

Aus der Klinik für Neurologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Schlafarchitektur und spontane Bewegungsaktivität gemessen mit  
Akzelerometern bei Patienten mit epileptischen und nicht-epileptischen  
Anfällen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hendrik Schulz

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner  
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz  
Zweitgutachter: Priv. Doz. Dr. med. Felix Distelmaier

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Seitz, R. J., Jianghai, R., Impaired sleep and reduced spontaneous movement activity in acute stroke: an exploratory study, *J Neuro Clsci.*, Volume 1, Issue 1: 008, 2014. : p. 3 – 6

Schulz H. · Ruan J. · Seitz R.J. , Spontaneous Arm Movement Activity during Sleep in Epileptic and Non-Epileptic Patients, *Eur Neurol* 2018;80:200–206

## **Inhalt**

1. Einleitung	1
1.1 Epilepsie: Formen und Epidemiologie	
1.2 dissoziative Anfälle: Definition und Bedeutung	4
1.3 Schlaf: physiologische und diagnostische Bedeutung	6
1.4 Ziele dieser Untersuchung	7
2. Material und Methoden	10
2.1 Patienten	
2.1.1 Demographie	
2.1.2 Medikamente	12
2.1.3 Anfallssemiologie	17
2.1.4 Krankheitsbefunde	18
2.1.4.1 Epilepsie-Patienten	19
2.1.4.2 Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen	21
2.2 Datenerhebung	23
2.2.1 Akzelerometrie	
2.2.2 Video-EEG-Aufnahmen	24
2.3 Untersuchungsablauf	26
2.4 statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1 allgemeine Hypothesen	

3.2 Hypothesen zur Schlafstruktur	31
3.3 Hypothesen zu Bewegungsmustern	36
3.4 Hypothesen zum Video-EEG	43
3.5 Hypothesen zu Patienten mit dissoziativen Anfällen	47
4. Diskussion	52
5. Zusammenfassung	66
Literaturverzeichnis	68

# Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss epileptischer und nicht-epileptischer Anfälle, darunter speziell dissoziative Anfälle, auf das Schlafverhalten untersucht. Hierzu wurden eine Gruppe von Patienten mit epileptischen Anfällen und einer Gruppe von Patienten, die unter nicht-epileptischen Anfällen litten, miteinander verglichen. Variablen dieses Vergleichs waren die Schlafarchitektur, die Bewegung im Schlaf, insbesondere auch betrachtet innerhalb der einzelnen Schlafstadien, die formalen Befunde der EEG-Ableitung und Dauer sowie Bewegung innerhalb der Ruhephase vor dem Schlaf.

Es zeigte sich, dass während der Untersuchung keine epileptischen Anfälle auftraten. In dem interiktalen Zustand gab es einen nennenswerten Einfluss auf die Schlafstruktur. Die REM-Schlafphase der Epilepsie-Gruppe war deutlich kürzer, als die der Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Ansonsten waren die Länge und Verteilung der Schlafstadien, wie auch die Schlafdauer bei beiden Gruppen ähnlich. Patienten mit dissoziativen Anfällen zeigten auch Unterschiede in den Schlafstadien N1 und N3. Bezogen auf die Armbewegung im Schlaf konnte ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Die Epilepsie-Patienten bewegten sich im Schlaf signifikant häufiger und länger. Bezogen auf eine Differenzierung zwischen rechtem und linkem Arm zeigte sich, dass, mit Ausnahme eines Probanden, der daher als Ausreißer betrachtet wurde, dass Epilepsie-Patienten ihren rechten Arm nachts deutlich mehr bewegten, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Bei der Betrachtung der Video-EEG-Befunde wurde wiederum ein klarer Unterschied zwischen den Gruppen deutlich. Epilepsietypische Veränderungen kamen ausschließlich bei den Epileptikern vor. Lediglich unspezifische EEG-Muster (intermittierend auftretende Theta-Wellen und *POSTs*), denen keine pathologische Bedeutung zukommt, fanden sich bei den Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen häufiger als bei den Epilepsie-Patienten. Weiterhin lässt sich festhalten, dass Epilepsie-Patienten nicht länger brauchten um einzuschlafen, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen aber auch trotz einer schlechteren Schlafeffizienz nicht häufiger am Tag schliefen.

Im Laufe der Untersuchung zeigte sich, dass einige der Patienten ohne gesicherte Epilepsie aufgrund der schwierigen klinischen Abgrenzbarkeit gegenüber epileptischen Anfällen, eine antikonvulsive Medikation erhalten haben. Diese Tatsache erübrigt einen Gruppenvergleich sowie

auch eine Regressionsrechnung, da diese Patienten dann nicht mehr von denen mit gesicherten epileptischen Anfällen zu trennen sind.

## **Abstract**

**Purpose:** Epilepsy has a complex interaction with sleep. The purpose of this study is to explore the relation between spontaneous arm movements and sleep architecture in patients with epilepsy.

**Methods:** This prospective study included 53 patients with suspected epilepsy ( $44 \pm 18$  years; 30 females, 23 males) and 55 age-matched patients with non-epileptic seizures ( $42 \pm 15$ : 27 females, 28 males). 24-hour-video-electroencephalography recordings were combined with accelerometry of movement activity of both arms using actiwatches.

**Results:** The patients with suspected epilepsy showed a higher occurrence of epileptic discharges ( $p = 0.0001$ ) and abnormal focal slowing ( $p = 0.027$ ) in the EEG than the patients with non-epileptic seizures. Also, the epilepsy patients showed a shorter REM-sleep duration compared to controls ( $0.0001$ ). Accelerometry revealed that the patients with epilepsy moved their dominant right arm more frequently during the night ( $p = 0.014$ ) than the controls, although there was no difference in arm movement activity during day time.

**Conclusion:** The patients with reported epilepsy exhibited higher spontaneous arm movement activity during sleep. This may be related to abnormal sleep architecture or abnormal EEG activity but was not related to epileptic seizures.

# 1. Einleitung

Die Differenzierung von epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen ist schwierig und allein klinisch nicht möglich. Dies trifft besonders auf die sogenannten dissoziativen Anfälle zu. Um eine Diagnosestellung zu gewährleisten, ist Zusatzdiagnostik nötig. Hierzu zählen bildgebende Verfahren, Elektroenzephalographie, Video- und Langzeit-EEGs sowie die Messung der Bewegungsaktivität im Schlaf.

## 1.1 Epilepsien: Formen und Epidemiologie

Epileptische Anfälle werden bereits in der griechischen Antike beschrieben. Wegen des scheinbar willkürlichen Auftretens dieser Anfälle maßen die Menschen ihr noch bis ins 18. Jahrhundert eine übernatürliche Ursache bei. In der Antike galt die Epilepsie als „heilige Krankheit“, im Mittelalter als Prüfung oder Bestrafung Gottes. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts etablierte sich die Epilepsie als Krankheit mit hirn-organischem Ursprung.

Heutzutage ist eine Vielzahl an verschiedenen epileptischen Syndromen und Formen epileptischer Anfälle bekannt. Beschrieben und klassifiziert wurden sie durch die Klassifikations- und Terminologie-Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (engl.: International League Against Epilepsy; ILAE). Diese unterscheidet den epileptischen Anfall [Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981] vom epileptischen Syndrom [Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989]. Der epileptische Anfall entsteht durch eine spontane Entladung von Neuronen im Zentralnervensystem, die sich klinisch durch anfallsartige Muskelkontraktionen (motorisch), gestörte Wahrnehmung von Sinnesorganen (sensorisch) und auch durch gestörte Körper – und Organfunktionen wie z. B. Einnässen

(vegetativ) zeigen kann. In einigen Fällen ist auch eine Verhaltensänderung bemerkbar (psychisch). Bei den meisten epileptischen Anfällen tritt eine Bewusstseinsstörung oder ein Bewusstseinsverlust auf. Beim einmaligen Auftreten dieser epileptischen Erscheinungen, spricht man von einem epileptischen Anfall. Ein epileptisches Syndrom ist eine chronische Erkrankung, die durch immer wieder ähnliche Erscheinung, die sogenannte Anfallssemiologie, gekennzeichnet ist. Epileptische Anfälle können auch symptomatisch durch nicht primär epileptische Hirnerkrankungen hervorgerufen werden. Dazu zählen Raumforderungen wie Tumoren aber auch Infektionen durch Viren wie bei der Herpesenzephalopathie und der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie aber auch gliäre Narben nach umschriebenen Hirnläsionen. Epileptische Anfälle werden nicht nur nach der Ätiologie unterschieden, sondern auch nach zerebraler Lokalisation der Entstehung und charakteristischer Manifestation. Kann der Ursprungsort eines Anfalls einer Hirnregion zugeordnet werden, spricht man von fokalen Anfällen. Ein epileptischer Anfall kann aber auch diffus von beiden Hemisphären des Gehirns ausgehen und sich keinem genauen Ursprungsort zuordnen lassen. Dies bezeichnet man als generalisierte Anfälle.

Wie oben bereits angedeutet, stellen sich epileptische Anfälle klinisch durch ihre Anfallssemiologie verschieden dar. Je nachdem welche Neuronenverbände sich spontan entladen, sind auch die Auswirkungen deutlich verschieden. Außerdem zeigen die epileptischen Anfallssyndrome ein altersgebundenes Auftreten. Tabelle 1 [Wolf, 1996/2008] gibt einen Überblick über wichtigsten epileptischen Anfälle.

Tabelle 1 – Einteilung epileptischer Anfälle

Epileptische Anfälle		
fokal		generalisiert
<p>einfach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• motorisch</li> <li>• sensibel</li> <li>• psychisch</li> </ul>	<p>komplex</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychomotorisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absencen</li> <li>• klonisch</li> <li>• tonisch</li> <li>• astatisch</li> </ul>
sekundär generalisiert		<ul style="list-style-type: none"> <li>• tonisch-klonisch</li> </ul>

Bei dem generalisierten tonisch-klonischen Anfall fällt zunächst eine tonische Verkrampfung der Muskulatur auf, der eine klonische Phase mit myoklonischen Zuckungen folgt. Dies wird auch als *Grand-Mal*-Anfall bezeichnet. Eine Absence definiert sich als eine kurzzeitige Bewusstseinsstörung, die typischerweise mit einer generalisierten Slow-Wave-Activity im EEG einhergeht und bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Unter einem Klonus versteht man rhythmische Muskelzuckungen einer Extremität oder einer Körperseite. Ein tonischer Anfall ist eine gestreckte Versteifung der Muskulatur, die typischerweise den gesamten Körper betrifft. Das Gegenteil dazu ist ein atonischer Anfall, bei dem die Muskulatur, z. B. einer Extremität, schlagartig jede Spannung verliert.

Epidemiologisch spielen epileptische Anfälle und epileptische Syndrome eine große Rolle. Laut einem Informationsblatt des Informationszentrums für Epilepsie (ize) der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. [Brandt, 2014] liegt die Prävalenz für Epilepsie in Deutschland bei 400 000 bis 800 000 Erkrankten, die Inzidenz bei 30 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine genaue Angabe ist allerdings schwierig, da häufig nur Patienten erfasst werden, die in medikamentöser Behandlung sind. Auch Kinder und Patienten mit sog.

Gelegenheitsanfällen sind häufig schwierig zu erfassen. Es sollen ca. 5% der deutschen Bevölkerung in ihrem Leben einmal einen epileptischen Anfall erlitten haben, ohne dass sich daraus eine manifeste Epilepsie entwickelt [Brandt, 2014]. In diesem Informationsblatt wurde weiterhin angegeben, dass 2/3 der epileptischen Anfälle Erwachsener fokale Anfälle sind, die zu 80% sekundär generalisieren.

Die enormen Unterschiede in der Ausprägung von epileptischen Anfällen und Epilepsie-Syndromen machen eine eindeutige Diagnose häufig schwierig und können dadurch zu einem verzögerten Beginn der Behandlung bzw. sogar zu falschen Behandlungsansätzen führen. Dies hat wiederum nicht nur Bedeutung für den einzelnen Patienten und dessen Lebensqualität, sondern ist auch ausschlaggebend im sozialen und finanziellen Sinne. Das Informationszentrum Epilepsie weist darauf hin, dass das Renteneintrittsalter von Männern, die an Epilepsie leiden, bei ca. 46 Jahren lag und bei Frauen bei etwa 44 Jahren.

## **1.2 Dissoziative Anfälle: Definition und Bedeutung**

Bei dissoziativen Anfällen handelt sich um Anfälle, die einem epileptischen Anfall sehr ähnlich sein können aber nicht epileptischen Ursprungs sind. Es sind häufig tonische oder klonische Bewegungen feststellbar, jedoch fehlen Charakteristika der klinischen Manifestation epileptischer Anfälle wie Urininkontinenz, Zungenbiss oder Bewusstseinsverlust. Doch nicht nur in der klinischen Ausprägung unterscheiden sich dissoziative Anfälle von epileptischen Anfällen. Es fehlen vor allem aber typische Veränderungen im EEG, wie sie bei epileptischen Anfällen auftreten. Eine Schwierigkeit bei der Diagnosestellung ist die unterschiedliche Bewertung vermeintlich spezifischer klinischer Zeichen eines dissoziativen Anfalls. So gilt ein starkes Kopfschütteln als Zeichen eines dissoziativen Anfalls, wie manche Studien ausführen [Gröppel et al, 1999] und andere Studien widerlegten [Saygi et al, 1992]. Nichtsdestoweniger wurde in einer Studie [Chung et

al, 2006] gezeigt, dass fast alle Teilnehmer dieser Studie, die an dissoziativen Anfällen litten, ihre Augen während eines Anfalls geschlossen hatten, während beinahe jeder Patient, der an epileptischen Anfällen litt, seine Augen während eines Anfalls geöffnet hielt. Dies macht den Augenschluss zu einem wichtigen Faktor innerhalb der klinischen Diagnostik von dissoziativen Anfällen.

Doch nicht nur klinisch zeigen sich Unterschiede zwischen dissoziativen und epileptischen Anfällen, sondern vor allem anamnestisch findet man bei dissoziativen Anfällen assoziierte Faktoren. Dissoziative Anfälle sind häufig mit psychischen Erkrankungen verbunden [Reuber et al, 2005]. Daher wird auch von dissoziativen Störungen, Depressionen und Zwangsstörungen berichtet, die zusammen mit Anfällen auftreten. Diese Verbindung ist auch verantwortlich für die Tatsache, dass im Zusammenhang mit dissoziativen Anfällen situative Auslöser wie Stress genannt werden. Auch Anfälle vor Zeugen, Medikamenten-Resistenz und fehlende nächtliche Anfälle können Zeichen für dissoziative Anfälle sein.

Die Prävalenz dissoziativer Anfälle liegt zwischen 2 bis 33 Erkrankungen pro 100 000 Menschen [Benbadis et al, 2000]. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Erkrankung überwiegend Frauen betrifft [Sigurdardottir et al 1998]. Dies macht die Erkrankung zwar wesentlich seltener als epileptische Anfälle bzw. epileptische Syndrome. Aber durch die sehr ähnliche klinische Ausprägung kommt es häufig zu diagnostischen Fehleinschätzungen und somit zu falschen Behandlungen. Weiterhin stehen die Patienten, die unter dissoziativen Anfällen leiden, unter einem besonderen Leidensdruck, da die Erkrankung häufig nicht medikamentös zu behandeln ist und die notwendige psychiatrische / psychotherapeutische Behandlung nicht von vornherein in Betracht gezogen wird. Schließlich ist zu erwähnen, dass Patienten mit epileptischen Anfällen zusätzlich dissoziative Anfälle haben können, was die klinische Diagnostik und Therapie noch wesentlich erschwert.

