmen, dass ein solcher Effekt, wenn überhaupt vorhanden, nur schwach ist, da er sich in der vorliegenden Studie unter Einschluss von 20 Patienten nicht gezeigt hat.

### **4.3.2 Folgerungen**

Die vorliegende Studie zeigte keine bessere Aktivierung von IETP durch dreiminütige und fünfminütige HV als durch das Wach-EEG bei Patienten mit fokaler Epilepsie. Die HV ist also nicht in der Lage, die Sensitivität des EEG in der Diagnostik von fokalen Epilepsien zu erhöhen. Im Routine-EEG ist die Durchführung einer HV daher nicht zu empfehlen. Dies gilt sowohl für dreiminütige als auch für fünfminütige HV. Die so gesparte Zeit sollte besser dazu genutzt werden, ein Schlaf-EEG abzuleiten (siehe 4.2.1.2).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie besteht darin, dass beim Vergleich von Aktivierungsmethoden mit dem Wach-EEG oder untereinander die Definitionen der Aktivierungstypen I und II nach Celesia und Paulsen nicht weiter verwendet werden sollten. Denn diese berücksichtigen die Hemmung von IETP bei Einsatz einer Aktivierungsmethode nicht und überschätzen daher meist die Aktivierung von IETP



durch diese Methode. Statt dessen sollte eine quantitative Beschreibung anhand der absoluten Häufigkeiten der IETP erfolgen, wobei naturgemäß auch die Hemmung berücksichtigt wird. Diese Häufigkeiten können dann mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon verglichen werden.

## ***4.4 Diagnostische Hinweise durch Anfälle unter HV***

### **4.4.1 Vergleich mit der Literatur**

Miley und Forster konnten Anfälle durch HV bei elf (4,4%) von 255 Patienten mit komplex fokalen Anfällen hervorrufen [Miley u. Forster 1977]. Außerdem zitierten sie eine Studie, die bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen eine Aktivierung von Anfällen durch HV in 10% der Fälle angab [Fukuzawa et al. 1971]. Schüler et al. stellten bei zwei (20%) von zehn Patienten mit medikamentös nicht behandelbarer fokaler Epilepsie unter HV eine Anfallsaktivierung fest [Schüler et al. 1993].

In der vorliegenden Studie traten bei drei Patienten (15%) Anfälle unter HV auf (Ergebnisse siehe 3.3.4). Unter Berücksichtigung aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie konnten bei elf (14,1%) von 78 Patienten Anfälle durch HV ausgelöst werden. Wenn nur die Patienten berücksichtigt werden, bei denen die Durchführung einer HV dokumentiert wurde, traten bei elf (24,4%) von 45 Patienten mit fokaler Epilepsie Anfälle unter HV auf.

Der im Vergleich zur Literatur recht hohe Wert von 24,4% könnte auf das Patientenkollektiv des Video-EEG-Monitorings zurückzuführen sein, das im Vergleich zu dem Patientenkollektiv im Routine-EEG einen wesentlich größeren Anteil an Patienten mit hochaktiver Epilepsie beinhaltet. Der hohe Anteil (80%) der durch HV ausgelösten Anfälle in der Gruppe der Patienten mit dualer Pathologie, die aufgrund der beiden epileptogenen Zonen eine besonders schwere Form darstellt, stützt diese Vermutung.

Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung einer HV besonders dann dokumentiert wird, wenn durch sie ein Anfall ausgelöst wurde. Wenn kein Anfall ausgelöst wurde, wird die Dokumentation häufiger vergessen. Es ist also nicht auszuschließen, dass die Wirksamkeit der HV bei der retrospektiven Analyse und alleiniger Berücksichtigung der Patienten mit dokumentierter HV im Sinne eines Selektionsbias

überschätzt wurde. Die bei den 20 Patienten der vorliegenden Studie ermittelte Anfallshäufigkeit von 15% dürfte der Realität eher entsprechen. Dennoch ist die retrospektive Analyse sehr gut geeignet, um den Zusammenhang zwischen der Anfallsauslösung durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ zu überprüfen, da anzunehmen ist, dass sich der Selektionsbias in ähnlicher Stärke auf beide Gruppen ausgewirkt hat.

Im Rahmen der vorliegenden Studie war bei allen Patienten zunächst eine fünfminütige HV durchgeführt worden, bei der keine Anfälle aufgetreten waren. Zehn Minuten später wurde die dreiminütige HV begonnen. Während oder kurz nach Ende der dreiminütigen HV traten dann bei drei Patienten Anfälle auf (siehe Tabelle 6).

Die Tatsache, dass bei Patient 11 der Anfall ca. drei Minuten nach Ende der dreiminütigen HV auftrat, spricht nicht gegen eine Auslösung durch die HV. Dies wird in einer Arbeit von Achenbach-Ng et al. deutlich. Demnach kommt es in den ersten Minuten nach Ende der HV zu einer Hypoventilation, um den erniedrigten  $P_aCO_2$  des Körpers wieder zu erhöhen. Die Hypoventilation führt gleichzeitig zu einer Senkung des  $P_aO_2$ , dessen Minimum nach ca. fünf Minuten erreicht ist. Der  $P_aCO_2$  erreicht nach ca. sieben Minuten wieder Normalwerte. Nach insgesamt ca. zwölf Minuten kommt es dann zu einer Normalisierung des  $P_aO_2$  [Achenbach-Ng et al. 1994]. Zum Zeitpunkt des Anfalls lag also wahrscheinlich ein erniedrigter  $P_aCO_2$  vor, was zur Auslösung des Anfalls geführt haben könnte.

Da alle drei Anfälle unter HV im Rahmen der vorliegenden Studie durch eine neokortikale Pathologie ausgelöst worden waren, wurde der Zusammenhang zwischen Diagnose und Auslösung von Anfällen durch HV an allen bisherigen Patienten mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV des Video-EEG-Monitorings der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg genauer untersucht.

Nach Erhebung der Daten wurde entschieden, den Zusammenhang zwischen Anfallsauslösung durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ mit Hilfe eines statistischen Tests zu überprüfen (Methodik siehe 2.2.4.4). Die Entscheidung für gerade diesen Vergleich wurde getroffen, weil sich anhand der Daten deutliche Unterschiede bei die-

---

sen Diagnosen gezeigt hatten und auch für die Praxis relevante Folgerungen anhand dieses Vergleiches getroffen werden können.

Der so durchgeführte statistische Test wies auf ein gehäuftes Auftreten von Anfällen unter HV bei der Diagnose "rein neokortikale oder duale Pathologie" im Vergleich zu der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ hin ( $p=0,029$ ). Ein solcher Zusammenhang wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Da der Test in der vorliegenden Studie jedoch nicht konfirmatorisch durchgeführt wurde und die Fragestellung erst in Kenntnis der Daten formuliert wurde, kann dieses Ergebnis nicht als eindeutiger Beweis gewertet werden, sondern bedarf der Überprüfung durch eine prospektive Studie.

