

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Der Einfluss auditorischer Stimulation auf die Häufigkeit
fokaler Spikes im Schlaf-EEG von Kindern mit Rolando-
Epilepsie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tashiro, Lilian Noe Serena

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter

Tag der Disputation: 25.10.2021

Widmung

Ich widme diese Dissertation meinen Lieben.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Schlaf | 1 |
| 1.1.1 Funktionen des Schlafs | 2 |
| 1.1.2 Physiologie des Schlafs | 7 |
| 1.1.3 Elektroenzephalografie | 10 |
| 1.1.4 Schlaf im Kindesalter | 15 |
| 1.2 Epilepsie | 16 |
| 1.3 Rolando-Epilepsie | 18 |
| 1.3.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes | 19 |
| 1.3.2 Veränderungen im EEG | 21 |
| 1.3.3 Auswirkungen auf die Entwicklung | 23 |
| 1.3.4 Bisherige Therapien | 25 |
| 1.4 Auditorische Veränderung von neuronalen Rhythmen | 28 |
| 1.5 Hypothese und Fragestellung | 29 |
| 2 Methoden | 32 |
| 2.1 Versuchspersonen | 32 |
| 2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen | 33 |
| 2.3 Studienablauf und Studiendesign | 34 |
| 2.4 Datenerhebung | 35 |
| 2.4.1 Stimulation | 38 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.5 | Datenanalyse | 40 |
| 3 | Ergebnisse | 42 |
| 3.1 | Auditorische Stimulation im Schlaf verringert das Auftreten von epileptischen Spikes | 42 |
| 3.2 | Keine Veränderung der Schlafstruktur bei den betroffenen Kindern | 45 |
| 3.3 | Erfolgreiche Versuchspersonenrekrutierung erfordert ein institutsübergreifendes Rekrutierungskonzept | 47 |
| 4 | Diskussion | 49 |
| 4.1 | Vorangegangene Studien | 49 |
| 4.2 | Mögliche physiologische Mechanismen der Spikereduktion | 51 |
| 4.2.1 | Reduktion der fokalen Spikes durch Schlafphasenveränderung | 51 |
| 4.2.2 | Reduktion der fokalen Spikes durch Slow Oscillations | 52 |
| 4.2.3 | Reduktion der fokalen Spikes durch Schlafspindeln und die Theorie der Refraktärzeit | 53 |
| 4.3 | Limitationen | 56 |
| 4.4 | Potenzial und klinische Relevanz | 57 |
| 4.5 | Mögliche Folgestudien | 59 |
| 4.6 | Verschiedene Stimulationsmöglichkeiten | 61 |
| 4.7 | Herausforderungen bei der Betroffenenrekrutierung | 65 |
| 4.8 | Fazit | 68 |
| 5 | Zusammenfassung | 69 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 71 |
| 7 | Anhang | 86 |
| 7.1 | Aushang Versuchspersonenrekrutierung | 86 |
| 7.2 | Brief an Kinderkliniken und Kinderarztpraxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen | 87 |

| | | |
|-----|-------------------------------------|-----|
| 7.3 | Elterninformation | 90 |
| 7.4 | Einverständniserklärung | 94 |
| 7.5 | Fragebogen zu Versuchspersonendaten | 95 |
| 7.6 | Händigkeits-Fragebogen | 96 |
| 7.7 | Medizinischer Fragebogen | 97 |
| 7.8 | Stanford-Schläfrigkeitsskala | 103 |
| 8 | Erklärung zum Eigenteil | 104 |
| 9 | Veröffentlichung | 106 |
| 10 | Danksagung | 107 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Schlafstadien | 9 |
| Abbildung 2: Hypnogramm eines gesunden Kontrollprobanden | 10 |
| Abbildung 3: Entstehung von EEG-Wellen | 12 |
| Abbildung 4: Exemplarischer 30 s-Abschnitt einer betroffenen Versuchsperson . | 23 |
| Abbildung 5; Elektrodenpositionierung im Gesicht | 37 |
| Abbildung 6: Elektrodenpositionierung auf dem Kopf | 38 |
| Abbildung 7: Stimulationsprotokoll | 40 |
| Abbildung 8: Exemplarischer Vergleich der Spikedichte der Konditionen: Sham und Random-Delay | 42 |
| Abbildung 9: Spikedichte nach Stimulationskonditionen der Betroffenenengruppe | 44 |
| Abbildung 10: Individuelle Spikedichte der einzelnen Betroffenen | 45 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Tabelle 1: Versuchspersonendaten | 33 |
| Tabelle 2: Vergleich der Spikedichte | 43 |
| Tabelle 3: Schlafstruktur | 46 |
| Tabelle 4: Schlafphasen Vergleich | 47 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| μV | Mikrovolt |
| ANOVA | Analysis of variance |
| CED | Cambridge Eletronic Design |
| dB | Dezibel |
| EEG | Elektroenzephalografie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ELP4 | Elongator Protein Complex 4 |
| EMG | Elektromyogramm |
| EOG | Elektrookulogramm |
| ESES | Electrical Status Epilepticus during slow sleep |
| Hz | Hertz |
| i. d. R. | in der Regel |
| IED | Interictal Epileptic Discharge |
| IL-1 | Interleukin-1 |
| kOhm | Kiloohm |
| MA | Moving Arousal |
| min | Minute |
| ms | Millisekunden |
| MT | Moving Time |
| mV | Millivolt |
| Ø | Durchschnitt |
| REM | Rapid-Eye-Movement |
| s | Sekunden |
| S1 | Schlafstadium 1 |
| S2 | Schlafstadium 2 |
| S3 | Schlafstadium 3 |
| S4 | Schlafstadium 4 |
| SEM | Standard Error of Mean |
| SHY | Synaptic-Homeostasis-Hypothesis |
| SLECTS | selbstlimitierende Epilepsie mit centrotemporalen Spikes |

| | |
|-----|--|
| SOs | Slow Oscillations |
| STD | Standardabweichung |
| SWS | Slow-Wave-Sleep |
| TES | Transkranielle Elektrische Stimulation |
| TNF | Tumornekrosefaktor-alpha |
| W | Wach |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