### 1.3 Schlaf: physiologische und diagnostische Bedeutung

Schlaf ist ein Zustand verminderten Bewusstseins, der sich bei allen Lebewesen findet, wenn auch in z.T. sehr unterschiedlicher Ausprägung. Je kleiner das Säugetier, desto weniger schläft es. Manche besonders kleine Nagetiere schlafen beinahe überhaupt nicht. Doch auch beim Menschen schwankt die Schlafdauer und -häufigkeit je nach Entwicklungszustand. Kleinkinder schlafen bekanntlich wesentlich länger als Erwachsene. Der Grund für unseren Schlaf und seine Bedeutung ist schon seit langem Forschungsgegenstand. Bisher konnte jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden, weshalb genau wir schlafen. Unter evolutionsbiologischen Gesichtspunkten macht Schlaf zunächst wenig Sinn. Wir sind im Zustand des Schlafes unproduktiv und angreifbar. Trotzdem ist der Schlaf unverzichtbar. Es wurde nämlich gezeigt, dass Schlafmangel zu Gedächtnisstörungen, Konzentrationsverlust und weiteren kognitiven und psychologischen Einschränkungen bis hin zu sensorischen Halluzinationen führt. Aufgrund dieser und weiterer Forschungsergebnisse zog man den Schluss, dass Schlaf eine physiologische Funktion für das Gehirn haben muss. Man geht davon aus, dass Glykogenspeicher im Gehirn aufgefüllt werden. Auch die Tatsache, dass sich Schlaf elektroenzephalographisch in immer gleiche Stadien mit einer ähnlichen Abfolge einteilen lässt, spricht für die Vermutung, dass Schlaf eine wichtige Funktion unseres Gehirns ist. Laut *AASM Scoring Manual* [Iber et al, 2007] teilt sich der Schlaf in 4 Stadien ein. N3 ist charakterisiert durch niederfrequente (0,1 bis 4 Hz) Delta-Wellen und gilt als Tiefschlafphase. N2 und N1 zeigen überwiegend schnellere (bis 8 Hz) Theta-Wellen im EEG. Weiterhin zeigt sich in diesen beiden Schlafstadien das Phänomen der Schlafspindeln und K-Komplexe. Schlafspindeln sind kurze Phasen von Wellen mit einer Frequenz bis zu 15 Hz. K-Komplexe sind einzelne biphasische Wellen mit großer Amplitude. Beiden misst man eine schlafstabilisierende Wirkung zu. Die REM-Schlafphase zeigt hochfrequente (bis 30 Hz) Beta-Wellen und die namensgebende schnelle Augenbewegung.

Durch kontinuierliche EEG-Ableitungen kann man das Schlafverhalten bei Patienten untersuchen. Abnorme Abfolgen der Schlafstruktur lassen entsprechende Rückschlüsse auf ein gestörtes Schlafverhalten zu. Ein umfassendes Untersuchungsverfahren des Schlafes ist die Polysomnographie. Hierbei werden nicht nur EEG und Bewegung (vor allem der Augen) der Patienten gemessen, sondern auch ein EKG abgeleitet, Atemfluss und Pulsoxymetrie bestimmt und ein Elektromyogramm angefertigt. Anhand dieser Daten lassen sich Schlaf-Apnoe-Syndrome, die Schlafarchitektur und ggf. auch nächtliche und bisher unbemerkte epileptische Anfälle erkennen.

## **1.4 Ziele dieser Untersuchung**

In dieser Studie lag der Fokus auf der Unterscheidung zwischen epileptischen und dissoziativen Anfällen. Es wurde daher ein 24-Stunden-Video-EEG durchgeführt und mit tragbaren Akzelerometern kombiniert. Auf diese Weise ließen sich epileptische Anfälle, die spontan auch aus dem Schlaf, gelegentlich sogar ausschließlich im Schlaf, entstand, von dissoziativen Anfällen unterscheiden, die keinen hirnorganischen Ursprung hatten. Epileptische Anfälle können somit sowohl während des Wachzustandes, als auch während des Schlafes in Erscheinung treten, während dissoziative Anfälle nur im Wachzustand auftreten. Außerdem kann man bei epileptischen Anfällen neben den motorischen Entäußerungen im EEG epilepsietypische bzw. epilepsiespezifische Abläufe im EEG erkennen. Bei dissoziativen Anfällen sieht man klinisch motorische Entäußerungen, ohne dass im EEG epilepsietypische Veränderungen auftreten. Die Zuverlässigkeit und hohe diagnostische Aussagekraft dieser Methode zur Unterscheidung der beiden Anfälle sind kürzlich bestätigt worden [Benbadis et al, 2009, Alving et al, 2009].

Das Ziel dieser Untersuchung war, die Eigenschaften des Schlafes bei Patienten mit epileptischen Anfällen und mit nicht-epileptischen Anfällen zu beurteilen und miteinander zu

vergleichen. Außerdem sollten die motorischen Entäußerungen, wie sie bei epileptischen aber auch nicht-epileptischen Anfällen auftreten, erfasst werden.

Es wurde erwartet, dass sich dadurch in Bezug auf das Schlafverhalten, die Schlafarchitektur und die Armbewegungsaktivität neue Erkenntnisse gewinnen lassen, die Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen darlegen können.

In dieser Studie wurde zunächst die Schlafdauer untersucht. Es sollte bestimmt werden, ob Epilepsie-Patienten länger schliefen, als Patienten, die unter nicht-epileptischen Anfällen litten. Dies geschah aus zwei Gründen. Erstens könnte der sedierende Effekt der Antikonvulsiva die Schlafdauer der Epilepsie-Patienten verlängern und zweitens könnten stattgehabte nächtliche Anfälle, die vom Patienten unbemerkt blieben, den Tiefschlaf stören und damit zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit führen. Nächtliche nicht-epileptische Anfälle sind äußerst selten und sollten damit keine Auswirkung auf die Schlafdauer haben. Die Untersuchung der Schlafdauer umfasste auch den Tag. Dies geschah ebenfalls aus zwei Gründen. Erstens ist der sedierende Effekt der Antikonvulsiva tagsüber genauso vorhanden, wie nachts und des Weiteren gehen vor allem die dissoziativen Anfälle häufig mit einem Pseudo-Schlaf einher. Bezieht man ein, dass die überwiegend tagsüber stattfindenden nicht-epileptischen Anfälle ebenso physisch anstrengend wie belastend sind, hätte man eine Erklärung für möglicherweise erhöhte Tagesmüdigkeit und damit eine längere kumulative Schlafdauer bei Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen.

Auch die Schlafarchitektur spielte in dieser Studie eine große Rolle. Wie sich epileptische Anfälle auf die einzelnen Schlafphasen auswirken, kann nicht nur Rückschlüsse auf die pathologische Dynamik der Erkrankung zulassen, sondern möglicherweise auch Behandlungsansätze aufzeigen. Wirkten sich epileptische Anfälle besonders stark auf die Tiefschlafphase aus, könnte eine therapeutische Verlängerung der Tiefschlafphase zu einer reduzierten Anfallshäufigkeit führen. Daher wurden die Schlafphasen in dieser Studie untersucht.

Nicht nur das EEG gab Aufschluss über den Schlaf, sondern auch die nächtlichen Bewegungen der Patienten sind ein wichtiger Indikator für Schlafqualität. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie akzelerometrische Untersuchungen der Armbewegungen durchgeführt. Da epileptische Anfälle vor allem zu Armbewegungen führen, wurden die Akzelerometer an den Armen befestigt. Es wurde beurteilt, ob sich die Epilepsie-Patienten stärker oder weniger stark bewegten als die Patienten, die nicht-epileptische Anfälle hatten. Außerdem wurde untersucht, in welcher Schlafphase wie viele Bewegungen stattfanden und welcher der beiden Arme sich mehr bewegte. Unterstützt wurde diese Untersuchung durch die zeitgleiche Video-Aufnahme, die festzustellen ermöglichte, wann, wie oft und in welchem Ausmaß motorische Entäußerungen oder sogar Anfälle stattfanden.

Neben quantitativen Analysen wurden die EEG-Aufzeichnungen auch qualitativ untersucht. Das EEG diente zur Bestimmung epilepsietypischer Veränderungen und vor allem der Frage, ob sich epilepsietypische EEG-Veränderungen nachts im interiktalen Intervall zeigten. Ebenso konnte man sichern, dass Patienten, die nicht-epileptische Anfälle hatten, gleichzeitig auch ein unauffälliges EEG aufwiesen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Demographie**

Für diese prospektive klinische Studie wurden insgesamt 53 an verschiedenen Formen von Epilepsie erkrankte Patienten untersucht. Die Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen bestand aus 55 an nicht-epileptischen Anfällen leidenden Patienten. Diese konsekutiv eingeschlossenen Patienten wurden ausgewählt, um das Anfallsverhalten bei epileptischen Anfällen und bei funktionellen Anfällen während des Schlafes zu untersuchen und zu vergleichen.

Alle Patienten wurden in der Abteilung Neurologie des Zentrums für Neurologie und Neuropsychiatrie des LVR-Klinikum Düsseldorf behandelt. Rekrutiert wurden sie im Zeitraum vom 1. April 2013 bis zum 31. Dezember 2014.

Die Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität hatte ein positives Votum zu dieser Studie abgegeben (# 4206).

Die 53 Epilepsie-Patienten waren im Durchschnitt  $44,2 \pm 18,1$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) Jahre alt (Tabelle 1). Neun dieser Patienten bekamen zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Antikonvulsivum, die übrigen bekamen zwischen einem und 7 verschiedenen Medikamenten zur Behandlung ihrer Erkrankung (Tabelle 2). Die Gruppe der Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen hatte mit  $41,6 \pm 15,2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) Jahren eine ähnliche Altersstruktur. Vierundzwanzig der 55 Patienten aus der Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen bekamen keine antikonvulsive

Medikation, die anderen 21 Patienten zwischen einem und 6 Medikamenten (Tabellen 1 und 2). Der Anteil von männlichen und weiblichen Probanden war in beiden Patientengruppen vergleichbar.

Das Verhältnis der beiden Gruppen zwischen Links- und Rechtshändern war ausgeglichen. Von den 53 Epilepsie-Patienten konnten 52 mit einer sicheren Angabe zur Händigkeit in die Statistik einbezogen werden. Von diesen Patienten waren 32 Rechtshänder (61,5%) und 20 Linkshänder (38,5%). Aus den 55 Patienten der Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen konnten 54 einer sicheren Händigkeit zugeordnet werden. Hier waren 36 rechtshändig (66,7%) und 18 linkshändig (33,3%).

Tabelle 1 – Demographische Daten der Patientenkohorten

	<b>Epileptische Anfälle</b>	<b>Nicht-epileptische Anfälle</b>	<b>Unterschied</b>
<b>Anzahl</b>	53	55	
<b>Alter</b>	M = 44,2 SD = 18,1 Spw = 18 – 82	M = 41,6 SD = 15,2 Spw = 19 – 80	p = 0,431
<b>Händigkeit</b>	rechts = 32 links = 20	rechts = 36 links = 18	p = 0,586
<b>Geschlecht</b>	weiblich = 30 (56,6%) männlich = 23 (43,4%)	weiblich = 27 (49,1%) männlich = 28 (50,9%)	p = 0,439

(M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Spw = Spannweite, p-Wert = Signifikanz)

Tabelle 2 – Medikamenteneinnahme der Patientenkohorten

Anzahl der Medikamente	Epileptische Anfälle	Nicht-epileptische Anfälle
<b>1</b>	22	14
<b>2 verschiedene</b>	12	4
<b>3 verschiedene</b>	4	2
<b>4 verschiedene</b>	2	1
<b>5 verschiedene</b>	2	0
<b>6 verschiedene</b>	0	1
<b>7 verschiedene</b>	1	0

### 2.1.2 Medikamente

Die Epilepsie-Patienten wurden gemäß den Richtlinien, die das *National Institute for Health and Care Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care* [National Institute for Health and Care Excellence, 2012] vorschreibt, behandelt. Sie bekamen Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Lacosamid, Pregabalin, Zonisamid, Oxcarbazepin, Topiramamat, Gabapentin, Lorazepam und Clobazam. Außerdem wurden neuroleptische (Olanzapin und Quetiapin) bzw. antidepressive Substanzen (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Paroxetin, Mirtazapin und Sertralin) verabreicht.

Mit Abstand am meisten wurde den Epilepsie-Patienten Levetiracetam verabreicht. 23 der 53 Teilnehmer bekamen als Tagesdosis zwischen 500mg und 3000mg dieser Substanz ( $M \pm SD = 1652,2 \text{ mg} \pm 760,3$ ). Darauf folgte Lamotrigin, welches von 18 der 53 Patienten

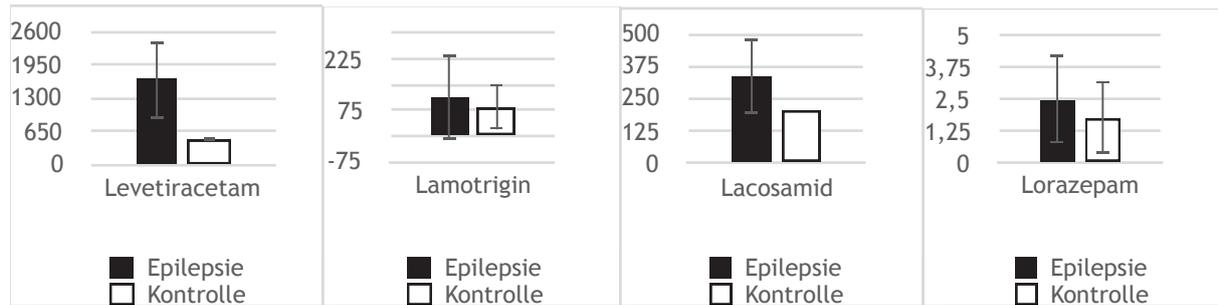
eingegenommen wurde ( $133,9 \text{ mg} \pm 124,1$ ). Es wurde zwischen 100mg und 450mg als Tagesdosis gegeben. Das Medikament, das bei 7 der 53 Patienten am dritthäufigsten verschrieben wurde war Lacosamid ( $335,7 \text{ mg} \pm 143,5$ ). Die Tagesdosierung lag zwischen 300mg und 500 mg (Abbildung 1). Lorazepam wurde von 4 der 53 Patienten eingenommen ( $2,5 \text{ mg} \pm 1,7$ ).

Weitere häufig verschriebene Medikamente waren Valproat (4), Pregabalin (4) und das Thymoleptikum Amitriptylin (4), Oxcarbazepin (3), Topiramamat (3). Zonisamid und Clobazam wurden von jeweils 2 der 53 Patienten eingenommen. Die übrigen oben erwähnten antikonvulsiven Medikamente wurden jeweils nur einmal verschrieben. Bei keiner der Tagesdosierungen wurden die empfohlenen Höchstwerte überschritten.

In der Gruppe von Patienten mit nicht epileptischen Anfällen wurde das Medikament Lamotrigin ( $M \pm SD = 83,3 \text{ mg} \pm 66,6$ ) von 6 der 55 Patienten eingenommen. Lamotrigin wurde in einer Tagesdosis von 25mg bis 200mg verabreicht, Lorazepam wurde von 4 Patienten in einer 1,5mg bis 4mg breiten Tagesdosierung gegeben ( $1,8 \text{ mg} \pm 1,1$ ). Ebenfalls von 4 Patienten eingenommen wurde das Medikament Levetiracetam ( $500 \text{ mg} \pm 0$ ). Alle 4 Patienten nahmen jeweils eine Tagesdosis von 500mg zu sich. Die Medikamente Paroxetin und Mirtazapin wurden 3 der 55 Patienten der Kohorte aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen verabreicht. Zopiclon, Topiramamat, Valproat, Clonazepam und Citalopram wurden von jeweils 2 Patienten der Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen eingenommen. Die weiteren Medikamente, die in der Gruppe der Nicht-Epileptiker verschrieben wurden, kamen nur je bei einem Patienten zum Einsatz. Die Patienten der Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen erhielten weiterhin das Antikonvulsivum, Pregabalin, die Antidepressiva Fluoxetin und Sertralin, das Neuroleptikum Quetiapin und Carbamezepin. Lacosamid wurde ebenfalls nur einmal verabreicht. Daher ist der Mittelwert rechnerisch relativ hoch und die Standardabweichung = 0 ( $p = 0,243$ ) (Abbildung 1). Die Tagesdosis von Lamotrigin ( $p = 0,572$ ) und von Lorazepam ( $p = 0,486$ ) war bei den Epilepsiepatienten tendenziell höher als bei den Patienten mit nicht epileptischen

Anfällen. Der Gruppenvergleich der Tagesdosen von Levetiracetam zeigte einen deutlichen Unterschied ( $p = 0,006$ ).