Weitere Hinweise gibt die Tatsache, dass bei lediglich zwei (18,2%) der elf Anfälle unter HV der Ursprung im Allokortex vermutet wurde. So hatte ein Patient mit einseitiger mesialer TLE aufgrund eines allokortikalen Tumors einen Anfall unter HV, dessen Ursprung dem EEG nach im Allokortex lag. Ein anderer Patient mit dualer Pathologie hatte einen Anfall unter HV, der seinen Ursprung vermutlich ebenfalls im Allokortex hatte. Es scheint also eine schwache Wirkung der HV auf den Allokortex vorzuliegen, die allerdings nur in wenigen Fällen zur Auslösung von Anfällen führt. Andererseits könnte zumindest bei dem Patienten mit dualer Pathologie eine Triggerung des Anfalls im Allokortex durch die neokortikale epileptogene Zone stattgefunden haben. Letztendlich kann jedoch aufgrund der geringen Fallzahl keine sichere Aussage dazu gemacht werden.

Zusätzlich trat bei einem Patienten mit beidseitiger mesialer TLE ein Anfall auf, der seinen Ursprung im Neokortex hatte. Es wäre vorstellbar, dass dieser Anfall durch eine zweite epileptogene Zone ausgelöst wurde, die normalerweise nicht zur Auslösung von Anfällen führt. Erst bei Anwendung von Aktivierungsmethoden können solche epileptogenen Zonen Anfälle auslösen. In der Literatur wurde eine Auslösung von Anfällen durch derartige epileptogene Zonen bereits bei einer Reduktion der antiepileptischen Medikation beschrieben [So u. Fisch 1997, So 1992]. Es gibt zur Zeit allerdings keine Daten darüber, ob solche Zonen in die Resektion eingeschlossen werden sollten.

#### **4.4.2 Physiologische Erklärung der Abhängigkeit der Anfallsauslösung durch HV von der Lokalisation der epileptogenen Zone**

Nachdem sich ein gehäuftes Auftreten von Anfällen unter HV bei der Diagnose „rein neokortikale oder duale Pathologie“ im Vergleich zu der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ gezeigt hatte, stellte sich die Frage, welche physiologischen Mechanismen hinter diesem Zusammenhang stehen. Dazu wurden die physiologischen Grundlagen der Hyperventilationsreaktion anhand der Literatur nachvollzogen.

So zeigten Hanberry et al., dass Läsionen am oralen Pol des Thalamus die sogenannte ‚Recruiting Response‘ unterbinden, die sich durch weitgestreute kortikale EEG-Veränderungen nach repetitiver Stimulation von unspezifischen Thalamuskernen auszeichnet [Hanberry et al. 1954]. Später setzte Sherwin in einer Studie zur Wirkungsweise der HV bei Katzen stereotaktisch Läsionen an dieser Stelle, um selektiv diejenigen unspezifischen thalamokortikalen Projektionen zu unterbrechen, die für die Übertragung der ‚Recruiting Response‘ verantwortlich sind. Nach Unterbrechung dieser Projektionen konnte Sherwin keine Hyperventilationsreaktion am Kortex mehr nachweisen [Sherwin 1967].

Hanberry et al. stellten aufgrund ihrer Versuchsergebnisse die Theorie auf, dass die posterioren unspezifischen Kerne des Thalamus die ‚Recruiting Response‘ über multisynaptische Projektionswege in die oralen unspezifischen Kerne weiterleiten. Von dort wird dann die Erregung über unspezifische thalamokortikale Projektionen auf den Kortex übertragen. Eine Projektion in den Hippokampus beschrieben sie dabei nicht. Die Lage des letzten Neurons der multisynaptischen Projektion konnten sie auf die Kerne Nucleus ventralis anterior, Nucleus reticularis und den anterioren Anteil des Nucleus ventralis medialis eingrenzen. Obwohl sie feststellten, dass sie keine sichere Aussage machen konnten, vermuteten sie das letzte Neuron im Nucleus reticularis [Hanberry et al. 1954]. Inzwischen wurde gezeigt, dass der Nucleus reticularis keine efferenten Projektionen zum Kortex sendet [Jones 1975], der Nucleus ventralis anterior jedoch ausgedehnte Projektionen zum Kortex hat. Dabei projizieren die einzelnen Neuronen des Nucleus ventralis anterior durch Entsendung von Kollateralen diffus in große Bereiche hauptsächlich des frontalen Kortex [Carmel 1970]. Aus den genannten Punkten er-

gibt sich, dass das letzte Neuron derjenigen unspezifischen thalamokortikalen Projektionsbahn, die die ‚Recruiting Response‘ überträgt, wahrscheinlich im Nucleus ventralis anterior liegt.

Allerdings wurden in der Literatur auch für andere unspezifische Kerne direkte thalamokortikale Projektionen beschrieben. Nun stellt sich die Frage, ob die Hyperventilationsreaktion zusätzlich auch über diese Projektionen übertragen wird. So beschrieben Steriade und Glenn direkte thalamokortikale Projektionen der intralaminären unspezifischen Kerne, wobei im Gegensatz zu den Efferenzen des Nucleus ventralis anterior, bei denen eine diffuse Projektion vorliegt [Carmel 1970], nach Steriade und Glenn jedem Neuron spezifisch ein entsprechender kleiner Kortextbereich zugeordnet ist [Steriade u. Glenn 1982].

Die unterschiedliche anatomische Organisation im Gegensatz zu den Efferenzen des Nucleus ventralis anterior wird auch in einer Studie von Herkenham deutlich. Er zeigte an Ratten, dass die Axone der intralaminären Kerne hauptsächlich in Schicht VI des Kortex enden, in geringerem Ausmaß auch in Schicht V. Die Axone des Nucleus ventralis anterior enden im Gegensatz dazu in den Schichten I und VI, in bestimmten Kortextbereichen auch in anderen Schichten [Herkenham 1980]. Hier scheint es jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten zu geben [Steriade u. Glenn 1982].

Eine zusätzliche Übertragung der ‚Recruiting Response‘ über die direkte thalamokortikale Projektion der intralaminären Kerne ist also nicht anzunehmen, da diese anatomisch anders organisiert ist als die Projektion vom Nucleus ventralis anterior zum Kortex. Auch Herkenham vermutete anhand der Ergebnisse seiner Studie, dass die intralaminären Kerne nicht an der Übertragung der ‚Recruiting Response‘ beteiligt sind, sondern andere Arten von Einflüssen auf kortikale Neurone ausüben [Herkenham 1980].

Nachdem die an der Hyperventilationsreaktion beteiligten Projektionen und Kerne beschrieben wurden, ist zu klären, ob die Projektionen in unterschiedlicher Stärke in Allo- und Neokortex projizieren. Denn so ließe sich eine unterschiedliche Wirkung der HV auf Allo- und Neokortex erklären. Im Folgenden wird untersucht, ob der Hippokampus Afferenzen aus den an der Hyperventilationsreaktion beteiligten Projektionen und Kernen erhält.

---

Zur Identifizierung solcher Afferenzen wurde vielfach die Methode der retrograden Anreicherung eingesetzt. Dabei wird im Tierversuch *in vivo* eine Substanz in die Struktur eingebracht, deren Afferenzen identifiziert werden sollen. Die Substanz wird dann retrograd in das Perikaryon transportiert. Nach einer bestimmten Zeitspanne wird das Hirn entnommen und untersucht. Dabei können die Perikarya identifiziert werden, die Afferenzen zu der entsprechenden Struktur senden.