Schlaf ist wichtig für die geistige und körperliche Gesundheit aller Menschen. Deutlich wird das an verschiedenen Krankheiten, die den Schlaf beeinträchtigen, wie auch der Rolando-Epilepsie. Daher wird im Folgenden Schlaf beschrieben, danach auf die Rolando-Epilepsie und auf Studien zur auditorischen Stimulation des Gehirns eingegangen, was zu den Überlegungen führt, die die Grundlage für die Konzeption dieser Studie bilden.

1.1 Schlaf

„Der Schlaf ist ein kurzer Tod, der Tod ein langer Schlaf.“ Platon (427/8-348 v. Chr.) (Erler 2006; Knischek 2007). In den Mythen der alten Griechen wurden Schlaf und Tod durch die Zwillingbrüder Hypnos und Thanatos symbolisiert. Wenn eine schlafende Person betrachtet wird, lässt ihr Anblick vermuten, dass Schlaf passiv ist. Doch heute wissen wir, dass Schlaf viel mehr ist als ein inaktiver, dem Tod ähnelnder Zustand (Askitopoulou 2015; Wetter et al. 2019, S. 1).

Schlaf ist ein natürlicher und schnell reversibler Zustand reduzierter Reaktion der Sinne auf Reize aus der Umgebung. Er ist ein relativer Ruhezustand mit Bewusstseinsverlust (Rasch & Born 2013). Schlaf unterscheidet sich vom Koma durch schnelle Reversibilität und neuronale Mechanismen, die in vorhersagbaren Zyklen ablaufen (Campbell & Tobler 1984; Deboer 2015).

Schlaf kommt bei allen Säugetieren und wahrscheinlich bei allen Wirbeltieren vor. Alle in Studien gut untersuchten Tierarten schlafen oder zeigen einen schlafähnlichen Ruhezustand (Cirelli & Tononi 2008). Menschen schlafen etwa ein Drittel ihres Lebens (Cirelli & Tononi 2017). Gesunder Schlaf ist regelmäßig, von ausreichender Dauer, findet zu einer angemessenen Zeit statt, ist von guter Qualität und läuft ohne Störungen durch externe Reize oder organismusbedingte Störungen ab (Paruthi et al. 2016). Warum ist Schlaf für Menschen und Tiere so wichtig, dass er einen so großen Teil des Lebens einnimmt? Das wird im nächsten Abschnitt über seine Funktionen erklärt.

1.1.1 Funktionen des Schlafs

Obwohl der Schlaf ein Lebewesen in einen vulnerablen und potenziell gefährlichen Zustand versetzt, indem er eine direkte Reaktion auf eine Gefahr stark einschränkt, hat sich Schlaf in der Evolution bei allen sorgfältig untersuchten Tierarten entwickelt. Dies zeigt, dass Schlaf wichtige Funktionen haben muss und der Nutzen des Schlafs den der Gefahr überwiegt (Cirelli & Tononi 2017).

Die Funktionen des Schlafs sind vielfältig, z. B.: Regeneration von Ressourcen, Reduktion des Energieverbrauches, Abtransport von Schadstoffen. Außerdem können Inaktivität und geschützte Schlafstätten vor Fressfeinden im Dunkeln schützen. Des Weiteren sind Stoffwechselregulation, Hormonregulation, Thermoregulation, Regulation von Emotionen sowie viele andere Funktionen zu nennen, auf die zum Teil im Folgenden eingegangen wird (Cirelli & Tononi 2008; Siegel 2009).

Schlaf und Immunsystem beeinflussen sich gegenseitig. Schlaf gilt als die „beste Medizin“ bei verschiedenen Infektionskrankheiten und ist tatsächlich assoziiert mit einem geringeren Infektionsrisiko, einer besseren Heilungsrate nach Infektionen und besserer Ansprechrate auf Impfungen (Besedovsky et al. 2019). Zu den Symptomen einer Infektionserkrankung gehören häufig Erschöpfung und Müdigkeit. Allerdings gibt es auch Erkrankungen, bei denen es zu schweren Schlafstörungen kommt. Eine solche ist z. B. die Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei*, bei der u. a. der Schlaf- und Wachrhythmus gestört sind. Das führt zur einer Fragmentation des Schlafs über den ganzen Tag, wobei die Schlafenszeit insgesamt nicht verlängert ist. Aber auch bei einfachen Erkältungserkrankungen kommt es zu Veränderungen im Schlafverhalten (Buguet et al. 2001; Imeri & Opp 2009). Bei der Immunantwort auf Infektionen werden als Botenstoffe vermehrt Zytokine ausgeschüttet. Viele Zytokine beeinflussen den Schlaf. Besonders gut untersucht wurden Interleukin-1 (IL-1) und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF). Diese beeinflussen den Schlaf auch beim Gesunden (Opp 2005). Bei vermehrter Ausschüttung führen sie bei den meisten Infektionen (jedoch abhängig von dem Gesundheitszustand des Erkrankten und der Art und dem Ort der Infektion) zu vermehrtem Non-REM Schlaf, insbesondere zu vermehrten SWS und zu verringertem REM-Schlaf. Bei Erkrankungen werden neben Zytokinen auch Neurotransmitter wie Serotonin vermehrt ausgeschüttet. Serotonin interagiert mit IL-1, verringert den REM-