Abbildung 1 – Mittlere Tagesdosierungen in Milligramm der vier am häufigsten verabreichten antikonvulsiven Medikamente



(Kontrolle: Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen)

In beiden Patienten-Kohorten wurden auch Stoffe aus Medikamentenklassen mit anderen Indikationen eingesetzt. Hier sind Enoxaparin natrium aber auch Acetylsalicylsäure und der Faktor-X-Inhibitor Rivaroxaban zu nennen. Analgetika wie Paracetamol oder Ibuprofen und Diclofenac aus der Klasse der nicht steroidal Antirheumatika sowie Novalgin wurden ebenfalls in beiden Gruppen verabreicht (Tabelle 3).

In beiden Gruppen wurde weiterhin das Schlafmittel Zopiclon zur Nacht eingenommen. Eine weitere in, beiden Gruppen etwa gleich stark vertretene, Medikamentenklasse war die der Antihypertensiva. Verschrieben wurden hier Diuretika wie Hydrochlorothiazid und Torasemid. Weitere häufig verabreichte Blutdruck senkende Arzneistoffe kamen aus der Klasse der Angiotensin-1-Antagonisten (Valsartan, Candesartan) und der Beta-Blocker

(Metoprolol succinat, Bisoprolol, Nebivolol und Atenolol). Dihydropyridine wie Amlodipin und Nitrendipin sowie der ACE-Hemmer Ramipril wurden ebenfalls im Rahmen einer antihypertensiven Therapie in beiden Studienkohorten eingesetzt (Tabelle 3).

In beiden Gruppen gleichermaßen vertreten waren die Antidiabetika und Cholesterinsenker. Hier kamen Statine (Simvastatin und Rosuvastatin), Biguanide (Metformin) und Glimepirid aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe zum Einsatz (Tabelle 3).

Tabelle 3 – Patienten, die keine antikonvulsiven Medikamente einnahmen

<b>Medikament</b>	<b>Epileptische Anfälle</b>	<b>Nicht-epileptische Anfälle</b>	<b>gesamt</b>
Enoxaparin natrium	4	4	8
ASS	12	5	17
Rivaroxaban	2	-	2
Paracetamol	3	1	4
Ibuprofen	3	1	4
Diclofenac	-	1	1
Novalgin	1	-	1
HCT	1	1	2
Torasemid	2	1	3
Angiotensin-1-Antagonisten	3	2	5
Beta-Blocker	15	5	20
Dihydropyridine	1	-	1
ACE-Hemmer	9	9	18
Statine	6	7	13
Biguanide	3	1	4
Sulfonylharnstoffe	1	1	2

Die Patienten, die an Anfällen litten, bekamen auch Neuroleptika und Antidepressiva, die einen sedierenden Charakter besitzen. Hier sind Amisulprid aus der Klasse der Benzamine

und das chemische Salz Lithium zu nennen, ebenso wie Venlafaxin (ein selektiver Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitor).

Ebenfalls nur in der Kohorte mit nicht-epileptischen Anfällen vorkommend waren Substanzen, die das vegetative Nervensystem beeinflussen: Budesonid und Formoterol als Sympathomimetika; Alfuzosin, Uradipil und Tamsulosin als Sympatholytika und Tiotropium als Vertreter der Anticholinergika.

Zuletzt ergaben sich aus den individuellen Erkrankungen der Patienten beider Gruppen Indikationen für Medikamente, die nur in Einzelfällen vorkamen. Dazu zählen Antazida wie Omeprazol und Pantoprazol, Glukokortikoide wie Budesonid und Prednisolon, das Immunsuppressivum Azathioprin, Antihistaminika (Promethazin), Urostatika (Allopurinol), Dopamin-Agonisten zur Behandlung vom idiopathischen Parkinson Syndrom (Ropinirol), Levothyroxin (Schilddrüsenhormone) und die Insuline Actrapid und Protaphane.

### **2.1.3 Anfallssemiologie**

Die Anfallssymptomatik in der Epilepsie-Gruppe war heterogen. Von den 53 Patienten litten 40 bereits an einem bekannten oder mehrjährigen Verlauf der Erkrankung. Die 13 übrigen Patienten kamen mit neu aufgetretenen Anfällen zur Untersuchung. Der überwiegende Anteil der Patienten berichtete selbst über die Anfälle. Fehlten Berichte von den Patienten selbst, lagen fremdanamnestiche Beobachtungen der Symptome von Verwandten und Zeugen der Anfälle vor. Die beschriebene Anfallshäufigkeit reichte von „einmal vor 2,5 Jahren“ bis zu „3 bis 4 Mal im Monat“. Der deutlich kleinere Teil der 53 Patienten hatte bisher nur einen einzigen Anfall erlebt. Diese Patienten hatten aber ein pathologisches EEG mit epilepsietypischen Abläufen.

Innerhalb der Gruppe der Epilepsie-Patienten wurden folgende Diagnosen gestellt: einfach-fokale symptomatische Epilepsie, Epilepsie mit komplex-fokalen Anfällen und primär

generalisierte idiopathische Epilepsie mit Grand-mal-Anfällen. Ein Patient wurde mit Petit-mal-Epilepsie diagnostiziert. Ebenfalls ein Patient wurde mit einer symptomatischen Epilepsie nach Aneurysma der Arteria cerebri media und dessen Therapie durch *Coiling* behandelt. Bei den übrigen Patienten zeigten sich generalisierte und fokale Anfälle im Krankheitsverlauf.

Die Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen bestand aus 55 Patienten, die ebenfalls an einer anfallsartigen Symptomatik litten, jedoch keine manifeste Epilepsie hatten. Acht der 55 Patienten wurden mit synkopalen Anfällen, 7 mit Gelegenheitsanfällen, 8 weitere mit dissoziativen Krampfanfällen diagnostiziert. Das sonst beschriebene Krankheitsspektrum umfasste in einem oder mehreren Fällen: transiente globale Amnesie, Dystonie, leichte Intelligenzminderung, Verhaltensstörung und retrograde Amnesie, Alkoholentzugssyndrom, sowie Dystonien und orthostatische Dysregulationen, Erschöpfungssyndrom, Kataplexie und Narkolepsie, Bewusstseinsstörung und Bewusstseinsverlust, ebenso wie Hirninfarkte und Schwindelsymptomatik.

#### **2.1.4 Krankheitsbefunde**

Ausschlaggebend für die diagnostische Einschätzung waren nicht nur die klinische Symptomatik, sondern auch die Ergebnisse des EEGs, der bildgebenden Verfahren, sowie der neurologische und der neuropsychologische Untersuchungsbefund der Probanden (Tabelle 4).

Tabelle 4 – Pathologische Befunde in bildgebenden Verfahren und bei neuropsychologischer und neurologischer Untersuchung

	<b>Epileptische Anfälle</b>	<b>Nicht-epileptische Anfälle</b>
<b>EEG</b>	31 (58,5%)	2 (3,6%)
<b>MRT</b>	19 (35,8%)	9 (16,4%)
<b>neurologisch</b>	16 (30,2%)	15 (27,3%)
<b>neuropsychologisch</b>	17 (32,1%)	21 (38,2%)

(EEG = Elektroenzephalographie, MRT = Magnetresonanztomographie, neuropsychologisch = psychologische Testung, neurologisch = klinische Untersuchung)

#### 2.1.4.1 Epilepsie-Patienten

Die Auswertung der klinischen EEG-Ableitungen berücksichtigte die formale Ausbreitung und war besonders auf den Nachweis von epileptischen Veränderungen ausgerichtet. Dabei lag auch der Fokus bei EEG-Veränderungen besonders auf dem Nachweis epileptiformer Entladungen. Studien haben gezeigt, dass epileptiforme Entladungen gerade bei symptomatischer Epilepsie auf Grundlage von Hirnläsionen, wie z. B. akuten ischämischen Insulten, auftreten [Chatrian et al, 1964, Cyril et al, 2000]. Neunzehn der 53 Epilepsie-Patienten wiesen im interiktualen EEG solche Veränderungen auf.

Eine weitere EEG-Auffälligkeit waren nicht synchron auftretende Wellen mit einer Frequenz zwischen 1 und 4 Hz (*slow wave activity*). Des Weiteren erschienen solche Delta-Wellen auch wiederkehrend in mindestens 30 Sekunden langen Episoden im Wachzustand als Ausdruck einer regionalen Verlangsamung. Diese intermittierende Aktivität von langsamen Wellen im Wachzustand wurde, wenn sie in den temporalen Ableitungen aufgezeichnet wurde, mit

Temporallappen-Epilepsie in Verbindung gebracht. Einundzwanzig der 53 Epilepsie-Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine solche Auffälligkeit.

Schließlich fanden sich in den Befunden auch EEG-Veränderungen, die nicht zwingend pathologisch waren. Hierzu zählte Theta-Aktivität, im Sinne sogenannter *POSTs* (*positive occipital sharp transients of sleep*), welche bei 9 der 53 Probanden gefunden wurde.

Die MRT-Befunde in der Epilepsie-Kohorte umfassten arterio-venöse Malformationen, Stenosen der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri posterior, Zustand nach Stammganglieninfarkt rechts (1 Patient), zerebrale Ischämie der Arteriae cerebri posterior (1 Patient) und media rechts (bei 2 Patienten), einen nicht näher beschriebenen Hirninfarkt, ein und eine Zyste, Aneurysma, kortikale Dysplasie, Zustand nach *Coiling*, Hypophysenadenom, mikroangiopathische Marklagerveränderungen sowie Zustand nach temporalem Kavernom und Amygdala - und Hippocampusektomie.

Bei der neurologischen Untersuchung fielen Schädigungszeichen des ZNS auf: Halte- und Intentionstremor, Bradydiadochokinese und in einem Fall ein positiver Babinski-Reflex, gesteigerte und nicht seitengleiche Muskel-Eigen-Reflexe der unteren und oberen Extremität. Ein Teil der Patienten hatte aber auch assoziierte Schäden des peripheren Nervensystems, wie z. B. abgeschwächte bzw. nicht auslösbare Muskel-Eigen-Reflexe, unsicheren Stand und Gang sowie eine Atrophie der kleinen Fußmuskeln und Faszikulationen des linken Unterschenkels. Aber auch sensorische Defizite wie Parästhesien und Empfindungsstörung der unteren Extremität; Hypästhesien der oberen und unteren Extremität konnten in der Untersuchung festgestellt werden.

Die Patienten aus der Epilepsie-Kohorte zeigten darüber hinaus Gedächtnisstörungen sowie ein stark eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis und Merkfähigkeitsstörungen. Außerdem hatten sie psychopathologische Auffälligkeiten. Diese umfassten folgenden Auffälligkeiten:

deprimierte Stimmungslage, affektarmes Verhalten, Wesensveränderung; organische Psychose, Zwangsgedanken mit Eigen - und Fremdgefährdung, akustischer Wahn; starke

Ängstlichkeit, Verlegenheit und Scheu, posttraumatische Belastungsstörung; emotional instabile Borderline-Persönlichkeitsstörung; Depression, Agoraphobie; dementielles Geschehen und depressive Episode, sowie schwere depressive Episode.

#### **2.1.4.2 Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen**

Die Auswertung der EEG-Aufnahmen ergab in dieser Patientengruppe ein stark abweichendes Bild von den Befunden in der Epilepsiegruppe. Kein Patient wies epileptische Entladungen und lediglich ein einziger langsame Delta-Wellen auf. Wohingegen generalisierte Theta-Aktivität bei 6 der 55 Probanden innerhalb der Gruppe aus Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen diagnostiziert werden konnten. Die sog. *POSTs* (*positive occipital sharp transients of sleep*) wiesen 7 der 55 Teilnehmer auf.

Hier zeigten sich deutlich weniger auffällige MRT-Aufnahmen. Es wurden nur 9 Patienten mit einem pathologischen Befund diagnostiziert: Malformation des Temporalhorns, sowie deutlich über die Altersnorm herausgehende Erweiterung der Seitenventrikel bei Verdacht auf Zustand nach Meningoenzephalitis, Lipom und Verdacht auf ein Vestibularisschwannom.

Neurologisch hatten die Patienten folgende Auffälligkeiten: zeitlich und örtlich nicht sicher orientiert, unsicheres Gangbild; Muskel-Eigen-Reflexe der unteren Extremität nicht auslösbar; Halte - und Intentionstremor bei einem Patienten, Hypästhesie der Hände und in einem Fall überlebhafter Muskel-Eigen-Reflexe.

Der psychopathologische Befund ergab heterogene Diagnosen. Auffällig wurden die Patienten hier durch: Intelligenzminderung, Verhaltensstörung; manifeste Depression; Bulimie und Suizidversuch 2011 nach sexuellen Übergriffen; retrograde Amnesie; Analphabetismus, kognitive Einschränkungen, Verhaltensstörung sowie des Weiteren agoraphobische Panikattacken und rezidivierende depressive Störung.

Im Verlauf der Studie wurde diese Gruppe ein weiteres Mal unterteilt. Aus der Gruppe der Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen wurden die Patienten, die unter dissoziativen Anfällen litten herausgenommen und in eine neue Vergleichsgruppe eingeteilt. Dies geschah mit dem Hintergrund, dass gerade dissoziative Anfälle schwer zu diagnostizieren sind und einen großen Leidensdruck bei den Patienten hervorrufen. Eine gezielte Diagnose und Therapie würde viele unnötige Verschreibungen von Antikonvulsiva vermeiden.

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Akzelerometrie

Um die motorische Aktivität der Arme während des Schlafes bestimmen zu können, sowie mögliche bisher unentdeckte nächtliche Anfälle zu detektieren, wurden die Armbewegungen der Patienten aufgezeichnet. Dies geschah mithilfe sog. *Actiwatches*. *Actiwatches* (Cambridge Neuro-technology, Cambridge, UK; <http://camntech.co.uk>) sind etwa Armbanduhr große Messsensoren, die Armbewegungen über 24 Stunden aufzeichnen können. Jeder Patient bekam ein Messgerät dieser Art jeweils an den linken und an den rechten Arm. Sie waren aufeinander kalibriert, um möglichst lineare und somit besser vergleichbare Darstellungen zu gewinnen, und zeichneten synchron die Bewegung beider Arme auf. Die Auflösung betrug eine Messung von 10 Sekunden Dauer im Abstand von einer Minute. Hieraus errechnete sich die gemessene Aktivität in Ausschlägen pro Minute (*counts per minute*).

Auf diese Weise konnten spontane Armbewegungen während der 24 Stunden des Tages und der Nacht aufgezeichnet werden. Die ermittelten Daten wurden mit der *Actiwatch*-Software ausgewertet und dann mit dem SPSS-Programm (Version 17.0; SPSS Inc.) statistisch analysiert. Zunächst wurden Bewegungs-Artefakte, die durch die Arbeit der Krankenschwestern und – Pfleger entstanden sind, entfernt. Dies war möglich, da in gleichzeitig registrierten Videos diese Bewegungsartefakte erkennbar waren. Später wurden die Aktivitätsmuster des linken und des rechten Arms über den *Spearman Rangkorrelationskoeffizienten* miteinander korreliert. So konnten die relativen Armbewegungen während der einzelnen Schlafphasen erfasst werden. Außerdem konnte mit den EEG-Daten die spontanen Armbewegungen der Patienten den einzelnen Schlafphasen zugeordnet werden.