In einer solchen Studie konnten Wyss et al. bei Einbringung von Substanzen in den Hippokampus der Ratte keine Anreicherung im Nucleus ventralis anterior und im Nucleus reticularis feststellen. Die intralaminären Kerne und der Nucleus ventralis medialis wurden in der Studie nicht erwähnt, die in der Arbeit gezeigte grafische Darstellung der Versuchsergebnisse zeigte im Bereich dieser Kerne jedoch keine Anreicherung [Wyss et al. 1979].

In einer anderen Studie wurde Peroxidase in das Präsubikulum der Katze eingebracht, das zum dreischichtigen Allokortex des Hippokampus gehört. Hier fand sich keine retrograde Anreicherung im Nucleus ventralis anterior, Nucleus reticularis und dem Nucleus centralis medialis, dem größten der intralaminären Kerne. Der Nucleus ventralis medialis und die restlichen intralaminären Kerne wurden nicht explizit erwähnt, in den grafischen Darstellungen der Versuchsergebnisse dieser Studie war im Bereich dieser Nuklei allerdings keine Anreicherung dargestellt [Robertson u. Kaitz 1981].

Es wurde also in zwei verschiedenen Studien festgestellt, dass der Hippokampus keine Afferenzen von den an der Hyperventilationsreaktion beteiligten Kernen erhält. Auch die intralaminären Kerne, für die eine Beteiligung an der Übertragung der HV-Reaktion nicht anzunehmen ist, senden keine Projektionen zum Hippokampus.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, dass keine Projektionen vom Thalamus zum Allokortex vorhanden sind, die eine HV-Reaktion auslösen. Daher könnte eine HV-Reaktion im Allokortex, wenn überhaupt, nur durch sekundäre Projektionen vom Neokortex ausgelöst werden. Ob solche die HV-Reaktion übertragenden Projektionen vorhanden sind und ob sie die HV-Reaktion in gleicher Stärke übertragen, wurde bisher nicht beschrieben.

---

Eine fehlende oder schwache Auslösung der HV-Reaktion im Allokortex könnte demnach der Grund sein, warum die HV bezüglich der Auslösung von Anfällen bei rein allokokortikaler Epilepsie deutlich weniger effektiv ist als bei neokortikaler Verursachung oder Mitverursachung der Epilepsie.

#### **4.4.3 Folgerungen**

In der vorliegenden Studie trat eine Anfallsauslösung durch HV bei drei (15%) von 20 Patienten mit fokaler Epilepsie auf. Unter Berücksichtigung aller bisherigen Patienten mit fokaler Epilepsie des Video-EEG-Monitorings trat bei elf (14,1%) von 78 Patienten eine Anfallsauslösung durch HV auf. Somit ist die HV bei fokaler neokortikaler Epilepsie als Instrument zur Auslösung von Anfällen sehr gut geeignet.

Im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring ist die Auslösung von Anfällen notwendig, um anhand der Lage des Anfallsursprungs Rückschlüsse auf die Lokalisation der epileptogenen Zone ziehen zu können. Die HV als Instrument zur Anfallsauslösung ist also im prächirurgischen Monitoring sehr nützlich, da sie zu einer Verkürzung der Dauer des Monitorings und damit einer geringeren Belastung des Patienten und einer Kostensparnis führt.

Es muss dabei aber immer berücksichtigt werden, dass es unter HV auch zur Auslösung von Anfällen kommen kann, die nicht typisch für den Patienten sind und von einer anderen epileptogenen Zone hervorgerufen werden als es bei den typischen Anfällen des Patienten der Fall ist. Unter Berücksichtigung aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings trat dies bei einem (9,1%) der elf ausgelösten Anfälle auf. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass solche epileptogenen Zonen später auch ohne Aktivierung zur Auslösung von Anfällen führen können. Daher ist die präoperative Kenntnis solcher epileptogenen Zonen auf jeden Fall wünschenswert.

Aus den genannten Punkten ergibt sich, dass die Auslösung von Anfällen durch HV immer zu einem Informationsgewinn führt, da sie entweder die eigentliche oder eine der eigentlichen epileptogenen Zonen bestätigt oder Hinweise auf eine zusätzliche epileptogene Zone liefert, die ohne Anwendung von Aktivierungsmethoden nicht zur Auslösung von Anfällen führt.

Zusätzlich zeigte sich bei Berücksichtigung aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV ein gehäuftes Auftreten von Anfällen unter HV bei der Diagnose "rein neokortikale oder duale Pathologie" im Vergleich zu der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass man Zweifel an der Diagnose haben und die bisherigen Schlüsse überprüfen sollte, falls bei einem Patienten mit Verdacht auf rein mesiale TLE ein Anfall unter HV auftritt. Ein sicherer statistischer Nachweis konnte in der vorliegenden Studie nicht geführt werden, so dass das Ergebnis lediglich als Hinweis gewertet werden kann.

Allerdings sollte im Fall einer Anfallsauslösung durch HV bei einem Patienten mit Verdacht auf eine reine HS die Diagnose unbedingt eingehend überprüft werden, bis der entsprechende Zusammenhang durch eine prospektive Folgestudie bestätigt oder abgelehnt wird.

#### ***4.5 Unterschiede der Auswertungen der EEGs durch zwei Untersucher bezüglich der Anzahl an IETP***

Um eine Beeinflussung des Studienergebnisses durch die das EEG auswertenden Ärzte erkennen zu können, wurde im Studienprotokoll festgelegt, die Übereinstimmung der beiden Auswertungen durch statistische Beschreibung der Verteilung der Differenzen zu überprüfen. Die beiden Auswertungen unterschieden sich jedoch in der Anzahl der markierten IETP weitaus stärker als erwartet. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Schwelle, ab der Potentiale eindeutig als IETP identifiziert werden, von der subjektiven Betrachtung der auswertenden Person abhängt.

Da zu erwarten ist, dass sich eine hohe oder niedrige Erkennungsquote von IETP bei einem Arzt gleichmäßig auf alle Aktivierungsmethoden auswirkt, wird der relative Unterschied zwischen den einzelnen Aktivierungsmethoden in Hinblick auf das Studienergebnis durch eine hohe oder niedrige Erkennungsquote nicht verändert. Daher wurde die Übereinstimmung mit Hilfe des Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman beschrieben (Methodik siehe 2.2.4.5).



Die hohe Gesamt-Korrelation der beiden Auswertungen zeigt eine in Hinblick auf das Studienergebnis hohe Übereinstimmung der beiden Auswertungen (Ergebnisse siehe 3.3.5). Die etwas geringere Korrelation der Ergebnisse in Schlafstadium III/IV, fünfminütiger und dreiminütiger HV könnte durch das Überwiegen von langsamen Wellen in diesen Aktivierungsmethoden bedingt sein, die möglicherweise die Erkennung von IETP erschweren.