Schlaf und ist notwendig für den Non-REM Schlaf. Diese Veränderungen könnten etwas mit der Temperaturregulation des Körpers zur Infektbekämpfung zu tun haben, da im REM-Schlaf kein Schüttelfrost auftritt und Fieber zur Infektbekämpfung beiträgt (Imeri & Opp 2009; Parmeggiani 2003). Schlaf verändert nicht nur die Immunreaktion bei Infektionen, sondern auch viele andere Immunphänomene. Z. B. werden bei Schlafstörungen die Reaktionen gegen Krebszellen verschlechtert und Allergien werden verstärkt (Besedovsky et al. 2019; Hakim et al. 2014; Kimata 2002). Das veränderte Schlafverhalten bei Erkrankungen ist wohl Teil der Akute-Phase-Reaktion und es trägt zu einem Verhalten bei, welches zu schnellerer Genesung führt (Imeri & Opp 2009).

Für das Gedächtnis sowohl des ZNS als auch des Immunsystems ist Schlaf fördernd. In Studien über die Ansprechrate auf Impfungen wurde eindeutig gezeigt, dass diese in der Schlafgruppe besser war als bei Schlafrestriktion oder Schlafdeprivation (Lange et al. 2011; Prather et al. 2012). Dabei ist insbesondere der SWS wichtig. Im SWS wird der Aldosteronspiegel erhöht und der Cortisolspiegel und die Lymphozytenzahl im Blut erniedrigt, was mit einer Erhöhung der Lymphozytenzahl im lymphatischen Gewebe einhergeht. Dadurch wird eine Interaktion von Antigen-Präsentierenden-Zellen und T-Zellen erleichtert, was in der Folge zur Bildung von Antikörpern führt (Besedovsky et al. 2019; Besedovsky et al. 2017). Schlaf ist demnach sehr wichtig für das Immunsystem, da er gesundheitsfördernd ist, die Temperaturregulation und die Immungedächtnisfunktion durch Schlaf unterstützt wird.

Schlafdeprivation, d. h. der Entzug von Schlaf, kann zu schweren gesundheitlichen Störungen führen. Im Tierversuch mit Ratten wurde gezeigt, dass anhaltende Schlaflosigkeit zu Gewichtsverlust trotz erhöhter Nährstoffzufuhr, zu gestörter Regulation der Körpertemperatur sowie zu Stoffwechselstörungen führt. Nach ca. einem Monat starben die Versuchstiere (El Shakankiry 2011; Everson 1993). Über längere Zeit anhaltende Schlafdeprivation führt im Einklang mit den oben beschriebenen Wechselwirkungen mit dem Immunsystem zu Infektanfälligkeit (Imeri & Opp 2009). Außerdem kann es zu emotionalen Störungen wie Stimmungsschwankungen, Depressionen, Angststörungen und zu Alkoholmissbrauch kommen (Institute of Medicine of the National Academies 2006, S. 63; Strine & Chapman 2005). Chronischer Schlafmangel ist außerdem assoziiert mit verschiedenen Krankheiten mit chronischer Entzündungskomponente wie Adipositas, Diabetes mellitus, Artherosklerose, einigen

Krebserkrankungen und Neurodegeneration (Besedovsky et al. 2019). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schlaf äußerst wichtig für die Gesundheit ist. Genügend Schlaf von guter Qualität beugt Infekten, chronischen Erkrankungen mit Entzündungskomponente sowie psychischen Erkrankungen vor, außerdem verbessert er das Ansprechen auf Impfungen.

Auch das glymphatische System profitiert vom Schlaf. Das glymphatische System ist ein perivaskuläres Netzwerk von Gliazellen im Gehirn, das ähnlich wie das lymphatische System dem Abtransport von Proteinen und Metaboliten dient, welche nicht mehr benötigt werden und die zum Teil toxisch sind. Außerdem dient es zur Verteilung von Stoffen, wie Glucose, Wachstumsfaktoren, Lipiden und Aminosäuren. Das glymphatische System ist vor allem während des Schlafs aktiv. Im Alter, welches der stärkste Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen ist, nimmt die Funktion des glymphatischen Systems ab. Dadurch sammeln sich aggregierte Proteine leichter im Gehirn an, was charakteristisch für die meisten neurodegenerativen Erkrankungen ist (Jessen et al. 2015). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Relevanz des Schlafs für das Nervensystem nicht nur auf funktionaler, sondern auch auf physiologischer Ebene (wie dem Metabolitenabbau) nachweisbar ist.