## 2.2.2 Video-EEG-Aufnahmen

Bei den Patienten wurde ein Video-EEG abgeleitet, um das Auftreten epileptischer Aktivität zu erfassen.

Dies erfolgte über ein analoges 19-Kanal-EEG (Nihon Kohden EEG-1200). Die 33 verwendeten Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20-System von Herbert H. Jasper [American Clinical Neurophysiology, 2006] mit Hilfe einer Haube (Nihon Kohden) angebracht. Das EEG wurde kontinuierlich über 24 Stunden aufgenommen. Um die einzelnen Schlafphasen voneinander zu unterscheiden, wurden elektrookulographische Kanäle nach dem *Manual of the American Association of Sleep Medicine (AASM) for the Scoring of Sleep and Associated Events*. genutzt [Iber et al, 2007, Silber et al, 2007]. Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte über das BESA-Programm (Version von 2011; <http://besa.de>).

Weiterhin wurden die Patienten im entsprechenden Zeitraum fortlaufend gefilmt. Eine Videokamera (Nihon Kohden), die an der Decke des Zimmers befestigt war, nahm die Patienten auf, was der genauen Zuordnung der erhobenen EEG-Daten zu dem Verhalten der Patienten insbesondere während des Schlafs diente.

Bei jeder EEG-Messung wurde darauf geachtet, dass der Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Haut maximal 10 kOhm betrug. Weit vom optimalen Wert von 5 kOhm abweichende Werte dieser sog. Elektrodenimpedanz, wie sie im klinischen Alltag gelegentlich vorkommen, führen häufig zu verringerten EEG-Amplituden [Ebner et al, 2010]. Die Filtereinstellung betrug 0.3-40 Hz. Es wurden Referenzelektroden wie auch bipolare Installationen genutzt, um möglichst genaue und präzise aufgelöste Informationen über die entsprechenden Schlafstadien und Entladungsmuster, die sich in der EEG-Aufnahme zeigten, zu gewinnen.

Die räumliche Auflösung von nur wenigen Zentimetern ermöglichte eine Zuordnung der von den Elektroden gemessenen Ladungen zu Hirnarealen. So konnte man auffällige Ausschläge

im EEG, z.B. im Sinne einer epileptischen Entladung während des Schlafes, seinem Ursprung nach definieren. Auch unter physiologischen Gesichtspunkten untypische EEG-Wellen konnten mit diesem Verfahren bestimmt werden und nicht nur einer Schlaf- oder Wachphase, sondern auch einem Ort der Entstehung zugeordnet werden.

Die gleichzeitigen EEG- und Videoaufnahmen wurden von zwei fachkundigen Personen unabhängig voneinander begutachtet. Es wurden die Schlafstadien *R* (*rapid eye movement sleep*), *non-R* (*non rapid eye movement sleep*), *N1*, *N2*, *N3* und der Wachzustand [Iber et al, 2007] definiert. Einer kürzlich veröffentlichten Studie zufolge ist die manuelle Auswertung der Video-EEG-Aufnahmen der automatischen weit überlegen und insbesondere die Einteilung der Schlafstadien betreffend deutlich valider [Penzel et al., 2015].

Die Einteilung der Schlafstadien orientierte sich am 2007 veröffentlichten *Manual of the American Association of Sleep Medicine (AASM) for the Scoring of Sleep and Associated Events* [Iber et al, 2007], welches die bis dahin gültigen Richtlinien von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen et al, 1968] abgelöst hatte (Tabelle 5).

Beginn und Ende der Schlafphasen wurden durch das Auftreten der entsprechenden EEG-Wellen definiert.

Tabelle 5 – Vergleich der Einteilungen der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen et al, 1968] und dem AASM Scoring Manual [Iber et al, 2007]

<b>Rechtschaffen und Kales</b>	<b>AASM Scoring Manual</b>
Stage W	Stage W
Stages 1, 2 and REM	N1, N2, R
Stage 3, 4	N3

(Stage W = Wachzustand, REM = Rapid Eye Movement Sleep)

Sowohl die entfallene 3-Minuten Regel, die die Dauer des Stadium 2 nach Rechtschaffen und Kales mindestens betragen musste, als auch die nicht nur zentral, sondern auch frontal, temporal und okzipital abgeleiteten Elektoden waren weitere Unterschiede der beiden Richtlinien-Werke [Richard et al, 2012]. Es wurden hier die Kriterien des *AASM Scoring Manual* übernommen.

Erst wenn sich beide Begutachter anhand der Definitionen geeinigt und untypische EEG-Ausschläge diagnostiziert hatten, wurden die Daten zur statistischen Analyse freigegeben.

## 2.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten, die für diese Studie rekrutiert wurden, gaben schriftlich und ausdrücklich ihr Einverständnis zur Teilnahme ab. Sie wurden genau über den Ablauf und ausdrücklich über den Inhalt aufgeklärt. Patienten, die nicht eindeutig einwilligungsfähig oder nicht in

entsprechendem neuropsychologischen bzw. internistischen Zustand waren, wurden für die Studie nicht herangezogen.

Nachdem alle Ausschlusskriterien beachtet worden waren, wurden die soziodemographischen Daten der Teilnehmer erhoben. Neben Alter, Krankheits- und Symptombeginn, handelte es sich hierbei um Anfallshäufigkeit, körperliche Untersuchung und bei psychologischen Auffälligkeiten der soziale Hintergrund.

Danach wurden die Patienten mit Hilfe von Video-EEG und Akzelerometer untersucht. Die Untersuchung fand stationär statt. Die Messung erfolgte in der Regel von 14.00 bis 14.00 am darauf folgenden Tag. Kam es zu keinem eindeutigen Ergebnis, weil beispielsweise technische Schwierigkeiten die Aufnahme verhindert haben, wurde die Messung an einem anderen Tag wiederholt. Dies geschah in drei Fällen. Durch die eben erwähnte Wiederholung konnte schließlich für jeden teilnehmenden Patienten eine technisch einwandfreie, eindeutige Messung erfolgen und ein klares Ergebnis bestimmt werden. Die polysomnographischen Daten wurden daraufhin mit den zuvor erhobenen klinischen Daten verglichen.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden statistisch mit der Version 17.0 des SPSS-Programms und Microsoft Excel 2013 ausgewertet. Die biographischen Daten, die Tagesdosen der eingenommenen Medikamente und die Ergebnisse der EEG-Messungen und der kinematischen Daten wurden deskriptiv als normalverteilte Werte mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bestimmt wurden die Schlafdauer nach EEG-Messung und *Actiwatch*-Aufnahme, die Dauer der einzelnen Schlafphasen nach EEG-Messung und *Actiwatch*-Aufnahme, sowie die Bewegung, die durch die *Actiwatches* gemessen wurde, in den einzelnen Schlafphasen. Da für die Beziehung der Armbewegung des rechten und linken Arms kein linearer Zusammenhang vorausgesetzt werden konnte, wurden diese Werte mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman charakterisiert. Zum Gruppenvergleich wurde eine Varianzanalyse der beiden Gruppen durchgeführt. Post-hoc wurde ein zwei-armiger t-Test für die quantitativen Variablen angewendet. Für qualitative Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Ausschließlich p-Werte, die  $\leq 0.05$  betragen, wurden als signifikant betrachtet. Von Korrekturen für mehrfach Vergleiche ist aufgrund der geringen Stichprobengröße abgesehen worden.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Hypothesen

#### Hypothese 1

Epilepsie-Patienten schlafen länger als Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen.

Für diese Frage wurden anhand der charakteristischen EEG-Veränderungen während der Bettruhe Schlafstadien bestimmt und danach summiert (Tabelle 6). Hier zeigte sich, dass die Patienten der Epilepsie-Gruppe etwas länger schliefen, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,902$ ).

Somit konnte diese Hypothese abgelehnt werden. Der sedierende Effekt der Antikonvulsiva führte also bei den Epilepsiepatienten nicht zu einer längeren Schlafdauer.

Tabelle 6 – Länge der Schlafstadien und Gesamtschlafdauer in Minuten

Schlafstadium	Epilepsie-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Unterschied
N3	110,5 ± 54,3	102,8 ± 44,8	p = 0,426
N2	205,9 ± 59,6	193,1 ± 68,8	p = 0,310
N1	65,0 ± 44,9	55,4 ± 42,7	p = 0,262
R	32,4 ± 24,4	54,3 ± 31,8	p = 0,0001
W	135,1 ± 62,5	210,3 ± 536,9	p = 0,323
$\Sigma$ (N3,N2,N1,R)	413,7 ± 85,7	411,6 ± 90,8	p = 0,902

(Angaben M ± SD in Minuten)

## **Hypothese 2**

Epilepsie-Patienten bewegen sich während der nächtlichen Bettruhe weniger als Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen:

Die Dauer der Bettruhe wurde über die *Actiwatches* ermittelt. Der Zeitraum mit fehlenden Armbewegungen nach dem zu Bett gehen bis zum Aufstehen am anderen Morgen wurde als Schlafdauer definiert. Es zeigte sich, dass die Patienten der Epilepsie-Gruppe keine längere Bettruhe ( $470,1 \pm 94,4$  Minuten) aufwiesen, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ( $462,0 \pm 80,9$  Minuten;  $p = 0,637$ ). Da sich die durch das EEG gemessene kürzere Dauer des Schlafes bei den Epilepsie-Patienten nicht signifikant von der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen unterschied, bedeutete dies, dass sich die Epilepsie-Patienten während der Bettruhe in der Nacht nicht mehr oder weniger bewegten als die Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen.

Damit konnte diese Hypothese abgelehnt werden. Diese Beobachtung dürfte darauf hinweisen, dass die Epilepsiepatienten nicht mehr Zeit zum Einschlafen benötigten, als die Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen mit den dissoziativen Anfällen.

## 3.2 Hypothesen zur Schlafstruktur

### Hypothese 1

Die Schlafdauer gemessen durch das EEG unterscheidet sich von der nächtlichen Ruhephase im Bett gemessen durch die *Actiwatches* in der Epilepsie-Gruppe:

Da die Schlafdauer ( $\sum N3, N2, N1, R$ ) über die Ableitungen der Hirnströme mittels des EEGs, sondern und Dauer, das Auftreten bzw. das Ausbleiben von Bewegungen mit den Akzelerometern erfasst wurde, erhielt man zwei verschiedene Angaben zur Schlafdauer. Die Ruhephase gemessen durch die Bewegungssensoren ( $470,1 \pm 94,4$ ) war signifikant länger als die Schlafdauer im EEG ( $413,7 \pm 85,7$ ). Der Unterschied betrug ca. 53 Minuten ( $p = 0,002$ ).

Damit konnte diese Hypothese bestätigt werden.

### Hypothese 2

Die Schlafdauer ( $\sum N3, N2, N1, R$ ) gemessen durch das EEG unterscheidet sich von der nächtlichen Ruhephase im Bett gemessen durch die *Actiwatches* in der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen:

In der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der nächtlichen Ruhephase im Bett und der Schlafdauer ( $p = 0,003$ ). Die Ruhephase ( $462,0 \pm 80,9$ ) war ca 51 Minuten länger, als die Schlafdauer ( $411,6 \pm 90,8$ ).

Damit konnte auch diese Hypothese als richtig betrachtet werden.

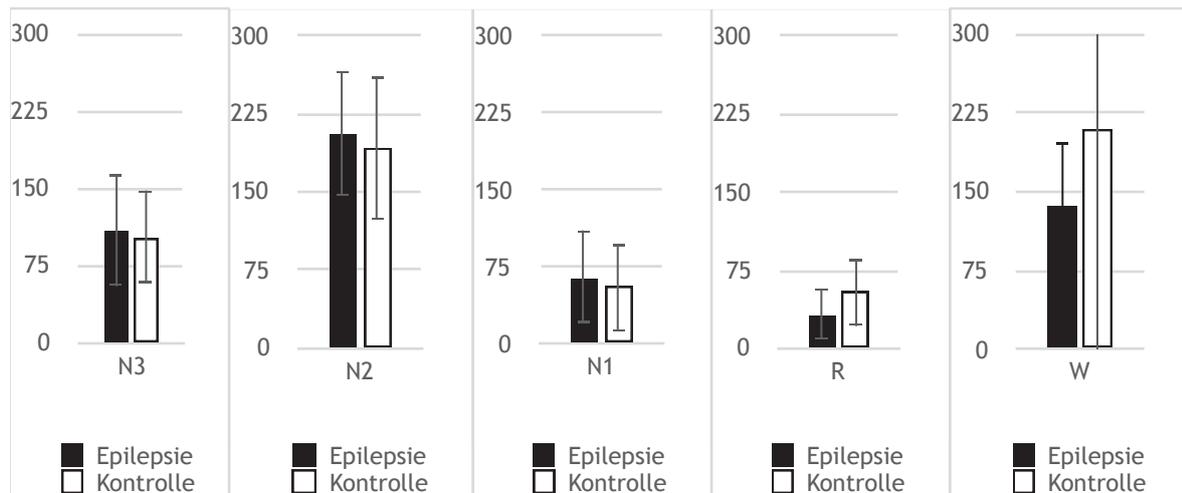
### **Hypothese 3**

Der Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf unterscheidet sich bei Epileptikern und der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen in Menge und Verteilung:

Die Analyse bezüglich der Verteilung der einzelnen Schlafstadien zeigte, dass bei den Epilepsie-Patienten jedes Schlafstadium mit Ausnahme der REM-Schlafphase länger andauerte, als bei den Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen (siehe Abbildung 2). Der Unterschied war jedoch für keine der Schlafstadien signifikant (N3:  $p = 0,426$ ; N2:  $p = 0,310$ ; N1:  $p = 0,262$ ) Die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen hatten eine deutlich längere Wachphase. Aber durch besonders stark schwankende Werte zeigten sich auch hier kein signifikanter Unterschied und eine sehr hohe Standardabweichung ( $SD = 536,9$ ). Bezogen auf die REM-Schlafphase zeigte sich jedoch ein ganz deutlicher Unterschied. Die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen blieben mit  $54,3 \pm 31,8$  Minuten beinahe doppelt so lange im Schlafstadium R, wie die Patienten der Epilepsie-Gruppe, die durchschnittlich  $32,4 \pm 24,4$  Minuten REM-Schlaf aufwiesen. Der p-Wert belief sich auf 0,0001.

Daher konnte diese Hypothese bestätigt werden.

Abbildung 2 – Dauer der einzelnen Schlafstadien laut EEG



(EEG-Schlafdauer in Minuten)

#### **Hypothese 4**

Epilepsie-Patienten schlafen seltener am Tag (8.00 – 20.00) als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen:

Während der Auswertung der EEG-Aufnahmen und Messungen der Bewegungsmuster fiel auf, dass einige Patienten aus beiden Gruppen auch tagsüber schliefen. Aus dieser Beobachtung heraus, konnte man feststellen, dass 16 der 55 Patienten aus der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen (29,1%) auch tagsüber schliefen, ebenso wie 11 der 53 Epilepsie-Patienten (20,8%) auch am Tag schliefen. Der Tagschlaf wurde definiert als Schlaf, der durch EEG und *Actiwatches* bestimmt wurde und mindestens 30 Minuten andauerte. Dadurch zeigte sich, dass zwar prozentual mehr Patienten aus der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen am Tag schliefen, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht relevant ( $p = 0,322$ ). Die Schlafdauer am Tag betrug  $49,1 \pm 20,2$  Minuten bei den Epilepsie-Patienten und  $52,5 \pm 27,9$

Minuten bei der Kohorte mit nicht-epileptischen Anfällen. Auch dieser Vergleich führte zu keinem signifikanten Unterschied ( $p = 0,732$ ).