#### ***4.6 Einfluss vorangegangener Anfälle auf das Studienergebnis***

Ein gehäuftes Auftreten von IETP nach Reduktion der antiepileptischen Medikation wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben. Allerdings aktivierte die Reduktion der Medikation IETP nicht unmittelbar, sondern führte über eine Zunahme von Anfällen zu einer Erhöhung der Anzahl an IETP [de Curtis u. Avanzini 2001, Gotman 1991, Gotman u. Koffler 1989, Gotman u. Marciani 1985, So u. Fisch 1997, So 1992]. Die Aktivierung hielt dabei einige Stunden bis einige Tage an, wobei sekundär generalisierte Anfälle IETP stärker aktivierten als fokale Anfälle [Gotman u. Koffler 1989, Gotman u. Marciani 1985]. Auch eine interindividuelle Variabilität war festzustellen [Gotman u. Koffler 1989]. Daher ist bei Überprüfung von Einflüssen auf das Studienergebnis nur die Berücksichtigung von vorangegangenen Anfällen notwendig, die Reduktion der Medikation muss nicht in die Betrachtung einbezogen werden (Methodik siehe 2.2.4.6).

Es wurde also analysiert, ob in der vorliegenden Studie Anfälle, die den ausgewerteten Schlafstadien weniger als 24 Stunden vorausgingen, den Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II beeinflusst haben. Da ein solcher Einfluss nicht aufgezeigt werden konnte, ist auch für die Vergleiche der anderen Schlafstadien mit der HV und dem Wach-EEG keine Beeinflussung zu erwarten (Ergebnisse siehe 3.3.6). Denn es ist nicht davon auszugehen, dass bei einer Beeinflussung der anderen Vergleiche gerade der Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II nicht beeinflusst wurde.

Der Einfluss von Anfällen, die der HV weniger als 24 Stunden vorausgingen, konnte nicht überprüft werden, da dieser Fall nur bei einem Patienten auftrat. Ein einziger Patient könnte das Studienergebnis jedoch nur in sehr geringem Ausmaß beeinflusst haben und kann daher vernachlässigt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, dass die Aktivierung von IETP durch Anfälle vor den Aktivierungsmethoden gegenüber der Wirkung der Schlafstadien zu schwach ist, um die Vergleiche zwischen Wach-EEG bzw. HV und den Schlafstadien zu beeinflussen.

Wach-EEG, fünfminütige und dreiminütige HV wurden entsprechend dem Studienprotokoll (Methodik siehe 2.2.1.2) jeweils ohne große Abstände innerhalb einer im Verhältnis zum Zeitpunkt des letzten Anfalls relativ kurzen Zeitspanne erhoben. Daher war eine Beeinflussung der Vergleiche zwischen Wach-EEG, fünfminütiger und dreiminütiger HV durch vorausgehende Anfälle ohnehin nicht zu erwarten, da sich eine Aktivierung von IETP durch vorangegangene Anfälle in ähnlichem Ausmaß auf jede dieser Aktivierungsmethoden hätte auswirken müssen.

#### ***4.7 Methodik***

Die in der vorliegenden Studie verwendete Methodik wurde teilweise bereits in den vorigen Kapiteln diskutiert. Daher werden in Folge nur diejenigen Punkte erörtert, die noch nicht erwähnt wurden. Auf die bereits erwähnten Punkte wird jeweils verwiesen.

Aufgrund der Anzahl an Patienten (20) konnte nur ein statistischer Test konfirmatorisch durchgeführt werden. Die Anzahl der Patienten wurde vor Studienbeginn festgelegt. Während der Durchführung der Studie wurden alle Patienten mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die ihr Einverständnis für eine Teilnahme an der Studie schriftlich erklärt hatten. Konfirmatorisch wurde der Vergleich von fünfminütiger HV mit Schlafstadium II durchgeführt. Alle anderen Vergleiche mit Hilfe von statistischen Tests dienten nur dazu, Hinweise zu gewinnen. Nachweise sollten und konnten durch sie nicht erbracht werden. Daher sollten in zukünftigen Studien die Folgerungen aus den nicht konfirmatorisch durchgeführten Tests überprüft werden. Insbesondere der Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Diagnose und Anfallsauslösung durch HV (Diskussion siehe 4.4) sollte wegen der großen klinischen Relevanz eingehend überprüft werden. Da dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie retrospektiv analysiert wurde, ist zur Überprüfung der Ergebnisse eine prospektive Studie zu empfehlen.

In die vorliegende Studie wurde ein hoher Anteil von Patienten mit medikamentös nicht oder nur mit geringem Erfolg behandelbarer Epilepsie eingeschlossen. Denn sowohl bei

---

den 20 Studienpatienten als auch bei den bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings, die zur Beurteilung des Einflusses der Diagnose auf die Auslösung von Anfällen durch HV herangezogen wurden, handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um Patienten im prächirurgischen Monitoring. Die Übertragbarkeit auf das Patientenkollektiv im Routine-EEG, das sich durch einen höheren Anteil an Patienten mit medikamentös gut behandelbarer Epilepsie auszeichnet, ist daher nicht uneingeschränkt möglich. Ein für das Routine-EEG repräsentatives Patientenkollektiv hätte man erreichen können, indem man gezielt Patienten einbestellt hätte, die dem Kollektiv im Routine-EEG entsprochen hätten. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Monitoring-Plätzen wären dadurch aber viele medizinisch notwendige Monitoring-Untersuchungen verzögert worden. Ein solches Vorgehen war daher ethisch nicht vertretbar.

Wünschenswert wäre auch eine Berücksichtigung der einzelnen Unterformen der fokalen Epilepsie gewesen. Diese konnten jedoch nicht berücksichtigt werden, da dazu eine deutlich höhere Anzahl an Patienten hätte untersucht werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Ein solches Vorgehen hätte den Zeitrahmen der Studie gesprengt. Andererseits können anhand des Einschlusskriteriums „fokale Epilepsie“ in der vorliegenden Studie sehr gut Informationen gewonnen werden, wie die Diagnostik durchzuführen ist, wenn bisher lediglich die Verdachtsdiagnose „fokale Epilepsie“ gestellt werden kann.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Reduktion der antiepileptischen Medikation durchgeführt. Eine solche wird im Rahmen des Video-EEG-Monitorings häufig durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Anfällen zu erhöhen. Für den Vergleich der Aktivierungsmethoden wäre eine gleichbleibende Medikation wünschenswert gewesen. Allerdings hätte eine solche dazu geführt, dass sich die Dauer des Monitorings verlängert hätte, da Anfälle seltener aufgetreten wären und somit die sichere Lokalisation der epileptogenen Zone verzögert worden wäre. Dies war gegenüber den Patienten aus ethischen Gründen nicht zu vertreten. In Kapitel 4.6 wurde bereits ausführlich diskutiert, dass kein Einfluss auf das Studienergebnis durch Anfälle und dementsprechend auch nicht durch die Medikamentenreduktion aufgezeigt werden konnte. Trotzdem wäre es wünschenswert, die Ergebnisse der vorliegenden Studie in einer anderen Studie ohne Reduktion der Medikation zu überprüfen.

In der statistischen Auswertung wurde der Anfallsursprung nicht berücksichtigt, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch allokortikale Anfälle unter HV bevorzugt bei zusätzlichem Vorliegen einer neokortikalen epileptogenen Zone auftreten. Daher wurde entschieden, nur das letztendlich für die Therapie entscheidende Kriterium, nämlich die Diagnose, zu berücksichtigen. Dies führte dazu, dass in die Gruppe mit der Diagnose „rein neokortikale oder duale Pathologie“ auch ein so diagnostizierter Patient mit einem allokortikalen Anfall eingeschlossen wurde (Ergebnisse siehe 3.3.4). In die Gruppe mit der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ wurde auch ein so diagnostizierter Patient mit einem nach EEG-Kriterien neokortikalen Anfall eingeschlossen.