Das Nervensystem betreffend sagt die Synaptic-Homeostasis-Hypothese (SHY), dass Schlaf essenziell für die Plastizität des Gehirns ist. Sie geht davon aus, dass im wachen Zustand die Synapsen neuronaler Netzwerke durch Lernen und Erfahrungen gestärkt werden. Im Schlaf kommt es zu einer Normalisierung des Grundniveaus der synaptischen Verbindungen durch sogenanntes Synaptic Downscaling, was den Energieverbrauch des Gehirnes verringert. Schlaf scheint auch den Energiehaushalt des Gehirns zu regulieren. Dies ist wichtig, da das Gehirn grundsätzlich sehr viel Energie verbraucht. Obwohl es nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, verbraucht das Gehirn 25% der Glukose (Sokoloff 1960; Tononi & Cirelli 2014). Im Schlaf bleiben starke synaptische Verbindungen bestehen, während die schwächeren herunterreguliert werden. Dadurch können neue Verknüpfungen entstehen, wichtige Informationen behalten und unwichtige Informationen vergessen werden. Die SHY besagt, dass Downscaling im Schlaf verhindert, dass ständige Verstärkungen von synaptischen Verbindungen zu immer mehr Energieverbrauch führen. Die SHY ist also ein Vorstellungsmodell, welches

Voraussetzung für die Gedächtniskonsolidierung ist, um die es im später in diesem Kapitel geht (Cirelli & Tononi 2017).

Kognitive Prozesse dienen der Informationsverarbeitung. Diese umfassen Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Denken, Gedächtnis und Sprache (Trimmel 2015, S. 20).

Zu den kognitiven Funktionen gehören auch die exekutiven Funktionen. Exekutive Funktionen dienen der Konzentration, wenn instinktives Handeln nicht angebracht ist. Dazu gehören „Inhibition“ mit „Self-Control“ (Selbstbeherrschung) und „Interference Control“ (Kontrolle von Beeinflussung), „Working Memory“ (Arbeitsgedächtnis) und „Cognitive Flexibility“ (mentale Flexibilität). Diese Funktionen werden für Handlungsplanung, -überwachung und Problemlösung benötigt (Diamond 2013; Espy 2004; Hemmeter & Kundermann 2020; Miyake et al. 2000). Sie sind wichtig für die psychische und körperliche Gesundheit, für den mentalen, sozialen und psychischen Entwicklungsprozess und für Bildungserfolge im Leben des Menschen. Exekutive Funktionen sind altersabhängig. Sie nehmen im Kindesalter zu und bei alten Menschen ab. Sie können durch körperliches oder mentales Training in jedem Alter verbessert werden, wobei Kinder aufgrund eines niedrigen Ausgangsniveau vom Training am meisten profitieren. Exekutive Funktionen sind bedeutend für die spätere Lebensqualität von Kindern (Diamond 2013; Diamond & Lee 2011). Bei exekutiven Funktionen geht es darum, gewohnte Handlungsmuster zu unterbrechen, nicht impulsgesteuert zu agieren, sondern nachzudenken und dann die Handlung so zu wählen, wie sie angebracht ist oder dem Vorteil der Person dient. So können Menschen überlegt auf sich schnell verändernde Situationen reagieren. Exekutive Funktionen werden leichter als andere Prozesse von Stress, beeinträchtigter psychischer oder physischer Gesundheit und Schlafstörungen negativ beeinflusst (Chaddock et al. 2011; Diamond 2013). Zusammenfassend sind exekutive Funktionen wichtig für ein erfolgreiches und gesundes Leben, wozu unter anderem ausreichender und erholsamer Schlaf eine Voraussetzung ist.

Eine weitere wichtige Funktion des Schlafs ist die Festigung neuer Erinnerungen. Erinnerungen sind wichtig für Mensch und Tier, z. B. um sich an wechselnde Umgebungsbedingungen anpassen zu können.

Um Erinnerungen zu formen, müssen diese erstellt, konsolidiert und abgerufen werden können. Die Konsolidierung findet dabei hauptsächlich während des Schlafs statt. Sie

bezeichnet einen Prozess, bei dem neue instabile Erinnerungen gefestigt, also in eine stabilere Form überführt werden. Dabei werden sie in ein Netzwerk von vorbestehenden Langzeit-Erinnerungen integriert (McGaugh 2000; Rasch & Born 2013). Erinnerungen werden durch Veränderungen der Stärke synaptischer Verbindungen codiert. Dabei werden Lernprozesse durch synaptische Veränderbarkeit z. B. in Form von sogenannter Langzeit-Potenzierung und Langzeit-Depression ermöglicht (Collingridge et al. 2010; Rasch & Born 2013).

Es gibt zwei Arten von Konsolidierungsprozessen. Die schnelle „Synaptische Konsolidierung“ sorgt für die Festigung von lokalen Veränderungen auf Ebene der Synapsen und Dornfortsätze. Die langsamere „System Konsolidierung“ dagegen sorgt für neue Verknüpfungen und Umverteilungen von neuronalen Verbindungen in Netzwerken, was für die langfristige Speicherung neuer Informationen für Tage oder gar Jahre von Bedeutung ist (Frankland & Bontempi 2005; Rasch & Born 2013). Jede einzelne in der Systemkonsolidierung stattfindende synaptische Veränderung muss wiederum einen synaptischen Konsolidierungsprozess durchlaufen, um nicht schnell wieder verlorenzugehen (Dudai 2012).

Die sogenannte „Active Systems Consolidation“ beschreibt, dass erst ein schneller Lernprozess stattfindet und dann eine langsame Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis. Es werden dabei vom Hippocampus abhängige Erinnerungen im Schlaf reaktiviert und in vorbestehende Netzwerke im Cortex integriert (Klinzing et al. 2019).