Daher konnte diese Hypothese als nicht zutreffend betrachtet werden.

Ein auffälliger Unterschied bestand aber darin, dass die Männer ( $63,0 \text{ Minuten} \pm 29,8$ ) aus beiden Gruppen länger tagsüber geschlafen hatten, als die Frauen ( $44,0 \text{ Minuten} \pm 19,2$ ) aus beiden Gruppen. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant, zeigte aber eine deutliche Tendenz ( $p = 0,064$ ).

### **Hypothese 5**

Epilepsie-Patienten haben ein anderes Verhältnis von leichtem Schlaf zu Tiefschlaf, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen:

Der Tiefschlaf, Schlafstadium N3, wurde über das EEG definiert. Leichter Schlaf war die Summe der Schlafstadien N2, N1 und R. Es zeigte sich, dass die Epilepsie-Patienten keine längeren Tiefschlafphasen hatten ( $110,5 \pm 54,3 \text{ Minuten}$ ), als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ( $102,8 \pm 44,8 \text{ Minuten}$ ). Der Unterschied war statistisch nicht relevant ( $p = 0,426$ ). Gleiches stellte sich auch beim Vergleich des leichten Schlafes dar. Die Patienten der Epilepsie-Gruppe hatten im Mittel längere Phasen leichten Schlafes ( $303,3 \pm 77,6 \text{ Minuten}$ ), als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ( $302,8 \pm 80,9 \text{ Minuten}$ ), aber der Unterschied war statistisch nicht relevant ( $p = 0,975$ ). Im Verhältnis ließ sich ebenfalls kein Unterschied feststellen: In der Gruppe der Epilepsie-Patienten machte der Tiefschlaf 26,7% aus, in der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen belief sich der Anteil des Tiefschlafes an der Gesamtschlafdauer auf 25%.

Damit konnte diese Hypothese als nicht bestätigt betrachtet werden.

## **Hypothese 6**

Die Patienten der Epilepsie-Gruppe haben eine geringere Schlafeffizienz, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen, weil sie sich im Schlaf häufiger bewegen:

Die Schlafeffizienz wurde definiert als der prozentuale Anteil von Schlaf an der Zeit vom zu Bett gehen bis zum Aufstehen. Das hieß, dass Patienten, die nachts häufig wach wurden, aufstanden oder längere Zeit zum Einschlafen brauchten, eine geringere Schlafeffizienz aufwiesen, als solche, die die Zeit im Bett überwiegend schlafend verbrachten. Da sich die Patienten der Epilepsie-Gruppe im Schlaf mehr bewegten, als die Teilnehmer der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen, wurde untersucht, ob sie auch eine geringere Schlafeffizienz zeigten. Im Durchschnitt betrug die Schlafeffizienz der Patienten aus der Epilepsie-Kohorte  $75,3\% \pm 10$  bei den Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen  $75,3\% \pm 13,2$  gemessen durch das EEG. Die Schlafeffizienz bestimmt durch die *Actiwatches* zeigte für die Epilepsie-Patienten  $82,7\% \pm 8,6$  für die Probanden mit nicht-epileptischen Anfälle  $84,4\% \pm 11,5$ . Weder für die Messungen des EEGs, noch für die Messungen der *Actiwatches* zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,988$  für die Messung mit dem EEG;  $p = 0,428$  für die Messung mit den Akzelerometern).

Somit musste diese Hypothese abgelehnt werden.

### 3.3 Hypothesen zu Bewegungsmustern

#### Hypothese 1

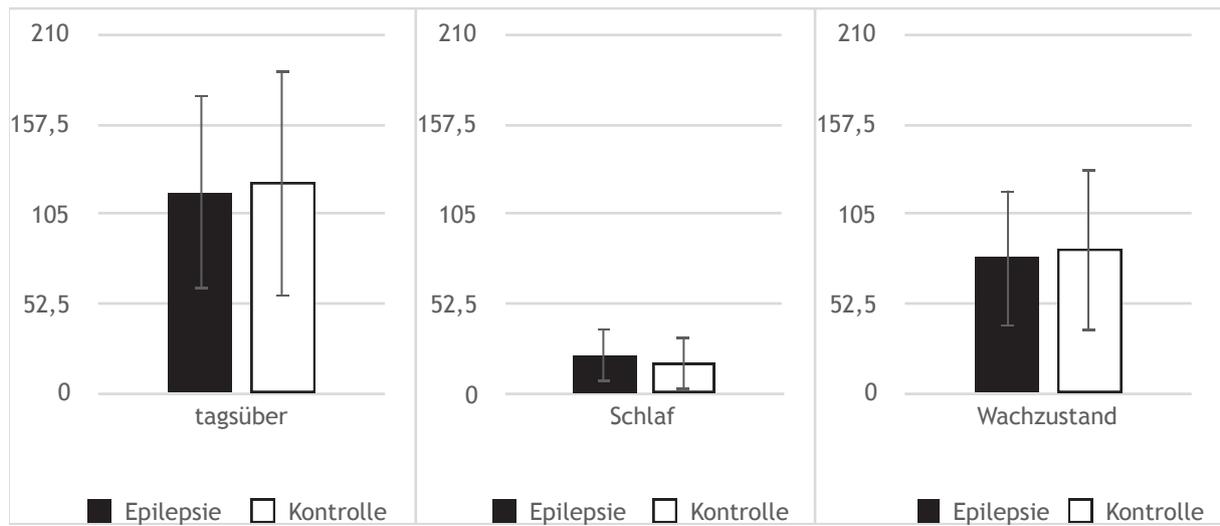
Die Patienten aus der Epilepsie-Gruppe unterscheiden sich in ihrer Bewegungsstruktur von den Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen.

Im Laufe der Untersuchung sollte nicht nur untersucht werden, ob sich Epilepsie-Patienten in ihrer Bewegung im Schlaf von der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen unterscheiden, sondern auch am Tag und in der Phase vom Licht löschen bis zum Einschlafen. Daher wurden 3 verschiedene Zeiträume mit Hilfe des EEGs definiert, die diese Phasen charakterisieren sollten. Die erste Phase war der sogenannte „Wachzustand“. Dieser definierte sich als die Zeit vom zu Bett gehen bis zum Beginn des Schlafes. Die zweite Phase war die „Schlaf-Phase“. Dieser Abschnitt bemaß die Zeit zwischen dem Einschlafen und dem Aufwachen am nächsten Tag. Zuletzt blieb noch die übrige Zeit innerhalb des 24 Stunden Rahmens, in dem die Messung gemacht wurde. Dieser als „tagsüber“ definierte Zeitraum umfasste auch die Zeit, in welcher die Messungen von der Arbeit der Pflegekräfte bereinigt wurden.

Bezüglich der einzelnen Zeiträume fiel auf, dass sich die Epilepsie-Patienten sowohl im Wachzustand vor dem Einschlafen, als auch tagsüber ähnlich viel bewegten wie die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Nachts jedoch bewegten sich die Epilepsie-Patienten deutlich häufiger (siehe dazu Abbildung 3). Es konnte dafür statistisch ein relevanter Unterschied zur Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen festgestellt werden ( $p = 0,014$ ) (Tabelle 7).

Damit kann diese Hypothese bestätigt werden.

Abbildung 3 – Armbewegungen der Patienten-Gruppen (beide Arme)



(Bewegung in Ausschlägen pro Minute)

Tabelle 7 - Unterschied des Ausmaßes der Bewegung (beide Arme)

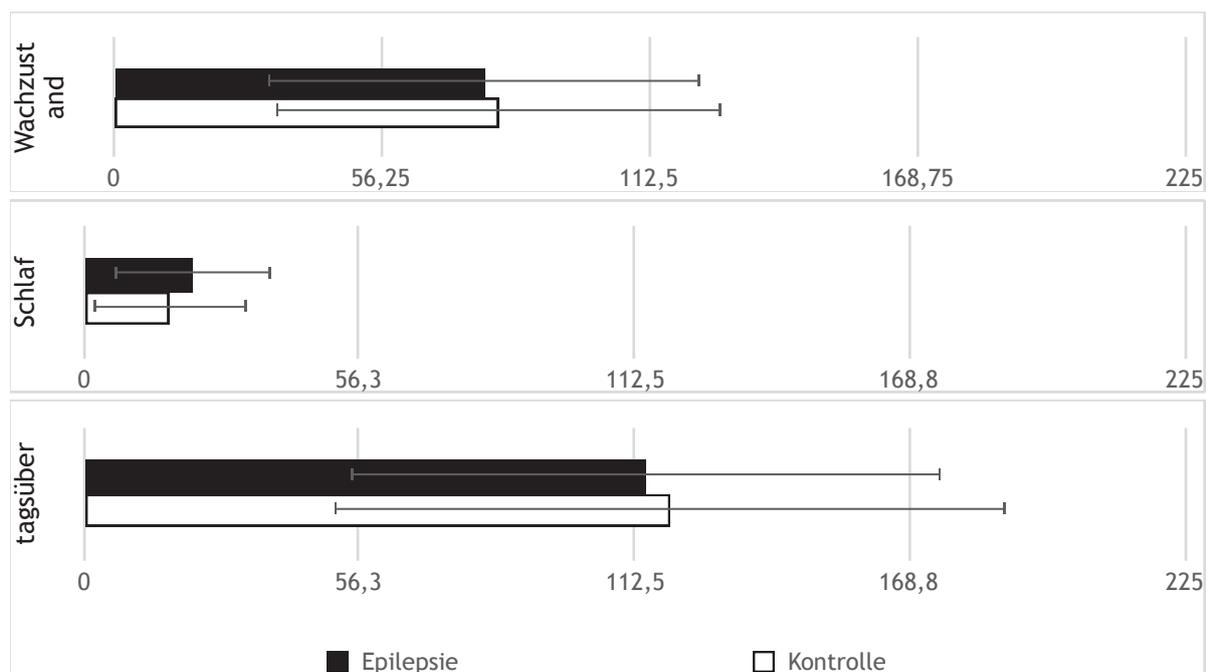
Kategorie	Unterschied Epilepsie / Kontrolle
Wachzustand	p = 0,455
Schlaf	p = 0,014
tagsüber	p = 0,502

## Hypothese 2

Die Patienten der Epilepsie-Gruppe unterscheiden sich hinsichtlich der Bewegung des jeweils rechten und des linken Arms von der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen.

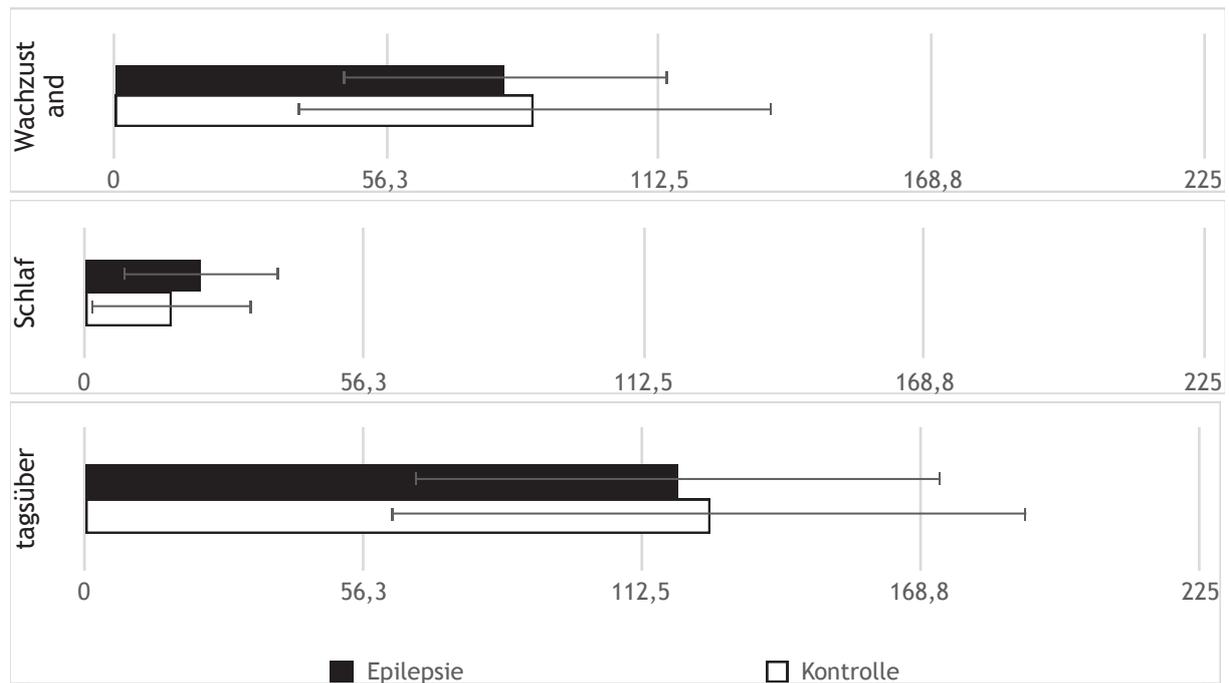
Um die Bewegungsmuster bestimmen zu können, wurde nicht nur die gesamte gemessene Bewegung der beiden Gruppen verglichen, sondern auch die Bewegung der beiden Arme (Abbildungen 4 und 5).

Abbildung 4 – Bewegungsaktivität des linken Armes bei den Patientengruppen



(Bewegung in Ausschlägen pro Minute)

Abbildung 5 – Bewegungsaktivität des rechten Armes bei den Patientengruppen



(Bewegung in Ausschlägen pro Minute)

Die Messungen zeigten, dass das Bewegungsmuster, welches auch bei der Ansicht beider Arme zusammen gefunden wurde, auch auf die einzelnen Arme übertragbar ist. Das heißt, dass sich die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen in der Phase vor dem Einschlafen und tagsüber ähnlich viel bewegten, wie die Epilepsie-Patienten. Letztere hatten aber während des Schlafes eine deutlich größere Bewegungsmenge.

Danach wurde die Bewegung quantitativ verglichen. In der Phase vor dem Einschlafen konnte weder für den linken ( $p = 0,724$ ) noch für den rechten Arm ( $p = 0,475$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich beider Gruppen festgestellt werden. Ähnliches wurde auch beim Vergleich der Bewegung über den Tag verteilt heraus gefunden. Es gab keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (linker Arm:  $p = 0,689$ ; rechter

Arm:  $p = 0,580$ ). Ebenfalls wurde statistisch kein deutlicher Unterschied in der Bewegung während des Schlafes gemessen (linker Arm:  $p = 0,121$ ), jedoch zeigte sich beim Vergleich des rechten Arms eine Tendenz dahin, dass die Epilepsie-Patienten diesen häufiger bewegen, als die Kontroll-Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ( $p = 0,055$ ).

Ein Patient der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen mit ausgeprägten und schweren rezidivierenden Verläufen psychiatrischer Symptome zeigte beim Vergleich der Bewegung des rechten Arms während des Schlafes ein besonders ungewöhnliches Messergebnis. In beiden Patientenkohorten konnten vereinzelt Werte im Bereich 50 bis 60 Ausschlägen pro Minute ermittelt werden. In der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen lag der Mittelwert bei  $17,8 \pm 16,1$  Ausschlägen pro Minute. Dieser Patient erzielte mit 71,2 Ausschlägen pro Minute aber einen deutlich höheren Wert, als alle anderen Probanden dieser Gruppe und auch der Gruppe der Epilepsie-Patienten. Wenn man nun den Gruppenvergleich ohne diesen Patienten berechnete, zeigte sich ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p = 0,019$ ) der Bewegungen des rechten Arms im Schlaf im Vergleich zur Epilepsie-Gruppe. In den anderen definierten Zeiträumen zeigte sich kein ungewöhnlicher Wert.

Damit konnte diese Hypothese bestätigt werden.

### **Hypothese 3**

Innerhalb der jeweiligen Gruppen wird ein Arm häufiger bewegt, als der andere.