Wie bereits in Kapitel 4.4.1 dargelegt, könnte es bei der retrospektiven Analyse der Anfallsauslösung durch HV an allen bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV durch den Selektionsbias zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der HV gekommen sein. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Anfallsauslösung durch HV und den beiden Diagnosen „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ und „rein neokortikale oder duale Pathologie“ ist die retrospektive Analyse jedoch sehr gut geeignet, da anzunehmen ist, dass sich der Selektionsbias in ähnlicher Stärke auf beide Gruppen ausgewirkt hat.

Die Zusammenfassung der Schlafstadien III und IV und die alleinige Berücksichtigung der ersten zwölf 30-Sekunden-Abschnitte der jeweiligen Schlafstadien hat wahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit von Schlafstadium III/IV geführt. Dies wurde in Kapitel 4.2.1.1 eingehend beschrieben. Auf eine Zusammenfassung der Schlafstadien III und IV könnte in Zukunft verzichtet werden. Um Schlüsse für das Routine-EEG ziehen zu können, sind Erkenntnisse über Schlafstadium IV allerdings nicht erforderlich, da nach Niedermeyer nur eine sehr geringe Chance besteht, die späten Tiefschlafanteile im Routine-EEG zu erreichen [Niedermeyer 1999]. Zusätzlich hätten auch alle 30-Sekunden-Abschnitte der jeweiligen Schlafstadien im Verlauf der Nacht berücksichtigt werden können. Dann wären die Ergebnisse besser mit der Literatur zu vergleichen gewesen. Andererseits war bewusst auf ein solches Vorgehen verzichtet worden, da im Routine-EEG eher die frühen Anteile der Schlafstadien erreicht werden. Aufgrund der in der vorliegenden Studie verwendeten Methodik sind Folgerungen für das Routine-EEG deshalb sehr gut zu treffen.

---

In der vorliegenden Studie war der Anteil von Schlafstadium II an den als Schlafstadium I ausgewerteten Daten relativ hoch. Denn bei der Auswertung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen u. Kales 1968], wie in der vorliegenden Studie geschehen, wird einem EEG-Abschnitt (in der vorliegenden Studie 30 Sekunden) das Schlafstadium zugewiesen, das den höchsten Anteil an diesem Abschnitt hat. Wenn beispielsweise die ersten 16 Sekunden eines EEG-Abschnittes den Kriterien für Schlafstadium I entsprechen, dann jedoch ein K-Komplex oder eine Schlafspindel die restlichen 14 Sekunden als Schlafstadium II kennzeichnet, wird der Abschnitt aufgrund des höheren Anteils von Schlafstadium I insgesamt als Schlafstadium I eingeordnet. Da Schlafstadium I während des Einschlafens oft bereits nach kurzer Zeit in Schlafstadium II übergeht [Rechtschaffen u. Kales 1968], kommt es relativ häufig vor, dass ein Abschnitt zwar als Schlafstadium I eingeordnet wird, aber einen relativ hohen Anteil an Schlafstadium II enthält. Die Schlafstadien II, III, IV und REM gehen erst nach deutlich längerer Zeit als Schlafstadium I in ein anderes Schlafstadium über, so dass dieser Effekt dort wesentlich seltener auftritt. Daher ist der Anteil von Schlafstadium II an den letztendlich als Schlafstadium I ausgewerteten Daten relativ hoch und es ist anzunehmen, dass dies zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Schlafstadium I geführt hat.

Ein Abweichen von der Einteilung des EEG in feste Zeitabschnitte hätte den Übergang von Schlafstadium I in Schlafstadium II genauer festlegen können. Die Einteilung in feste Abschnitte ist jedoch notwendig, um den Beginn der Schlafstadien I, III und IV festlegen zu können. Denn der Beginn dieser Schlafstadien ist nicht durch klar definierte Ereignisse wie z.B. K-Komplexe oder Schlafspindeln sondern durch prozentuale Anteile von bestimmten Frequenzen im jeweiligen EEG-Abschnitt definiert [Rechtschaffen u. Kales 1968]. In zukünftigen Studien könnte jedoch bei der Auswertung der Schlafstadien statt der üblichen Einteilung des EEG in 30-Sekunden-Abschnitte eine Einteilung in 20-Sekunden-Abschnitte erfolgen. So würde der Anteil von Schlafstadium II an Schlafstadium I deutlich geringer ausfallen.

Ein weiterer Punkt, der in dieser Studie deutlich wurde, war die schlechte Eignung der Definitionen der Aktivierungstypen I und II nach Celesia und Paulsen zur Beschreibung der Wirksamkeit von Aktivierungsmethoden, wie bereits in Kapitel 4.3.1 dargelegt. Diese Definitionen sollten in Zukunft nicht mehr verwendet werden.

## 5 Zusammenfassung

Hyperventilation und Schlaf werden im Routine-EEG bei Patienten mit Verdacht auf fokale Epilepsie seit langem zur Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen eingesetzt, um die Verdachtsdiagnose anhand von interiktalen epilepsietypischen Potentialen zu überprüfen. Trotzdem gab es bisher keine prospektive Studie, die untersucht hat, ob dazu besser Hyperventilation oder Schlaf geeignet ist.

In der vorliegenden Studie wurden 20 Patienten mit in der überwiegenden Mehrzahl nicht oder nur mit geringem Erfolg medikamentös behandelbarer fokaler Epilepsie im Rahmen des Video-EEG-Monitorings prospektiv untersucht. Verglichen bezüglich ihrer Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen wurden sechs Minuten des Wach-EEG, jeweils sechs Minuten des EEG ab Beginn von fünfminütiger und dreiminütiger Hyperventilation sowie jeweils die ersten sechs Minuten von Schlafstadium I, Schlafstadium II, Schlafstadium III/IV und Schlafstadium REM. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Auslösung von Anfällen durch Hyperventilation und der Diagnose „rein neokortikale oder duale Pathologie“ im Vergleich zu der Diagnose „rein allokokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“ retrospektiv unter Berücksichtigung aller bisher in Marburg mit Hilfe des Video-EEG-Monitorings untersuchten Patienten mit fokaler Epilepsie und dokumentierter Hyperventilation überprüft. Vor Studienbeginn wurde im Studienprotokoll der Vergleich von fünfminütiger Hyperventilation mit Schlafstadium II bezüglich der Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen als Hauptzielkriterium der Studie festgelegt. Nur für diesen Vergleich sollte eine statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden.

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal bei einem Patientenkollektiv von Patienten mit fokaler Epilepsie nachgewiesen, dass Schlafstadium II der fünfminütigen Hyperventilation in der Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen signifikant überlegen ist ( $p=0,002$ ).

Die Schlafstadien I, II und III/IV zeigten gegenüber dem Wach-EEG eine stärkere Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen. Dabei wurde durch Schlafstadium II die stärkste Aktivierung hervorgerufen. Ein Unterschied zwischen Schlafstadium REM und dem Wach-EEG konnte nicht gezeigt werden. Weder dreiminütige noch

---

fünfminütige Hyperventilation zeigten Vorteile in der Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen gegenüber dem Wach-EEG.