Im Allgemeinen werden in der Gedächtnisforschung deklarative und nicht-deklarative Erinnerungen unterschieden. Zu den deklarativen, eher expliziten (bewussten) Erinnerungen gehören episodische Erinnerungen (Ereignisse) und semantische Erinnerungen (Fakten). Sie können bewusst erinnert und verbal wiedergegeben werden. Hierbei sind die medialen Temporallappenregionen, insbesondere der Hippocampus, beteiligt. Nicht-deklarative Erinnerungen umfassen ein breites Spektrum eher unbewusster Gedächtnisformen, die nicht verbal wiedergegeben werden können. Dazu zählen u. a. prozedurale Fähigkeiten, wobei motorische Areale, das Cerebellum und das Striatum involviert sind, perzeptive (sensorische) Erinnerungen, wozu die sensorischen

Kortexareale benötigt werden, sowie einige Formen der Konditionierung (Peigneux et al. 2001; Rasch & Born 2013).

Dabei ist der Slow-Wave-Sleep (SWS), bestehend aus den Schlafstadien 3 und 4, besonders wichtig für das deklarative Gedächtnis (Fakten und Ereignisse). Der REM-Schlaf spielt für das prozedurale (motorische) und emotionale Gedächtnis eine besondere Rolle (Plihal & Born 1997; Smith 2001). Spindeln unterstützen sowohl das deklarative als auch das prozedurale Gedächtnis, wobei die Inhalte in vorbestehende Netzwerke eingebunden werden (Tamminen et al. 2010).

Auch kurze Schlafphasen von ein bis zwei Stunden und sogar ultra-kurze Schlafphasen von sechs Minuten erhöhen die Erinnerungsfähigkeit (Lahl et al. 2008; Tucker et al. 2006). Explizites (bewusstes) Lernen wird durch Schlaf mehr gefördert als implizites (unbewusstes) Lernen; dabei werden als relevant angesehene Inhalte besser behalten. (Diekelmann & Born 2010; Drosopoulos et al. 2007; Robertson et al. 2004). Zusammenfassend ist das Gedächtnis ein für das Leben des Menschen essenzieller Prozess, der auf Schlaf zur Konsolidierung angewiesen ist.

Schlaf dient also nicht nur passiv der Erholung, sondern ist eine aktiv regulierte Verfassung, die für viele Funktionen und damit für ein gesundes und erfolgreiches Leben von großer Bedeutung ist. Vor allem ist Schlaf auch für kognitive Prozesse wie das Gedächtnis essenziell und eine Störung des Schlafs kann mit vielen kognitiven Defiziten einhergehen.

1.1.2 Physiologie des Schlafs

Im Folgenden wird auf die Physiologie des normalen Schlafs des Menschen eingegangen.

Schlaf wird über drei Mechanismen reguliert:

- Homöostatisch: Sorgt für die Zunahme der Schläfrigkeit im wachen Zustand und deren Abnahme beim Schlafen.
- Circadian: Ein weitgehend von äußeren Faktoren unabhängiger Prozess, der die Zu- und Abnahme der Schläfrigkeit in einem circa 24 h dauernden Rhythmus reguliert, abhängig von Licht und Dunkelheit als extern regulierende Faktoren.

- Ultradian: Reguliert während des Schlafs den Wechsel zwischen den Schlafstadien (Borbely & Achermann 1999; Davis et al. 1999).

Die Polysomnographie ist der Goldstandard der objektiven Messung des Schlafs. Bei einer Polysomnographie werden neben dem Elektroenzephalogramm (EEG, siehe unten) immer auch ein Elektrokulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) abgeleitet. Zusätzlich können abhängig von der Indikation der Polysomnographie z. B. ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Respirographie, eine Aktigraphie und eine Elektrodermatographie abgeleitet werden (Besedovsky et al. 2019; Sadeh et al. 1995; Zschocke & Hansen 2012, S. 117-118).

Für die Auswertung des Schlafs wird dieser anhand der Polysomnographie in verschiedene Stadien eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nach grundlegenden modifizierten Kriterien von Rechtschaffen und Kales aus dem Jahr 1968 (Rechtschaffen & Kales 1968). Seit 2007 gibt es eine neue Klassifikation der American Academy of Sleep Medicine (Berry et al. 2012), jedoch bezieht sich diese Arbeit weiterhin auf die Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales.

Der Schlaf wird in üblicherweise 30 s lange Epochen unterteilt. Wachheit wird als Schlafstadium 0 oder W bezeichnet. Sie ist gekennzeichnet durch mehr als die Hälfte Alpha (α)-Wellen in einem Abschnitt. Der Non-REM Schlaf umfasst die Schlafstadien 1-4. Schlafstadium 1 (S1) ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Theta (θ)-Wellen (4-7,5 Hz) und wenigen Alpha-Wellen (7,5-12,5 Hz). Im Schlafstadium 2 (S2) treten Schlafspindeln (0,5-2 s lange an- und abschwellende Wellen mit Frequenzen von ca. 12-15 Hz) und K-Komplexe (scharfe Wellen) auf. Im Schlafstadium 3 (S3) kommt es zu langsamen hoch-amplitudigen Delta (δ)-Wellen (0,5-3 Hz), die 20-50 % der Epoche einnehmen. Im Schlafstadium 4 (S4) übersteigt der Anteil an Delta-Wellen 50 %. Die tiefen Schlafstadien, S3 und S4, werden zusammen auch als Tiefschlaf, Delta-Schlaf oder langsamwelliger Schlaf (Slow Wave Sleep (SWS) bezeichnet (siehe Abbildung 1) (Zschocke & Hansen 2012, S. 122-131).