Des Weiteren wurde die Bewegung des rechten und des linken Arms innerhalb der jeweiligen Gruppe untersucht. Vergleichend betrachtete man hier, ob die Probanden einen der Arme mehr bewegen, als den anderen Arm (Tabelle 8).

Da es keinen signifikanten Unterschied gab, konnte diese Hypothese verworfen werden.

Tabelle 8 - Vergleich der Bewegung des rechten und linken Arms innerhalb der Gruppen

<b>Kategorie</b>	<b>Mittelwerte Epilepsie- Gruppe</b>	<b>Mittelwerte Kontroll- Gruppe</b>	<b>Unterschied in Epilepsie- Gruppe</b>	<b>Unterschied in Kontroll- Gruppe</b>
<b>Wachzustand</b>	Links: (77,8 ± 45,5) Rechts: (80,8 ± 33,6)	Links: (80,9 ± 46,7) Rechts: (86,7 ± 48,9)	p = 0,699	p = 0,533
<b>Schlaf</b>	Links: (22,3 ± 16,1) Rechts: (23,8 ± 15,6)	Links: (17,5 ± 15,7) Rechts: (17,8 ± 16,1)	p = 0,649	p = 0,933
<b>tagsüber</b>	Links: (114,9 ± 60,4) Rechts: (119,9 ± 52,9)	Links: (119,9 ± 68,4) Rechts: (126,2 ± 64,1)	p = 0,658	p = 0,624

(Mittelwert ± Standardabweichung in Ausschlägen pro Minute)

Doch nicht nur der rein quantitative Ansatz sollte in dieser Studie betrachtet werden, sondern auch das Verhältnis zwischen rechtem und linkem Arm. Zur Berechnung dieses Verhältnisses wurde der Wert der Bewegungsmenge des linken Armes durch den entsprechenden Wert des rechten Arms dividiert. Dies geschah für jeden Probanden. So entstand das Verhältnis links zu rechts. Anhand dieser Ergebnisse konnte nun verglichen werden, welcher Arm wann dominant war, das heißt mehr bewegt wurde und ob sich Unterschiede zeigten im Vergleich der beiden Gruppen.

Tabelle 9 – Bewegungsaktivität des linken Arms im Vergleich zum rechten Arm

<b>Kategorie</b>	<b>Mittelwert der Epilepsie-Gruppe</b>	<b>Mittelwert der Kontroll-Gruppe</b>	<b>Unterschied</b>
<b>Wachzustand</b>	98	211	p = 0,303
<b>Schlaf</b>	118	113	p = 0,792
<b>tagsüber</b>	100	104	p = 0,754

(Angaben in %-Verhältnis)

Wie in Tabelle 9 zu entnehmen ist, war das Verhältnis des linken zum rechten Arm in beiden Gruppen vergleichbar.

Damit kann diese Hypothese als teilweise richtig betrachtet werden.

## 3.4 Hypothesen zum Video-EEG

### Hypothese 1

Epilepsie-Patienten weisen häufiger Veränderungen im EEG auf, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen:

Neunzehn der 53 Epilepsie-Patienten (35,8%) zeigten periodische epileptiforme Entladungen, wohingegen kein einziger Patient der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen solche aufwies. Es konnte somit ein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,0001$ ). Bezogen auf die *slow wave activity* zeigte sich ebenfalls ein Unterschied beim Gruppenvergleich ( $p = 0,0001$ ). Einundzwanzig Patienten der Epilepsie-Gruppe (39,6%) und ein Patient aus der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen (1,8%) wiesen diese Auffälligkeit auf. Weiterhin sollte geprüft werden, ob die Patienten jeweils nur eine oder auch beide Pathologien gleichzeitig aufwiesen. Die Fragestellung ergab, dass 9 Patienten der Epilepsie-Gruppe beide Formen von EEG-Auffälligkeiten, 10 ausschließlich periodische epileptiforme Entladungen und 12 lediglich diffuse Delta-Wellen im EEG-Befund zeigten.

Obwohl die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ebenfalls unter einer anfallsartigen Symptomatik litten, zeigten sie weniger häufig Auffälligkeiten im EEG. Wie eingangs beschrieben fanden sich 2 Gruppen von Anomalien in den EEG-Aufnahmen der Teilnehmer dieser Studie. Die eine Gruppe war die der periodischen epileptiformen Entladungen (*PEDs = periodic epileptiform discharges*). Diese, eindeutig mit Pathologien assoziierte [Chatrian et al, 1964, Cyril et al 2000] Erscheinung, stellte sich als vorübergehende, klar von der übrigen Hintergrundaktivität abgrenzbare, scharfe Wellen (*sharp waves*) mit deutlicher Spitze und Dauer von 70 bis 200 ms dar. Des Weiteren zeigte sich diese Art von Entladung als sog. *spike waves*, welche den *sharp waves* zwar ähnlich waren, mit einer höheren Frequenz und einer kürzeren Dauer zwischen 20 und 70 ms, jedoch auch klare Unterschiede aufwiesen. Neben den periodischen epileptiformen Entladungen

konnte auch eine sog. *slow wave activity* beschrieben werden. Als *slow wave activity* definierte sich ein diffuses Auftreten niedrig frequenter Delta-Wellen, welche physiologisch im Tiefschlaf vorkamen, im pathologischen Zusammenhang allerdings auch in anderen Schlafphasen oder sogar im Wachzustand auftraten.

Damit kann diese Hypothese als richtig betrachtet werden.

Zusätzlich fielen in den EEG-Befunden Veränderungen auf, die nicht eindeutig als pathologisch einzuteilen waren. Zu diesen zählten diffus, intermittierend auftretende Theta-Wellen, welche bei 7 der Patienten aus der Epilepsie-Gruppe (13,2%) und 6 Patienten der Kontrollkoh Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen (10,9%) auftraten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,716$ ) zwischen den beiden Gruppen. Eine weitere Struktur, der bisher keine pathologische Bedeutung nachgewiesen werden konnte, sind sog. *POSTs (positive occipital sharp transients of sleep)*. Diese, als physiologische Variante von EEG-Wellen im non-REM-Schlaf bekannte, Form zeigte sich bei 7 Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen (12,7%) und bei 9 der Epilepsie-Patienten (16,9%). Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,648$ ).

## **Hypothese 2**

Patienten mit pathologischem EEG schlafen länger als Patienten ohne Auffälligkeiten.

Die Schlafdauer wurde über das EEG und über die Akzelerometer bestimmt. Beide Messungen zeigten, dass die Patienten mit einem pathologischen EEG-Befund nicht länger schliefen, als die Patienten, bei denen keine EEG-Veränderungen bestimmt werden konnten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 – Durchschnittliche Schlafdauer in beiden Patientengruppen

Schlafdauer	Pathologisches EEG	Keine EEG-Veränderungen	Unterschied
EEG	409,3 ± 92,2	415,7 ± 84,4	p = 0,735
Akzelerometer	462,5 ± 107,1	469,4 ± 77,6	p = 0,713

(Angaben = Mittelwert in Minuten, p = p-Wert / Unterschied)

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Hypothese nicht.

### **Hypothese 3**

Patienten mit pathologischem EEG bewegen sich mehr im Schlaf, als Patienten mit unauffälligem EEG.

Weiterhin wurde verglichen, ob sich Patienten, die erkennbare pathologische Strukturen in ihrem EEG aufwiesen, häufiger bewegten, als jene ohne solche Strukturen. Diese Untersuchung ergab ein ähnliches Bild. Zwar bewegten die Patienten mit auffälligem EEG ihren linken Arm mehr, als die entsprechende Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen ihren linken Arm im Schlaf. Jedoch nicht zu einem signifikanten Niveau ( $p \geq 0,082$ ). Den rechten Arm bewegten die Patienten, die pathologische EEG-Befunde aufwiesen, egal welche Diagnose sie hatten und welcher Gruppe sie zugeordnet wurden, signifikant häufiger im Schlaf, als diejenigen Patienten, die keine epileptiformen Entladungen oder SWA im EEG erkennen ließen ( $p = 0,016$ ). Im Wachzustand und tagsüber bewegten die Patienten mit unauffälligem EEG ihren linken Arm tendenziell mehr. Den rechten Arm betreffend zeigte sich das gleiche Muster (Tabellen 11 und 12).

Die Hypothese konnte bestätigt werden.

Tabelle 11 – Bewegungsaktivität in Ausschlägen pro Minute des linken Arms

<b>Kategorie</b>	<b>Pathologisches EEG</b>	<b>Keine EEG- Veränderung</b>	<b>Unterschied</b>
<b>Wachzustand</b>	79,4 ± 51,4	82,6 ± 43,8	p = 0,749
<b>Schlaf</b>	24,7 ± 17,4	18,6 ± 15,5	p = 0,082
<b>tagsüber</b>	116,2 ± 65,2	122,8 ± 64,3	p = 0,639

(M ± SD)

Tabelle 12 – Bewegungsaktivität in Ausschlägen pro Minute des rechten Arms

<b>Kategorie</b>	<b>Pathologisches EEG</b>	<b>Keine EEG- Veränderung</b>	<b>Unterschied</b>
<b>Wachzustand</b>	83,2 ± 38,1	85,9 ± 45,3	p = 0,766
<b>Schlaf</b>	26,7 ± 18,1	18,2 ± 15,0	p = 0,016
<b>tagsüber</b>	123,6 ± 58,5	125,8 ± 61,0	p = 0,866

(M ± SD)

## 3.5 Hypothesen zu Patienten mit dissoziativen Anfällen

### Hypothese 1

Patienten mit dissoziativen Anfällen schlafen länger als Patienten mit Epilepsie.

Patienten mit dissoziativen Anfällen sind Patienten, die Anfälle haben, die einem epileptischen Anfall sehr ähnlich sein können aber nicht epileptischen Ursprungs sind. Es sind häufig tonische oder klonische Bewegungen feststellbar, jedoch fehlen Charakteristika der klinischen Manifestation epileptischer Anfälle wie Urininkontinenz, Zungenbiss oder Bewusstseinsverlust.

Da es sich bei dieser Kohorte um eine kleine Patientengruppe handelt ( $n = 8$ ), wurde davon abgesehen einen Gruppenvergleich zu rechnen. Daher wurde die Effektstärke als Kennwert hinzugefügt. Die Größe auf die sich hier bezogen wurde ist *Hedges' g*, da die Gruppen eine deutlich unterschiedliche Größe aufwiesen. Die Patienten mit dissoziativen Anfällen schliefen länger (489,1 +/- 96,4 Minuten) als die Patienten aus der Epilepsie-Kohorte (470,1 +/- 94,4) gemessen durch die Actiwatches. Doch der Effekt war schwach ( $g = 0,201$ ). Gemessen durch das EEG zeigte sich sogar ein gegenteiliges Ergebnis Die Patienten der Epilepsie-Gruppe schliefen gemessen durch das EEG tatsächlich länger (413,7 ± 85,7 Minuten) als die Patienten mit dissoziativen Anfällen (395,2 +/- 61,1 Minuten). Der Effekt war jedoch auch gering ausgeprägt ( $g = - 0,222$ ) (Tabelle 13).

Daher konnte diese Hypothese verworfen werden.

Tabelle 13 – Effektstärke der Schlafdauer von Epilepsie-Patienten und Patienten mit dissoziativen Anfällen

<b>Schlafzeit</b>	<b>Effektstärke (Hedges `g)</b>	<b>Konfidenzintervall (95%)</b>
<b>EEG</b>	-0,222	(-0,966; 0,523)
<b>Actiwatch</b>	0,201	(-0,543; 0,945)

(Hedges `g und 95%-Konfidenzintervall)

## Hypothese 2

Patienten mit dissoziativen Anfällen haben eine andere Schlafarchitektur als Patienten mit Epilepsie.

Tabelle 14 – Effektstärke der einzelnen Schlafstadien von Epilepsie-Patienten und Patienten mit dissoziativen Anfällen

<b>Schlafstadium</b>	<b>Effektstärke (Hedges `g)</b>	<b>Konfidenzintervall (95%)</b>
<b>N3</b>	-0,702	(-1,456; 0,052)
<b>N2</b>	-0,147	(-0,891; 0,597)
<b>N1</b>	0,537	(-0,213; 1,286)
<b>R</b>	0,031	(-0,712; 0,775)
<b>W</b>	0,413	(-0,334; 1,16)

(Hedges `g und 95%-Konfidenzintervall)

Wie in Tabelle 14 zu sehen ist, zeigten sich beachtliche Effektstärken für N3 und N1. Im N3-Stadium schliefen die Epilepsie-Patienten mit durchschnittlich 110,5 +- 54,2 Minuten deutlich länger, als Patienten, die an dissoziativen Anfällen litten (73,7 +- 36,7 Minuten). Die Zeit, die Patienten mit dissoziativen Anfällen im Schlafstadium N1 verbrachten war wiederum deutlich länger (91,7 +- 76,2 Minuten), als bei den Patienten, die eine epileptische Erkrankung hatten (65,1 +- 44,9 Minuten).

Damit ist die Hypothese bestätigt.

### **Hypothese 3**

Patienten mit dissoziativen Anfällen zeigen weniger Bewegungsaktivität bei Nacht als Epilepsie-Patienten.

Beim Vergleich der spontanen Bewegungsaktivität beider Arme zeigte sich, dass die Patienten mit dissoziativen Anfällen beide Arme zu jeder Zeit häufiger bewegten als die Patienten mit Epilepsie mit der Ausnahme, dass die Epilepsie-Patienten ihren rechten Arm bei Nacht mehr bewegten als die Patienten mit dissoziativen Anfällen (Tabellen 15 und 16).

Tabelle 15 – Effektstärke der spontanen Bewegungsaktivität des linken Arms von Epilepsie-Patienten und Patienten mit dissoziativen Anfällen

<b>Zeitraum</b>	<b>Effektstärke (Hedges `g)</b>	<b>Konfidenzintervall (95%)</b>
<b>Tag</b>	0,467	(-0,281; 1,215)
<b>Ruhe</b>	0,381	(-0,366; 1,127)
<b>Nacht</b>	0,106	(-0,638; 0,85)

(Hedges `g und 95%-Konfidenzintervall)

Tabelle 16 – Effektstärke der spontanen Bewegungsaktivität des rechten Arms von Epilepsie-Patienten und Patienten mit dissoziativen Anfällen

<b>Zeitraum</b>	<b>Effektstärke (Hedges `g)</b>	<b>Konfidenzintervall (95%)</b>
<b>Tag</b>	0,301	(-0,445; 1,046)
<b>Ruhe</b>	0,093	(-0,651; 0,836)
<b>Nacht</b>	-0,285	(-1,03; 0,46)

(Hedges `g und 95%-Konfidenzintervall)

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung haben gezeigt, dass die Phase der Bettruhe länger ist, als die Schlafphase bei Epileptikern und Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Demgegenüber zeigte das EEG, dass Epilepsie-Patienten nicht länger schliefen, als Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Sie brauchen ebenfalls nicht mehr Zeit zum Einschlafen. In Bezug auf die einzelnen Schlafphasen ist ein großer Unterschied zwischen den Patientengruppen ermittelt worden: Epilepsie-Patienten hatten kürzere REM-Schlafphasen, als Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Dahingehend unterschieden sich Schlafeffizienz und der Tiefschlaf-Anteil am Gesamt-Schlaf nicht. Zwar zeigten sich in beiden Gruppen Perioden von Tagschlaf, jedoch gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Untersuchungen mit den Akzelerometern ergaben, dass sich die Epilepsie-Patienten signifikant mehr im Schlaf bewegten, als die Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Ob dieses verstärkte Bewegungsausmaß vom rechten, linken oder beiden Armen gleichermaßen stammte, konnte mit einem Vergleich der beiden Arme ermittelt werden. Es zeigte sich, dass, mit Ausnahme eines Patienten, der ungewöhnlich hohe Messergebnisse hatte, die Epilepsie-Patienten nachts den rechten Arm häufiger bewegten, als die Patienten, die nicht-epileptische Anfälle hatten. Für den linken Arm zeigte sich eine gleichartige Tendenz, aber kein signifikanter Unterschied. Ein Unterschied in der Bewegung des dominanten Arms zum nicht-dominanten Arm konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Dieses Ergebnis zeigte sich unabhängig von der Händigkeit der Patienten. Da ein pathologischer EEG-Befund beinahe ausschließlich den Epilepsie-Patienten zugeordnet werden konnte, zeigte sich somit ein Unterschied beim Vergleich der Armbewegungen zu den Patienten, die ein unauffälliges EEG hatten. Patienten, die epilepsie-typische EEG-Merkmale hatten, bewegten sich somit nachts signifikant häufiger und länger, als Patienten, deren EEG keine oder pathologisch noch nicht vollständig aufgearbeitete Veränderungen aufwiesen.