Bei drei Patienten (15%) traten Anfälle unter Hyperventilation auf, die alle auf eine neokortikale Pathologie zurückzuführen waren. Unter Berücksichtigung aller bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings konnten bei elf (14,1%) von 78 Patienten mit fokaler Epilepsie bzw. elf (24,4%) von 45 Patienten mit fokaler Epilepsie und dokumentierter Hyperventilation Anfälle durch Hyperventilation ausgelöst werden. Es zeigten sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anfällen unter Hyperventilation und der Diagnose "rein neokortikale oder duale Pathologie" im Vergleich zu der Diagnose „rein allokortikale Pathologie (ein- oder beidseitig)“.

Das Schlaf-EEG ist also der Hyperventilation in der Aktivierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen deutlich überlegen und sollte daher bei Verdacht auf fokale Epilepsie im Routine-EEG gegenüber der Hyperventilation favorisiert werden. Dazu könnten schlafinduzierende Methoden, wie z.B. Schlafentzug oder Gabe von schlafinduzierenden Medikamenten, eingesetzt werden. Die Hyperventilation sollte bei Verdacht auf fokale Epilepsie, wenn überhaupt, erst am Ende der Ableitung durchgeführt werden, um ein Einschlafen des Patienten nicht zu verhindern. Ein Patient, der vor der Hyperventilation einschläft, sollte auf keinen Fall zur Durchführung der Hyperventilation geweckt werden.

Zur Auslösung von Anfällen bei Patienten mit fokaler Epilepsie, die im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring erwünscht ist, ist die Hyperventilation jedoch durchaus geeignet. Das Auftreten eines Anfalls unter Hyperventilation scheint zudem Hinweise auf eine neokortikale Verursachung oder Mitverursachung der Epilepsie zu liefern. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin liegen, dass der Allokortex im Gegensatz zum Neokortex keine direkten Projektionen vom Thalamus erhält, die die Hyperventilationsreaktion übertragen.

Falls bei einem Patienten mit Verdacht auf mesiale Temporallappenepilepsie ein Anfall unter Hyperventilation auftritt, sollte also genau geprüft werden, ob nicht doch eine neokortikale epileptogene Zone vorhanden ist. Da dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie nicht belegt werden konnte, sollte eine prospektive Studie folgen, um die entsprechende Hypothese zu überprüfen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

1. Achenbach-Ng J, Siao TC, Mavroudakos N, Chiappa KH, Kiers L: Effects of routine hyperventilation on PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> in normal subjects: implications for EEG interpretations. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 220-225.
2. Bennett AH, Godlee RJ: Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 1884; 1: 1090-1091.
3. Berger H: Über das Electroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervkrankh* 1929; 100: 301-320.
4. Billiard M, Besset A, Zachariev Z, Touchon J, Baldy-Moulinier M, Cadilhac J: Relation of seizures and seizure discharges to sleep stages. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE (Hrsg.): *Advances in epileptology*. Raven Press, New York 1987; 665-670.
5. Bonvallet M, Dell P: Reflections on the mechanism of the action of hyperventilation upon the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1956; 8: 170.
6. Burgess RC, Jacobs EC: Computer systems: Function and integration. In: Lüders HO, Comair YG (Hrsg.): *Epilepsy surgery*. 2. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 337-349.
7. Carmel PW: Efferent projections of the ventral anterior nucleus of the thalamus in the monkey. *Am J Anat* 1970; 128: 159-184.
8. Celesia GG, Chen RC, Bamforth BJ: Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology* 1975; 25: 169-172.
9. Celesia GG, Paulsen RE: Electroencephalographic activation with sleep and methohexital. Comparative usefulness in the diagnosis of epilepsy. *Arch Neurol* 1972; 27: 361-363.
10. Dalby MA: Epilepsy and three per second spike and wave rhythms. A clinical, electroencephalographic and prognostic analysis of 346 patients. *Acta Neurol Scand Suppl* 1969; 40: 1-180.
11. Daly DD: Epilepsy and syncope. In: Daly DD, Pedley TA (Hrsg.): *Current practice of clinical electroencephalography*. 2. Aufl. Raven Press Ltd., New York 1990; 269-334.
12. de Curtis M, Avanzini G: Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 541-567.



13. Degen R, Degen HE, Reker M: Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy? *Eur Neurol* 1987; 26: 51-59.
14. Dell P, Bonvallet M: Contrôle direct et réflexe de l'activité du système réticulé activateur ascendant du tronc cérébral par l'oxygène et le gas carbonique du sang. *C R Soc Biol* 1954; 148: 855-858.
15. Drury I: Activation procedures. In: Wyllie E (Hrsg.): *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 2. Aufl. Williams & Wilkins, Baltimore 1996; 251-263.
16. Drury I: Activation of seizures by hyperventilation. In: Lüders HO, Noachtar S (Hrsg.): *Epileptic seizures: Pathophysiology and clinical semiology*. Curchill Livingstone, New York 2000; 575-579.
17. Fountain NB, Kim JS, Lee SI: Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 69-75.
18. Förster O: Hyperventilationsepilepsie. *Z Neurol Psychiatrie* 1924; 38: 289-293.
19. Fröscher W, Stefan H: Aktivierung epilepsietypischer Potentiale im EEG. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1980; 48: 648-659.
20. Fukuzawa H, Miyasaka M, Ohtaka T: Electroencephalic and polygraphic study on the phasic structures of psychomotor seizure. *Brain Nerve* 1971; 23: 1169-1180.
21. Gabor AJ, Ajmone Marsan C: Co-existence of focal and bilateral diffuse paroxysmal discharges in epileptics. Clinical-electrographic study. *Epilepsia* 1969; 10: 453-472.
22. Goodin DS, Aminoff MJ: Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984; 1: 837-839.
23. Gotman J: Relationships between interictal spiking and seizures: human and experimental evidence. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 573-576.
24. Gotman J, Koffler DJ: Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72: 7-15.
25. Gotman J, Marciani MG: Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol* 1985; 17: 597-603.
26. Gowers WRG: *Epilepsy and other chronic convulsive disorders*. William Wood & Co., London 1885.

27. Hanberry J, Ajmone Marsan C, Dilworth M: Pathways of the non-specific thalamo-cortical projection system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 103-118.
28. Herkenham M: Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science* 1980; 207: 532-535.
29. Höller L, Reimer E: Über den Informationswert einer vierten und fünften Hyperventilationsminute. *EEG-Labor* 1979; 1: 154-162.
30. Janz D: The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 1962; 3: 69-109.
31. Janz D: *Die Epilepsien: Spezielle Pathologie und Therapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.
32. Jones EG: Some aspects of the organisation of the thalamic reticular complex. *J Comp Neurol* 1975; 162: 285-308.
33. Kaplan PW, Lesser RP: Long-term monitoring. In: Daly DD, Pedley TA (Hrsg.): *Current practice of clinical electroencephalography*. 2. Aufl. Raven Press Ltd., New York 1990; 513-534.
34. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF: Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-1011.
35. Lennox WG: *Epilepsy and related disorders*. Little Brown, Boston 1960.
36. Lieb JP, Joseph JP, Engel J, Jr., Walker J, Crandall PH: Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 538-557.
37. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E: Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.
38. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH: Benign focal epilepsy of childhood. In: Lüders H, Lesser RP (Hrsg.): *Epilepsy: Electroclinical syndromes*. Springer, Berlin, Heidelberg 1987; 303-346.
39. Lüders HO, Noachtar S: *Atlas und Klassifikation der Elektroenzephalographie : Einführung in die EEG-Auswertung*. Ciba-Geigy-Verlag, Wehr 1994.