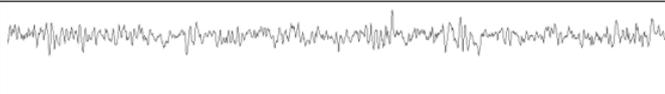
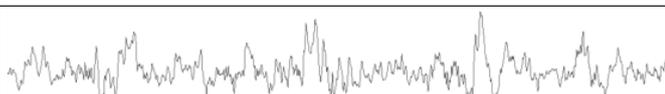
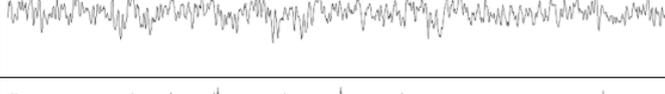
| Schlafstadien | | in einer 30 s Epoche |
|---------------|---|---|
| S1 |  | mehr als die Hälfte θ - oder δ -Grundaktivität |
| S2 |  | mindestens ein K-Komplex oder eine Schlafspindel |
| S3 |  | δ -Aktivität 20 - 50 % einnimmt |
| S4 |  | δ -Aktivität mehr als 50% einnimmt |
| REM |  | dem Wachzustand ähnliche Aktivität |
| Wach |  | mehr als die Hälfte α - Aktivität |

Abbildung 1: Schlafstadien

In einem 30 sec Abschnitt: Der Non-REM-Schlaf mit den Schlafphasen 1-4, der Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf und die Wachheit sind hier mit typischen EEG-Abschnitten dargestellt. S1 = Schlafstadium 1, S2 = Schlafstadium 2, S3 = Schlafstadium 3, S4 = Schlafstadium 4, REM- Schlaf, Wach. Eigene Darstellung, Beschreibung angelehnt an (Zschocke & Hansen 2012, S. 128-131).

Die Schlafphasen werden zunehmend erst tiefer und dann rückläufig wieder zu leichtem Schlaf durchlaufen. Dann folgt eine Phase Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf, auch paradoxer Schlaf genannt. Das EEG zeigt eine Desynchronisation der Wellen, die dem Wachzustand ähnelt, bei der die Weckbarkeit jedoch gering bleibt (siehe Abbildung 1). Es kommt hier zu einer Atonie der Muskeln, abgesehen von der Augenmuskulatur, die meist die schnellen periodischen Augenbewegungen durchführt, die namensgebend für dieses Schlafstadium sind (Zschocke & Hansen 2012, S. 131-134).

Die Schlafphasen einer Nacht werden zyklisch mehrmals durchlaufen, wobei im Verlauf der Nacht die Länge der Tiefschlafphasen abnehmen und die REM-Schlafphasen länger werden (siehe Abbildung 2). Ein Non-REM-REM-Schlaf-Zyklus dauert ca. 95 min und wird in einer Nacht vier bis sechsmal durchlaufen (Zschocke & Hansen 2012, S. 133). Die grafische Darstellung eines Schlafphasenprofils wird auch Hypnogramm genannt (siehe Abbildung 2) (Penzel 2020).

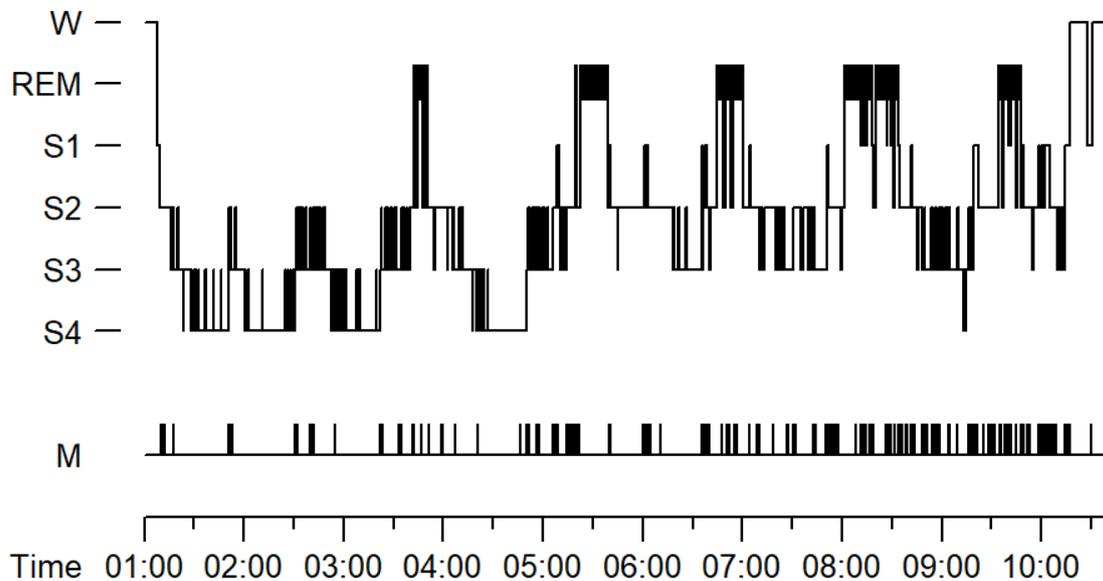


Abbildung 2: Hypnogramm eines gesunden Kontrollprobanden

Hier wird ein normales Schlafprofil dargestellt mit den Schlafstadien W= wach, REM = Rapid Eye Movement -Schlaf, S1 = Schlafstadium 1, S2 = Schlafstadium 2, S3 = Schlafstadium 3, S4 = Schlafstadium 4, M = Movement/Bewegungen, Time = Zeit in Stunden. Eigene Darstellung.

1.1.3 Elektroenzephalografie

Als wichtigster Teil der Polysomnographie wird auf das Elektroenzephalogramm (EEG) im Folgenden genauer eingegangen.