Diese Studie diente dazu, das Schlafverhalten und das Ausmaß nächtlicher Armbewegungen von Epilepsie-Patienten zu untersuchen. Hierzu wurden 24-Stunden-Video-EEG-Aufnahmen mit dem gleichzeitigen Gebrauch von *Actiwatches* kombiniert, die sich auch schon in anderen Studien als valides Mittel zur Messung multidirektionaler Bewegung von entsprechenden Gliedmaßen, gezeigt hatten [De Vries et al, 2009, Cheung et al, 2011, Girona et al, 2007]. Nicht nur zur ausschließlichen Messung von Bewegungen, sondern auch gezielt zur Beurteilung des Schlafes und dessen Struktur hatten sich die *Actiwatches* bereits als nützlich erwiesen [Ancoli-Israel et al, 2003].

Neben der Dauer und Qualität des Schlafes sollten anhand des EEGs epilepsietypische Veränderungen erkannt werden, die entweder ausschließlich oder besonders gehäuft während des Schlafes auftraten. Dass das Schlaf-EEG bei neurologischen Krankheiten verändert sein kann, konnte bereits für Schlaganfälle nachgewiesen werden [Bassetti et al, 2001]. Ob dies auch für Epilepsien zutrifft, sollte in dieser Studie bearbeitet werden. Um diese Veränderungen einordnen und ihre Bedeutungen gezielt in einen Kontext epileptischer Anfälle setzen zu können, wurde eine Video-EEG-Aufnahme, mit den Ergebnissen der Bewegungssensoren kombiniert. Dadurch konnte festgestellt werden, ob die aufgezeichnete Bewegung durch Bewegungsartefakte (z. B. durch nächtliches Aufstehen) oder einem epileptischen Anfall ausgelöst wurde. Insbesondere für die Unterscheidung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen ist das Video-EEG ein valides Untersuchungsverfahren [Benbadis et al, 2009, Alving et al, 2009]. Nach den Ergebnissen ist die Schlafdauer von einer Epilepsie nicht beeinflusst. Die Schlafarchitektur hingegen zeigte sich deutlich verändert. Die Epilepsie-Patienten in dieser Studie hatten im Vergleich zu der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen signifikant kürzere REM-Schlafphasen. REM-Schlaf, der sich im EEG überwiegend mit Beta-Wellen präsentiert, zeichnet sich durch eine besonders starke Erschlaffung der Skelettmuskulatur aus. Hier könnte der Zusammenhang der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse liegen. Denn die Epilepsie-Patienten bewegten sich nachts signifikant häufiger und länger, als die Patienten der Kohorte mit nicht-epileptischen Anfällen, was zwei Rückschlüsse zulässt: 1.) die Epilepsie-Patienten bewegen sich im Schlaf

mehr, weil sie im Rahmen ihrer Erkrankung weniger REM-Schlaf generieren, wodurch eine verstärkte Muskelentspannung ausfällt und mehr Bewegung im Schlaf entsteht. 2.) Die Epilepsie bedingt vermehrte Bewegung im Schlaf, wodurch nur noch weniger REM-Schlaf möglich ist. In diesem Sinne wären weitere Studien an diese Untersuchung anzuschließen, um herauszufinden, in welchem ursächlichen Zusammenhang diese Ergebnisse stehen.

Die Unterschiede bei den Armbewegungen der Patienten haben auch Einfluss auf die Patienten der Kohorte mit nicht-epileptischen Anfällen. Bei diesen wurde signifikant weniger Bewegung im Schlaf, sowie eine deutlich längere REM-Schlafphase, als bei den Epilepsie-Patienten gemessen. Dieser Unterschied könnte diagnostisch wertvolle Hinweise liefern und die schwierig zu erkennenden dissoziativen Anfälle schneller aufzudecken und eine sichere Diagnose für die betroffenen Patienten zu liefern. Dies ist besonders wichtig, da gerade dissoziative Anfälle häufig als sehr belastend empfunden und nur schwer akzeptiert werden [Stone et al, 2004]. Weiterhin würde der Befund eine schnelle und sichere Diagnose gezieltere Therapien begünstigen. Dissoziative Anfälle können durch psychisch belastende Faktoren induziert sein. Hierzu zählen Stress, Belastung und persönliche Probleme. Hier wären Studien anzuschließen, die untersuchten, ob das gestörte Schlafverhalten wegen der Anfälle auftritt oder ob sich ein gestörtes Schlafverhalten negativ auf das Auftreten oder die Häufigkeit dissoziativer Anfälle auswirkt. Schlafmangel bzw. abweichendes Schlafverhalten kann als Stressfaktor selbst oder als Konsequenz im Rahmen z. B. einer psychiatrischen Erkrankung auftreten.

## Schlafstruktur

Es sollte festgestellt werden, ob die Epilepsie-Patienten eine gestörte Schlafstruktur aufwiesen. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurde gezeigt, dass Patienten mit einer nächtlichen epileptischen Episode eine deutlich kürzere N3-Schlafphase hatten, verglichen mit Epilepsie-Patienten, die keine nächtlichen Anfälle aufwiesen [Klobucnikova et al, 2014]. Auch in dieser Studie wurden die Schlafstadien der Patienten analysiert, jedoch verglich man hier Epilepsie-Patienten mit Patienten, die an dissoziativen Anfällen litten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Länge der REM-Schlafphase ( $p = 0,0001$ ; Ergebnisse, Hypothesen zur Schlafstruktur, Hypothese 3). Es ist unwahrscheinlich, dass sich nicht-epileptische Anfälle ebenfalls auf die Tiefschlafphase auswirken, da sich erstens nur ein Unterschied in REM-Schlafphase zeigte und zweitens die Epilepsie-Patienten dieser Studie keine nächtlichen epileptischen Anfälle hatten. Mit einer Ausnahme, bei der sich ein nächtlicher Anfall ereignete, hatten die Epilepsie-Patienten in dieser Studie epilepsie-typische EEG-Veränderungen. Daher ist auch der Schluss zulässig, dass sich interiktale epilepsie-typische Veränderungen stärker auf die nächtliche Armbewegungen und die REM-Schlafphase auswirken, wohingegen sich nächtliche epileptische Anfälle auf den Tiefschlaf auszuwirken scheinen. Nicht-epileptische Anfälle sind mit keiner EEG-Veränderung, die in Verbindung zu Epilepsie steht, assoziiert.

Bei einem nicht-epileptischen Anfall handelt es sich um motorische Entäußerungen, die einem epileptischen Anfall sehr ähnlich sein können. Es besteht jedoch keine elektrophysiologische Veränderung, wie bei einem epileptischen Anfall. Nicht-epileptische Anfälle sind häufig mit psychischen Grunderkrankungen [Reuber M. et al, 2005] verbunden. Auch in dieser Studie waren bei 21 der 55 Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen psychologische Erkrankungen bekannt, nämlich manifeste Depression, rezidivierende depressive Störung, Amnesie, Angststörung und Panikattacken, Verhaltensstörung, Intelligenzminderung, kognitive

Einschränkungen, Erschöpfungssyndrom, Alkoholsucht mit Entzugssyndrom, und Bulimie mit Suizidversuch.

Darüber hinaus gaben die Patienten mit nächtlicher epileptischer Episode eine erhöhte Tagesmüdigkeit an [Klobucnikova et al, 2014]. Im Unterschied zu jener Studie zeigte sich in dieser Untersuchung, dass die Patienten der Epilepsiegruppe weder häufiger noch länger am Tag schliefen, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Insofern konnte durch diesen Befund die beschriebene erhöhte Müdigkeit nicht bestätigt werden. Dies könnte im Zusammenhang mit der Tatsache stehen, dass in dieser Untersuchung die Tiefschlafphase der Epilepsie-Patienten der Länge der Tiefschlafphasen der Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen vergleichbar war ( $110,5 \pm 54,3$  in der Epilepsie-Gruppe und  $102,8 \pm 44,8$  in der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen für N3).

Ein weiteres häufig beobachtetes Zeichen für einen nicht-epileptischen Anfall ist sog. Pseudoschlaf. Es handelt sich dabei um einen Zustand, in dem der Patient mit geschlossenen Augen ruhig daliegt, sich im EEG aber keine schlaftypischen Veränderungen zeigen [Fritzsche et al, 2013]. Dies wurde in dieser Untersuchung nicht bestätigt. Die Zeit, in der die Patienten aus der Nicht-Epilepsie-Gruppe ruhig und mit geschlossenen Augen vor dem Einschlafen verbrachten war nicht länger, als bei den Epilepsie-Patienten ( $p = 0,637$ ). Es soll besonders betont werden, dass in diesen Zeiten keine Anfallsereignisse erkennbar waren.

Somit lässt sich sagen, dass die Epilepsie-Patienten in dieser Untersuchung keine längere Tiefschlafphase hatten und entsprechend ähnlich lange am Tag schliefen wie die Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Das war der Fall, obwohl 31 der 53 untersuchten Epilepsie-Patienten pathologische EEG-Veränderungen während des Schlafes aufwiesen (10 Patienten zeigten epileptiforme Entladungen, 12 Patienten *Slow Wave Activity*, und 9 Patienten beide Pathologien gleichzeitig). Da auch Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen eine ähnliche Schlafarchitektur aufwiesen, legt dies nahe, dass sich beide Erkrankungen ähnlich auf die Schlafarchitektur auswirken. Im Sinne einer weiterführenden Untersuchung wären hier die Auswirkungen stattgehabter dissoziativer, nicht-epileptischer Anfälle auf das Schlafverhalten

zu untersuchen bzw. zu analysieren, wie viele Patienten, die unter dissoziativen Anfällen leiden, auch epileptische Anfälle haben. Hier wäre die Frage wichtig, ob bestimmte epileptische Syndrome oder Anfallsarten stärker mit nicht-epileptischen Anfällen assoziiert sind. Auch die deutliche Geschlechterprävalenz für nicht-epileptische Anfälle sollte weiter untersucht werden. Hier stellt sich die Frage, warum trotz geschlechterunspezifischer Anfallssemiologie Frauen bis zu 3,4 mal häufiger betroffen sind [Asadi-Pooya et al., 2015].

## Bewegungsstruktur

Im Schlaf werden nur wenige Bewegungen gemacht. Bewegungen, die in der Nacht gemacht werden, betreffen vor allem Lagewechsel und einzelne Bewegungen im Abstand von vielen Minuten. Um diese Bewegungen genauer beurteilen zu können, wurden die Armbewegungen der Patienten in dieser Studie kontinuierlich gemessen.

Ähnlich wie in einer vorangegangenen Studie, bei Patienten nach akuten ischämischen Schlaganfällen [Seitz et al, 2014], konnten in dieser Untersuchung Unterschiede im Bewegungsmuster der Arme festgestellt werden. Anders als in der erwähnten Studie zeigte sich eine vermehrte Aktivität beider Arme mit Betonung des rechten Arms während des Schlafes. Bei einem Schlaganfall geht Hirngewebe im Zuge der Ischämie unter und funktionelle Hirnareale zeigen verminderte Aktivität. Daher sind auch spontane Bewegungen geringer. Bei Epilepsie zeigen Neuronenverbände spontane Entladungen. Epileptische Anfälle traten während der Registrierung nicht auf. Daher zeigte sich in dieser Studie eine erhöhte spontane Bewegungsaktivität bei den Epilepsie-Patienten.

Beim Vergleich des rechten und linken Armes zeigte sich eine deutliche Betonung des rechten Arms. Beim Vergleich zwischen dem dominanten und nicht dominanten Arm war kein Unterschied feststellbar. Dies war sowohl während des Tages als auch während der Ruhephase der Fall. In der Nacht zeigte sich allerdings ein Unterschied. Demnach bewegten die Epilepsie-Patienten ihren rechten Arm signifikant häufiger ( $p = 0,019$ ) als die Patienten in der Kohorte mit nicht-epileptischen Anfällen. Bei den Patienten in dieser Studie zeigte sich kein Einfluss auf die spontanen Armbewegungen während des Tages. Auch während des Schlafes konnte kein Zusammenhang zwischen den idiopathischen Epilepsie-Syndromen und einer erhöhten Armbewegung festgestellt werden. Bei den nicht-epileptischen Anfällen zeigte sich demgegenüber kein Hinweis auf Seitenasymmetrien der Armbewegungen. Weder in der

Nacht, d. h. während des Schlafes, noch tagsüber wurde ein Arm häufiger bewegt als der andere. Dies unterstreicht den funktionellen Ursprung der nicht-epileptischen Anfälle.

## EEG-Befunde

Die EEG-Befunde waren bei 31 der 53 Patienten innerhalb der Epilepsie-Gruppe pathologisch. Dass bei den 22 übrigen Patienten im Zeitraum der Messung keine pathologische Veränderung aufgezeichnet wurde, kann einerseits an der Dynamik der Erkrankung liegen aber auch an der antikonvulsiven Medikation. Diese wirkt sich je nach Dosis, Blutspiegel und Präparat auf das EEG aus und führt typischerweise zum Sistieren epilepsietypischer Veränderungen. Hier wurde bei Anfallskontrolle ein Absetzen der antikonvulsiven Medikation vorgenommen [Schmidt, 1982].

In dieser Studie standen 2 pathologische Veränderungen im EEG im Vordergrund. Hierzu zählten periodische epileptiforme Entladungen (*PkDs = periodic epileptiform discharges*). Zu diesen zählten wiederum weitere Veränderungen im EEG, die eine ähnliche Struktur aufwiesen (*bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges (BIPLEDs)*, *generalized periodic epileptiform discharges (GPEDs)* und *pseudo - periodic lateralized epileptiform discharges*). Diese sind eng mit epileptischen Anfällen assoziiert [Chatrian et al, 1964, Cyril et al, 2000] und stehen vor allem mit Läsionen der Hirnstruktur in Verbindung [Gurer et al, 2004]. Dies konnte in dieser Studie bestätigt werden. Von den 31 pathologischen EEG-Befunden innerhalb der Epilepsie-Gruppe hatten 10 periodische epileptiforme Entladungen und 12 weitere epileptiforme Entladungen sowie *Slow Wave Activity*, 9 zeigten beide Formen. Von diesen 53 Patienten wiesen 18 Hirnläsionen im MRT auf.