40. Macewen W: Tumor of the dura mater removed during life in a person affected with epilepsy. *Glasgow Med J* 1879; 12: 210.
41. Malow BA, Kushwaha R, Lin X, Morton KJ, Aldrich MS: Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 20-26.
42. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS: Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1309-1316.
43. Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS: Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1587-1592.
44. Miley CE, Forster FM: Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol* 1977; 34: 371-373.
45. Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM: Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P (Hrsg.): *Sleep and epilepsy*. Academic Press, Inc., New York 1982; 301 -314.
46. Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM, Rouleau I: Nocturnal sleep recording in partial epilepsy: a study with depth electrodes. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4: 383-388.
47. Morgan MH, Scott DF: EEG activation in epilepsies other than petit mal. *Epilepsia* 1970; 11: 255-261.
48. Niedermeyer E: Sleep and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (Hrsg.): *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. 4. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 174-188.
49. Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, Holthausen H, Meencke HJ, Muller A, Sakamoto AC, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn KJ, Winkler PA, Lüders HO: Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1998; 69: 117-126.
50. Palmieri ALF, Costa Da Costa J, Paglioli-Neto E: How to select the best surgical procedure for patients with temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO, Comair YG (Hrsg.): *Epilepsy surgery*. 2. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 675-687.
51. Patel VM, Maulsby RL: How hyperventilation alters the electroencephalogram: a review of controversial viewpoints emphasizing neurophysiological mechanisms. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4: 101-120.

52. Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R: EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968; 24: 11-15.
53. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep of human subjects. US Dept. of Health, Washington DC 1968.
54. Robertson RT, Kaitz SS: Thalamic connections with limbic cortex. I. Thalamocortical projections. *J Comp Neurol* 1981; 195: 501-525.
55. Rosenow F, Hamer HM: Provokationsmethoden im EEG. DGKN Mainz 2000.
56. Rosenow F, Lüders H: Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
57. Rosset J: Experimental production of rigidity, of abnormal involuntary movements and of abnormal states of consciousness in man. *Brain* 1924; 47: 293-336.
58. Rossi GF, Colicchio G, Pola P: Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58: 97-106.
59. Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ: Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54: 357-364.
60. Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 9. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg 1999.
61. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J: Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 290-297.
62. Schüler P, Claus D, Stefan H: Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 111-115.
63. Sherwin I: Differential effects of hyperventilation on the excitability of intact and isolated cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 18: 599-607.
64. Sherwin I: Alterations in the non-specific cortical afference during hyperventilation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 23: 532-538.
65. Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M: Sleep. In: Engel J, Pedley TA (Hrsg.): *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1929-1942.

66. So EL, Fisch BJ: Drug withdrawal and other activating techniques. In: Engel J, Pedley TA (Hrsg.): *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1021-1027.
67. So NK: Effect of anticonvulsant withdrawal on spiking and EEG seizure activity. In: Lüders HO (Hrsg.): *Epilepsy surgery*. Raven Press Ltd., New York 1992; 355-360.
68. Speckmann EJ, Caspers H: Neurophysiologische Grundlagen der Provokationsmethoden in der Elektroenzephalographie. *Z EEG-EMG* 1973; 4: 157-167.
69. Steriade M, Glenn LL: Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *J Neurophysiol* 1982; 48: 352-371.
70. Steriade M, Ropert N, Kitsikis A, Oakson G: Ascending activating neuronal networks in midbrain reticular core and rostral systems. In: Hobson JA, Brazier MAB (Hrsg.): *The reticular formation revisited*. Raven Press, New York 1980; 125-167.
71. Takahashi T: Activation methods. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (Hrsg.): *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. 4. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 261-284.
72. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, Muzet A, Macher JP: First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep* 1995; 18: 463-469.
73. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Nicolas A, Jacqmin A, Carelli G, Gresser J, Muzet A, Macher JP: Changes in EEG power density during sleep laboratory adaptation. *Sleep* 1997; 20: 1201-1207.
74. Van der Worp HB, Kraaier V, Wieneke GH, Van Huffelen AC: Quantitative EEG during progressive hypocarbia and hypoxia. Hyperventilation-induced EEG changes reconsidered. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 335-341.
75. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.
76. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Camfield CS, Dooley JM, Hanna BD: Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure? *Epilepsia* 1996; 37: 459-462.

77. Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM: A study of subcortical afferents to the hippocampal formation in the rat. *Neuroscience* 1979; 4: 463-476.
78. Zschocke S: *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer, Berlin, Heidelberg 1995.

---

## 7 Anhang

### 7.1 Verzeichnis der Abkürzungen

ABCN	American Board of Clinical Neurophysiology
DD	Differentialdiagnose
DGKN	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie
DNET	dysembryoblastischer neuroektodermaler Tumor
EEG	Elektroenzephalogramm
IETP	interiktale epilepsietypische Potentiale
HS	Hippokampusklerose
HV	Hyperventilation
MRT	Magnetresonanztomografie
NREM	non rapid eye movement
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
REM	rapid eye movement
TLE	Temporallappenepilepsie
V.a.	Verdacht auf

---

## 7.2 Verzeichnis der Abbildungen

<b>Abb. 1:</b> Sharp-Wave regional links temporal, Maximum T3.....	1
<b>Abb. 2:</b> Das computergestützte Video-EEG-Monitoring-System Vanguard® im Einsatz .....	8
<b>Abb. 3:</b> Übersicht über die Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen 20 Patienten .....	25
<b>Abb. 4:</b> Altersverteilung der 20 untersuchten Patienten .....	25
<b>Abb. 5:</b> Histogramme mit Darstellung der Anzahl an IETP bei den einzelnen Aktivierungsmethoden .....	29
<b>Abb. 6:</b> Gestapelte Darstellung der Anzahl an IETP in Abhängigkeit von Schlafstadium I, Schlafstadium II, Schlafstadium III/IV, Schlafstadium REM, Wach-EEG, fünfminütiger Hyperventilation und dreiminütiger Hyperventilation.....	30
<b>Abb. 7:</b> Darstellung von Aktivierung nach Celesia und Paulsen und entsprechender Hemmung durch die einzelnen Aktivierungsmethoden im Vergleich zum Wach-EEG .....	31
<b>Abb. 8:</b> Übersicht über die Diagnosen der bisherigen Patienten des Video-EEG-Monitorings mit fokaler Epilepsie und dokumentierter HV .....	37