Das Gehirn erzeugt auf der Kopfoberfläche elektrische Potenzialschwankungen, die von einem EEG gemessen werden können (Pape 2019, S. 927). Diese wurden erstmals von dem Psychiater Hans Berger 1924 aufgezeichnet (Berger 1934). Seitdem hat sich das EEG, weil es nicht invasiv und unkompliziert technisch anwendbar ist, zu einer wichtigen Methode der Hirnforschung und bei neurologischen Untersuchungen entwickelt (Pape 2019, S. 927).

Es ist zu beachten, dass nur etwa ein Drittel des Kortex an der Kopfhaut ableitbar ist, weil das Gehirn viele Furchen und Windungen hat. Wenn sich in einer Furche gegensätzliche Potenziale gegenüberstehen, können diese interferieren. Insbesondere wenn die ableitende Elektrode gleich weit von beiden interferierenden Feldpotenzialen entfernt ist,

können diese Feldpotenziale nicht gut aufgezeichnet werden (Zschocke & Hansen 2012, S. 35-36).

Elektrophysiologisch entstehen durch das EEG aufzeichnenbare Potenzienschwankungen, und zwar durch Erregungen und Hemmungen von Pyramidenzellen. Ein exzitatorischer Reiz führt zu Erregungsausbreitung, bis die Zellen durch einen inhibitorischen Reiz gehemmt werden. Voraussetzung für die entstehenden Ionenströme im Intra- und Extrazellulärraum sind Membraneigenschaften, die zu einem Spannungsgefälle führen. (Wellach 2015, S. 35) Dabei wird durch den extrazellulären Strom ein Spannungsabfall am Widerstand des Extrazellulärraumes hergestellt, was einem Feldpotenzial entspricht. Die Summe aller Feldpotenziale, die an der Kopfhaut aufgezeichnet werden können, entspricht dem EEG. Es wird eine Vielzahl von Neuronen benötigt, um Signale ausreichender Amplitude aufzeichnen zu können. Daraus folgt, dass das EEG nur eine geringe räumliche Auflösung im Zentimeterbereich hat und keinen Aufschluss über die Aktivität einzelner Neurone geben kann. Jedoch können Aussagen über die globale Aktivität des Gehirns getroffen werden. Wenn Neurone zeitlich synchron aktiv sind, summieren sich die Potenziale, was zu einer hohen Amplitude führt. Wenn die Neurone desynchronisiert feuern, ergibt sich eine geringere Amplitude. Bei periodischem Wiederauftreten von Synchronisierungen der Neuronen formen sich EEG-Wellen (siehe Abbildung 3)(Pape 2019, S. 927-928).

Für die Ableitung des EEG werden die Elektroden mit einer elektrisch leitenden Lösung und einer Paste (um den Widerstand zu verringern) an definierten Stellen, meist mittels einer EEG-Haube auf der Kopfoberfläche positioniert und dann an ein Verstärkersystem angeschlossen. Es werden bei der bipolaren Ableitung die Unterschiede der Potenziale zwischen je zwei Elektroden gemessen, während bei der unipolaren, auch referenziellen, Ableitung alle Elektroden in Bezug auf eine Referenzelektrode gemessen werden. Die Referenzelektrode oder indifferente Elektrode sollte an einem Ort am Kopf sein, der möglichst neutral ist. Das bedeutet, dass der Ort entfernt von der Hirnaktivität und unempfindlich für Artefakte sein sollte, wie z. B. hinter dem Ohr (Wellach 2015, S. 57-83).

Die Elektrodenplatzierung erfolgt in der Regel nach dem internationalen 10-20 System. Dabei gibt es vier feste Punkte am Kopf: Nasion (Nasenwurzel), Inion (Protuberantia

occipitalis) und beidseitig präaurikuläre Punkte. Es ist üblich, die Linie zwischen Nasion und Inion und die Linie zwischen den präaurikulären Punkten in 10 % - 20 % - 20 % - 20 % - 10 % aufzuteilen. Die beiden Halbkreise zwischen Nasion - präaurikulärem Punkt (rechts und links) - und Inion werden genauso aufgeteilt (siehe Abbildung 6) (Staudt 2014, S. 31).

Für die Entstehung von EEG-Rhythmen wird der Input aus tiefer gelegenen Hirnzentren benötigt. Dabei ist der Thalamus besonders wichtig, der beeinflussende Informationen aus dem aufsteigenden, aktivierenden System der Formatio reticularis bekommt (Zschocke & Hansen 2012, S. 17).