Die zweite Veränderung, auf die besonderer Wert gelegt wurde, war sog. *Slow Wave Activity*. Dabei handelt es sich um außerhalb der Tiefschlafphase im Wachzustand auftretende langsame EEG-Wellen mit einer Frequenz von 1 bis 4 Hz, die typischerweise Ausdruck einer Zellveränderung sind und daher lateralisiert auftreten. Diese langsamen Wellen wurden mit einer schlechteren Prognose für verschiedene Erkrankungen des Gehirns in Verbindung gebracht [Arboix et al, 2003, Hensel et al, 2004] zu denen beispielsweise Hirninfarkte,

Tumoren und Infektionen zählten. Diese Studie legt nahe, dass diese Einschätzung auch auf Patienten mit Epilepsie zu übertragen ist. Nicht nur, dass insgesamt 22 der Epilepsie-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung *Slow Wave Activity* in ihrer EEG-Aufnahme aufwiesen und lediglich ein Patient der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen, es zeigte sich auch, dass 28 der 53 Patienten einen langjährigen zum Teil therapierefraktären Verlauf ihrer Erkrankung oder besonders häufige Anfälle hatten. Es konnte also auch in dieser Studie gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Patienten mit *Slow Wave Activity* im EEG und einem schwereren Krankheitsverlauf, als bei Patienten, die diese Veränderung nicht aufweisen, gibt. Weiterhin zeigte sich, dass innerhalb der Epilepsie-Gruppe 13 Patienten Hirnläsionen im MRT aufwiesen. Hierzu zählten zerebrale Ischämie, mikroangiopathische Marklagerveränderungen, Hirninfarkte, ein Aneurysma und ein Kavernom. Dies steht in Übereinstimmung mit den bekannten Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Gehirns verschiedenen Ursprungs und der klinischen Manifestation von *Slow Wave Activity* im EEG.

## Dissoziative Anfälle

Durch die klinische Relevanz der dissoziativen Anfälle und der besonders schwierigen Diagnostik derselben, schien es im Verlauf der Studie sinnvoll, die Gruppe der Nicht-Epileptiker noch einmal von den Patienten mit dissoziativen Anfällen zu trennen. Bei dissoziativen Anfällen handelt sich um Anfälle, die einem epileptischen Anfall sehr ähnlich sein können aber nicht epileptischen Ursprungs sind. Es sind häufig tonische oder klonische Bewegungen feststellbar, jedoch fehlen Charakteristika der klinischen Manifestation epileptischer Anfälle wie Urininkontinenz, Zungenbiss oder Bewusstseinsverlust. Durch die geringe Gruppengröße ließen sich die statistischen Vergleichswerte nicht mehr über Gruppenvergleichstests angeben, sondern wurden in der Effektstärke nach *Hedges* dargestellt. Die Effekte die dadurch deutlich wurden zeigten beachtliche Unterschiede. Obwohl auch hier keine längere Schlafdauer festgestellt werden konnte, war die Schlafarchitektur verschieden. Anders als bei den Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen zeigte sich im Vergleich mit den Epilepsie-Patienten kein verlängertes oder verkürztes R-Stadium. Hier zeigten die Epileptiker ein deutlich längeres N3-Stadium und die Patienten, die unter dissoziativen Anfällen litten, ein verlängertes N1-Stadium. Damit haben Patienten mit dissoziativen Anfällen einen verlängerten Übergang von Wachen zu schlafen, verglichen mit den Epilepsie-Patienten. diese wiederum zeigen längere Tiefschlafphasen.

Doch nicht nur die Schlafarchitektur war in ihrer Morphologie verschieden, sondern auch die spontane Bewegungsaktivität. Da dissoziative Anfälle auf keiner Hirnorganischen Ursache beruhen, sondern ein psychogenes Leiden sind, dürften solche Anfälle nicht im Schlaf auftreten. Dies wurde in dieser Studie dadurch bestätigt, dass sich die Patienten mit dissoziativen Anfällen zu jeder Zeit mehr bewegten, als die Epilepsie-Patienten, letztere jedoch genau bei Nacht ihren rechten Arm deutlich häufiger bewegten, als die Patienten aus der Gruppe mit dissoziativen Anfällen. Hier wären weitere Untersuchungen anzuschließen, die mit einer größeren Stichprobengröße diese Ergebnisse bestätigen kann. Durch diese

Untersuchung lässt sich bereits nicht nur sagen, dass sich nicht-epileptische und epileptische Anfälle voneinander durch Schlafarchitektur und spontane Bewegungsaktivität während des Schlafes unterscheiden, sondern, dass sich speziell dissoziative Anfälle von epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen durch gleiche Kriterien, jedoch andere Auffälligkeiten, abgrenzen lassen.

## Schlussfolgerungen

Die Untersuchung hat gezeigt, dass sich epileptische und nicht-epileptische Anfälle unterschiedlich stark und auch in unterschiedlicher Weise auf das Schlafverhalten auswirken. Die Patienten dieser Studie lagen vergleichbar lange im Bett ohne zu schlafen und schliefen auch vergleichbar lange. Bezogen auf die Bewegungsstruktur zeigten sich deutliche Unterschiede in der spontanen Bewegungsaktivität beider Arme zusammen, wie auch Unterschiede zwischen dem linken und dem rechten Arm. Die Patienten beider Gruppen schliefen ähnlich häufig und lange am Tag. Dies war zu beobachten, obwohl die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen keine sedierenden Medikamente einnahmen, im Gegensatz zu der Epilepsie-Gruppe, die zum Teil nicht abgesetzt werden konnten. Dies kann einerseits an einer kurzen Schlafdauer liegen, andererseits stehen nicht-epileptische Anfälle häufig mit psychischen Erkrankungen in Verbindung. Hier sei die depressive Störung zu nennen, die wiederum mit Antriebslosigkeit und Tagesmüdigkeit assoziiert ist. Dies bedeutet, dass dissoziative Anfälle nicht nur besser untersucht werden müssen, sondern auch eine umfassendere Behandlung in Betracht gezogen werden muss. Wie auch in anderen Studien zeigte sich in dieser Untersuchung, dass dissoziative Anfälle kein rein neurologisches Problem sind, sondern auch eine psychiatrisch / psychotherapeutische Behandlung indiziert ist [Harden et al, 2001].

Gegen eine Auswirkung auf den Schlaf spricht die Beobachtung in dieser Studie, dass sich die Epilepsie-Patienten tagsüber wie auch bei der nächtlichen Bettruhe weniger bewegten, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Dabei kehrte sich dieses Verhältnis aber um, sobald die Patienten schliefen. Im Schlaf bewegten sich die Patienten, die unter nicht-epileptischen Anfällen litten deutlich weniger, als die Epilepsie-Patienten. Dies steht möglicherweise damit in Verbindung, dass nicht-epileptische Anfälle praktisch nie aus dem Schlaf heraus entstehen. Durch die Verbindung zu psychischen Erkrankungen treten nicht-epileptische Anfälle gehäuft unter Beobachtung anderer auf.

Neben der genauen klinischen Manifestation der Anfälle und elektroenzephalographischen Untersuchungen, lassen sich nicht-epileptische Anfälle möglicherweise über das Schlafverhalten und vor allem durch die Aufzeichnung nächtlicher Armbewegungen von epileptischen Anfällen differenzieren. Dies ist besonders wichtig, da sich eine exakte klinische Diagnose von nicht-epileptischen Anfällen häufig als schwieriger und langwieriger Prozess darstellt.

Zugleich lassen sich Rückschlüsse darauf ziehen, dass Epilepsie als Erkrankung, die durch spontane neuronale Entäußerungen definiert ist, Auswirkungen auf das Schlafverhalten und die Schlafarchitektur hat.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss epileptischer und nicht-epileptischer Anfälle, darunter speziell dissoziative Anfälle, auf das Schlafverhalten untersucht. Hierzu wurden eine Gruppe von Patienten mit epileptischen Anfällen und einer Gruppe von Patienten, die unter nicht-epileptischen Anfällen litten, miteinander verglichen. Variablen dieses Vergleichs waren die Schlafarchitektur, die Bewegung im Schlaf, insbesondere auch betrachtet innerhalb der einzelnen Schlafstadien, die formalen Befunde der EEG-Ableitung und Dauer sowie Bewegung innerhalb der Ruhephase vor dem Schlaf.

Es zeigte sich, dass während der Untersuchung keine epileptischen Anfälle auftraten. In dem interiktalen Zustand gab es einen nennenswerten Einfluss auf die Schlafstruktur. Die REM-Schlafphase der Epilepsie-Gruppe war deutlich kürzer, als die der Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen. Ansonsten waren die Länge und Verteilung der Schlafstadien, wie auch die Schlafdauer bei beiden Gruppen ähnlich. Patienten mit dissoziativen Anfällen zeigten auch Unterschiede in den Schlafstadien N1 und N3. Bezogen auf die Armbewegung im Schlaf konnte ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Die Epilepsie-Patienten bewegten sich im Schlaf signifikant häufiger und länger. Bezogen auf eine Differenzierung zwischen rechtem und linkem Arm zeigte sich, dass, mit Ausnahme eines Probanden, der daher als Ausreißer betrachtet wurde, dass Epilepsie-Patienten ihren rechten Arm nachts deutlich mehr bewegten, als die Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen. Bei der Betrachtung der Video-EEG-Befunde wurde wiederum ein klarer Unterschied zwischen den Gruppen deutlich. Epilepsietypische Veränderungen kamen ausschließlich bei den Epileptikern vor. Lediglich unspezifische EEG-Muster (intermittierend auftretende Theta-Wellen und *POSTs*), denen keine pathologische Bedeutung zukommt, fanden sich bei den Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen häufiger als bei den Epilepsie-Patienten. Weiterhin lässt sich festhalten, dass Epilepsie-Patienten nicht länger brauchten um einzuschlafen, als die

Patienten der Gruppe mit nicht-epileptischen Anfällen aber auch trotz einer schlechteren Schlafeffizienz nicht häufiger am Tag schliefen.

Im Laufe der Untersuchung zeigte sich, dass einige der Patienten ohne gesicherte Epilepsie aufgrund der schwierigen klinischen Abgrenzbarkeit gegenüber epileptischen Anfällen, eine antikonvulsive Medikation erhalten haben. Diese Tatsache erübrigt einen Gruppenvergleich sowie auch eine Regressionsrechnung, da diese Patienten dann nicht mehr von denen mit gesicherten epileptischen Anfällen zu trennen sind.

## **Literaturverzeichnis**

Alving J, Beniczky S.: Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure* 2009; 18 (7): 470-473

American Clinical Neurophysiology, S., Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol*, 2006

Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP.: The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 2003; 1; 26 (3): 342 - 392. Review.

Arboix A, Comes E, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Balcells M.: Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol*. 2003; 50 (2): 78-84.

Asadi-Pooya AA, Sperling MR: Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2015; pii: S1525-5050(15)00120-1

Bassetti CL, Aldrich MS.: Sleep electroencephalogram changes in acute hemispheric stroke. *Sleep Med*. 2001; 2 (3): 185 - 194

Benbadis SR, Allen Hauser W.: An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000; 9 (4): 280 - 281.

Benbadis SR, LaFrance WC Jr, Papandonatos GD, Korabathina K, Lin K, Kraemer HC; NES Treatment Workshop.: Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology* 2009; 15; 73 (11): 843 - 846

Benbadis SR, Lin K.: Errors in EEG interpretation and misdiagnosis of epilepsy. Which EEG patterns are overread? *Eur Neurol* 2008; 59 (5): 267-271.

Richard B.: *Fundamentals of Sleep Medicine*, 1. Aufl., Elsevier Saunders Verlag, 2012, S.28

Binkofski F, Seitz RJ, Hackländer T, Pawelec D, Mau J, Freund HJ.: Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. *Cerebrovasc Dis* 2001;11 (3): 273 - 281

Brandt, Christian; Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Reinhardtstr. 27 C 10117 Berlin, Epilepsien in Zahlen, <http://www.izepilepsie.de>, August 2014

CHATRIAN GE, SHAW CM, LEFFMAN H.: THE SIGNIFICANCE OF PERIODIC LATERALIZED EPILEPTIFORM DISCHARGES IN EEG: AN ELECTROGRAPHIC, CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1964; 17: 177 - 193.

Cheung VH, Gray L, Karunanithi M.: Review of accelerometry for determining daily activity among elderly patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92 (6): 998-1014. Review.

Chung SS, Gerber P, Kirilin KA.: Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006; 13; 66 (11): 1730-1731.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489 –501

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399

Cyril Charlin, Michel Tiberge, Urbain Calvet, Philippe Martinez, Vincent Larrue: The clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges in acute ischemic stroke. Cited in *Scopus: 1 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 9, Issue 6, p298–302  
Published in issue: November, 2000

De Vries SI, Van Hirtum HW, Bakker I, Hopman-Rock M, Hirasings RA, Van Mechelen W.: Validity and reproducibility of motion sensors in youth: a systematic update. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41 (4): 818 - 827. Review.

Ebner, Alois: Günther Deuschl: EEG, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, 2010, S.11

Fritzsche K, Baumann K, Götz-Trabert K, Schulze-Bonhage A.: Dissociative seizures: a challenge for neurologists and psychotherapists. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (15): 263 - 268. Review.

Gironda RJ, Lloyd J, Clark ME, Walker RL.: Preliminary evaluation of reliability and criterion validity of Actiwatch-Score. *J Rehabil Res Dev.* 2007; 44 (2): 223 - 230.

Gröppel G, Patariaia E, Olbrich A, Bacher J, Leutmezer F, Aull S, Kapitany T, Lehrner J, Lindinger G, Baumgartner C.: Clinical symptoms in psychogenic seizures. *Wien Klin Wochenschr.* 1999; 18; 111 (12): 469 - 475

Gurer G, Yemisci M, Saygi S, Ciger A.: Structural lesions in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). *Clin EEG Neurosci.* 2004; 35 (2): 88-93.

Harden C L, Stephen J Ferrando: Delivering the Diagnosis of Psychogenic Pseudoseizures: Should the Neurologist or the Psychiatrist Be Responsible? *Epilepsy & Behavior*, Volume 2, Issue 6, December 2001, Pages 519-523

Hensel S, Rockstroh B, Berg P, Elbert T, Schönle PW.: Left-hemispheric abnormal EEG activity in relation to impairment and recovery in aphasic patients. *Psychophysiology*. 2004; 41 (3): 394 - 400.

Iber C, A.-I.S., Chesson AL Jr., Quan SF; The ASSM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. 2007, Westchester, IL.

Klobucníková K, Carnická Z, Wagnerová H, Siarnik P.: Is nocturnal epilepsy cause of disturbed quality of sleep and elevated daytime sleepiness? *Neuro Endocrinol Lett*. 2014; 35 (5): 405 - 410.

National Institute for Health and Care Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (CG137). London: NICE, 2012

Penzel T, Fietze I, Veauthier C: Möglichkeiten der automatischen Schlafstadienklassifikation und ihre Grenzen. *Klin Neurophysiol* 2015; 46: 128 - 135

Rechtschaffen A, Kales A (eds): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Sleep. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA, 1968

Reuber M, Howlett S, Kemp S.: Psychologic treatment of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Expert Rev Neurother.* 2005; 5 (6): 737 - 752. Review.

Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS.: Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology.* 1992; 42 (7): 1274 - 1277.

Schmidt D: The influence of antiepileptic drugs on the electroencephalogram: a review of controlled clinical studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1982; 36: 453 - 466.

Sigurdardottir KR, Olafsson E.: Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. *Epilepsia.* 1998; 39 (7): 749 - 752.

Seitz RJ, Hildebold T, Simeria K.: Spontaneous arm movement activity assessed by accelerometry is a marker for early recovery after stroke. *J Neurol.* 2011; 258 (3): 457 - 463

Seitz, R. J., Jianghai, R., Impaired sleep and reduced spontaneous movement activity in acute stroke: an exploratory study, *J Neuro Clsci.*, Volume 1, Issue 1: 008, 2014. : p. 3 – 6

Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C.: The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med.* 2007 Mar 15;3(2):121-31. Review. Erratum in: *J ClinSleep Med.* 2007; 15; 3 (5): table of contents.

Stone J, Binzer M, Sharpe M.: Illness beliefs and locus of control: a comparison of patients with pseudoseizures and epilepsy. *J Psychosom Res.* 2004; 57 (6): 541 - 547.

Wolf, Peter: Klassifizierung von Anfällen, Original 1996, Überarbeitung 10 / 2008,  
Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. ; [http://  
www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,507,aid,3026.html](http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,507,aid,3026.html)