---

### 7.3 Verzeichnis der Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Beschreibung der in die Studie aufgenommenen Patienten.....	23
<b>Tabelle 2:</b> Darstellung der Reihenfolge von Hyperventilation und Schlaf, Medikamentenreduktion, Anfälle der letzten 48 Stunden vor der jeweiligen Untersuchung bzw. des letzten Anfalls überhaupt und ob ein Anfall unter Hyperventilation auftrat oder nicht.....	26
<b>Tabelle 3:</b> Anzahl der IETP in den einzelnen Abschnitten.....	27
<b>Tabelle 4:</b> Deskriptive Statistik der Aktivierungsmethoden.....	31
<b>Tabelle 5:</b> Darstellung der mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon berechneten p-Werte für die Vergleiche der Aktivierungsmethoden.....	32
<b>Tabelle 6:</b> Beschreibung der Anfälle unter Hyperventilation bei den 20 Patienten der vorliegenden Studie.....	36
<b>Tabelle 7:</b> Darstellung der Auslösung von Anfällen durch HV in Abhängigkeit von den Diagnosen „rein neokortikale oder duale Pathologie“ und “rein allokortikale Pathologie“ .....	37
<b>Tabelle 8:</b> Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die beiden Auswertungen der EEGs bezüglich der Anzahl an IETP .....	39

## 7.4 Patienteninformation / Patienteneinverständniserklärung

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN



**KLINIKUM**  
der Philipps-Universität  
Marburg

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE  
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK  
Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel  
**Arbeitsgruppe Epileptologie**  
Prof. Dr. F. Rosenow  
Tel.: 06421-286-5200

### Patienteninformation / Patienteneinverständniserklärung

**Patienten-Initialen:**

**Patienten-Nummer:**

**Titel der Studie: Untersuchung des Einflusses von Mehratmung (HyperVentilation) und Schlaf auf die Anzahl der auftretenden Epilepsietypischen EEG-Veränderungen (sharp wave). (KURZ: HVSE-Studie)**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

dieses Informationsblatt soll dazu dienen, Sie über die bevorstehende Studie aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Sie wurden von Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin als geeignete Patientin/geeigneter Patient für diese klinische Studie ausgewählt. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, lesen Sie bitte dieses Informationsblatt sehr sorgfältig. Es beschreibt Einzelheiten der Studie und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme an dieser Studie befindet sich am Ende dieser Patienteninformation ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluß in diese Studie nicht möglich ist.

#### **Worum geht es in dieser Untersuchung ?**

Eine wichtige Grundlage für die Behandlung von Epilepsien ist die Kenntnis der Lage des epileptischen Herdes. Es gibt verschiedene Methoden, um Veränderungen im EEG zu erzeugen, die auf die Lage des Herdes hinweisen. In dieser Studie soll untersucht werden, ob sich dazu besser Mehratmung (HV) oder Schlaf eignet.

### **Was wird auf Sie zukommen ?**

Im Rahmen der Studie wird mit Ihnen zweimal eine Mehratmung (einmal 5 Minuten, einmal 3 Minuten) durchgeführt. Außerdem wird der Schlaf einer Nacht ausgewertet, wovon sie jedoch nichts merken werden.

Nach dem Zufallsprinzip wird die Mehratmung entweder am Dienstag oder am Mittwoch ab 17:00 Uhr bis ca. 17:30 Uhr mit Ihnen durchgeführt. Der Schlaf wird umgekehrt entweder von Mittwoch auf Donnerstag oder von Dienstag auf Mittwoch ausgewertet.

### **Wer nimmt an dieser Studie teil ?**

StudienteilnehmerInnen sind Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, die zur Abklärung einer fokalen Epilepsie in Behandlung sind.

### **Welche Vorteile und Nachteile gibt es ?**

Der Vorteil für Sie besteht darin, daß mit Hilfe der zusätzlich unternommenen Untersuchungen die Lage des epileptischen Herdes eventuell besser ermittelt werden kann.

Allerdings treten bei einigen Patienten Nebenwirkungen während der Mehratmung auf, die jedoch in der Regel innerhalb von 1-5 Minuten abklingen.

### **Können Sie aus der Studie wieder ausscheiden ?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne daß Ihnen daraus Nachteile in der ärztlichen Versorgung entstehen. Ebenso können Sie auf Entscheidung Ihres Arztes/Ihrer Ärztin hin zu jedem Zeitpunkt aus der Studie genommen werden, falls es zu Ihrem Besten ist, ohne daß Ihre künftige medizinische Versorgung beeinträchtigt wird.

### **Wie vertraulich werden die Daten behandelt ?**

Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Prüfungsergebnisse werden ohne die Patientennamen (d.h. anonymisiert) ausgewertet. Eine Offenlegung oder Übermittlung der personenbezogenen Patientendaten findet nicht statt. Staatliche Überwachungsbehörden dürfen ggf. zu Überprüfungszwecken Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten nehmen. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

### **Kontaktadresse ?**

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte immer gerne an Herrn Karl Martin Klein, Herrn Dr. H. Hamer oder Herrn Prof. Dr. Rosenow. Sie können uns meistens unter der Nummer 06421-2865200 erreichen.

---

## **Einverständniserklärung**

### **mit der Teilnahme an der HVSE-Studie**

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der Studie aufgeklärt.
- Eine Kopie der Patienteninformation wurde mir ausgehändigt.
- Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit Fragen zur Studie zu stellen.
- Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zurückziehen, ohne daß mir daraus Nachteile in der ärztlichen Versorgung entstehen.

### **Datenschutzerklärung**

**Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Daten werden ohne die Patientennamen (d.h. anonymisiert) gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, daß im Rahmen der Untersuchung Daten von mir aufgezeichnet werden. Ich weiß, daß die beteiligten Untersucher zur Verschwiegenheit verpflichtet sind. Staatliche Überwachungsbehörden dürfen ggf. zu Überprüfungszwecken Einblick in meine persönlichen Krankheitsdaten nehmen. Beim Umgang mit den Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.**

**Name in Druckschrift:** \_\_\_\_\_

**Ort, Datum: Marburg den** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift des Patienten/der Patientin**

---

## 7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

- in Marburg:

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Köhler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler

- in Basel:

Frede, Gürke, Marti, Oertli, Regazzoni, Stierli

---

## **7.6 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen der Durchführung dieser Arbeit auf vielfältige Art und Weise unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete und vertrauensvolle Betreuung. Dank schulde ich ihm auch für seine richtungsweisenden Literaturempfehlungen und die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsweisen. An dieser Stelle sind auch viele fruchtbare Diskussionen zu erwähnen, die mein Verständnis der Epileptologie und des EEG entscheidend geprägt haben.

Für die Einführung in das Vangard®-System und die Auswertung der EEG-Abschnitte bezüglich der IETP danke ich Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow und Herrn Dr. Hajo M. Hamer.

Auch für die vielen konstruktiven Hinweise während der Studiendurchführung und die organisatorische Unterstützung gebührt Herrn Dr. Hajo M. Hamer mein Dank.

Gedankt sei an dieser Stelle auch Frau Dr. Susanne Knake, die mich bei der Studierendurchführung verschiedentlich unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Andreas Ziegler danke ich für viele wertvolle Ratschläge im Rahmen der Studienplanung und für die Einweisung in die Machbarkeit von Studien und in die Grenzen der Statistik.

Mein Dank gilt auch Frau Heike Assmann für ihre Hilfe bei der zeitlichen Koordination der Untersuchungen.

Den an der Studie teilnehmenden Patienten gilt mein besonderer Dank für das entgegengebrachte Verständnis und ihre Bereitschaft, an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken, ohne die die vorliegende Studie nicht zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt danke ich allen, die mich beim Korrekturlesen der Arbeit unterstützt haben, insbesondere meinem Vater, Herrn Dr. Martin Klein.