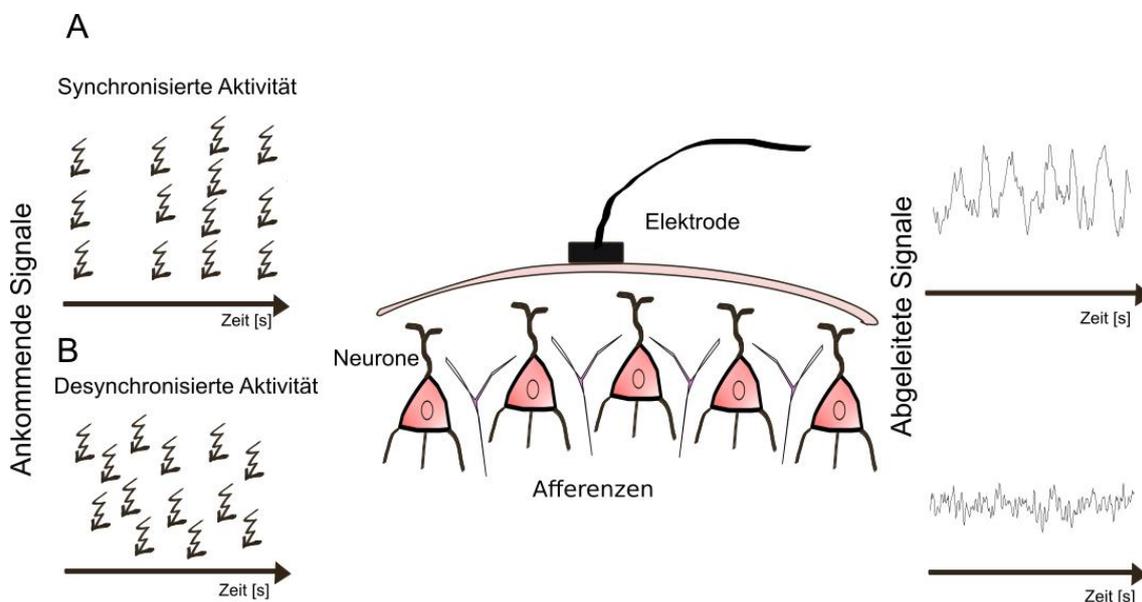


Abbildung 3: Entstehung von EEG-Wellen

Eine Elektroenzephalogramm (EEG)-Elektrode nimmt die Feldpotenziale auf, die durch neuronale Ionenströme entstehen. A: Viele synchronisierte Signale über die Afferenzen führen zur EEG-Aufnahme mit hoher Amplitude und geringer Frequenz. B: Viele desynchronisierte Signale über die Afferenzen führen zu einer EEG-Aufnahme mit kleiner Amplitude und hoher Frequenz. Eigene Darstellung angelehnt an (Pape 2019, S. 929)

Das EEG wird abhängig von der Frequenz unterteilt (siehe auch Abbildung 1):

- Beta (β)-Wellen (14-30 Hz) treten bei aufmerksamer Wachheit auf und ersetzen i. d. R.. Alpha-Wellen, wenn die Augen geöffnet werden
- Alpha (α)-Wellen (8-13 Hz) treten bei entspannter Wachheit mit geschlossenen Augen auf
- Theta (θ)-Wellen (4-10 Hz) treten bei Schläfrigkeit und leichtem Schlaf auf

- Delta (δ)-Wellen (0,5-3 Hz) treten im Tiefschlaf auf.

Dazu kommen die in der Praxis untergeordneten:

- Gamma (γ)-Wellen (30-80 Hz) treten bei aufmerksamer Wachheit und verbinden Neuronen funktionell in ausgedehnten Verbänden (Pape 2019, S. 928-929; Zschocke & Hansen 2012, S. 70).

Neben den kontinuierlichen Rhythmen gibt es einige transiente Oszillationen, die typisch für den Non-REM-Schlaf sind. Zu diesen zählen:

- Slow Oscillations (SOs) sind langsame Wellen 0,5-1 Hz mit einer Amplitude von $< 75 \mu\text{V}$ (Rechtschaffen & Kales 1968), die typischerweise vom präfrontalen Neocortex generiert werden und charakteristisch für den Tiefschlaf sind. Sie stehen in Verbindung mit der Gedächtniskonsolidierung (siehe: 1.1.1 Funktionen des Schlafs) (Klinzing et al. 2019; Marshall et al. 2006). Sie haben eine hohe Amplitude, da sich eine große Zahl von Neuronen mit starker Synchronisation an ihnen beteiligt. In ihrem Down-State kommt es zu einer Hyperpolarisation und damit geringer neuronaler Aktivität, sowie geringerer Häufigkeit von Schlafspindeln. Anschließend folgt ein Up-State mit einer regen Depolarisation. Auch andere Strukturen, wie unter anderem der Thalamus, werden von SOs reguliert. Sie schaffen die notwendigen Bedingungen für die Kommunikation zwischen tieferen Hirnstrukturen, die für Überführung ins Langzeitgedächtnis essentiell sind (Diekelmann & Born 2010; Klinzing et al. 2019; Neske 2015).

Nach intensivem Lernen kommt es in kortikalen Arealen, die für die Erinnerung des Gelernten wichtig sind, zu vermehrten Auftreten von SOs in lernrelevanten Kortexarealen (Huber et al. 2004).

In Studien wurde gezeigt, dass SOs die Festigung von deklarativen Gedächtnisinhalten unterstützen (Klinzing et al. 2019).

- Schlafspindeln sind 0,5-2 s lange an- und abschwelende Wellenfolgen mit Frequenzen von ca. 10-16 Hz. Gelegentlich wird zwischen langsamen und schnellen Spindeln unterschieden (Mölle et al. 2011). Spindeln lassen sich gut vom Grundrhythmus des EEGs abgrenzen und sind typisch für Schlafstadium 2, können jedoch auch in Schlafstadium 3 und 4 auftreten. Schlafspindeln entstehen in der Verbindung zwischen thalamischen Kernen und Netzwerken im

Hypocampus und Neokortex (Diekelmann & Born 2010; Klinzing et al. 2019; Rechtschaffen & Kales 1968; Zschocke & Hansen 2012, S. 122-123).

Während des Schlafs haben thalamische Neurone, insbesondere des Nucleus reticularis, eine Schrittmacherfunktion, die zu synchroner Aktivierung des Kortex führt. Schlafspindeln werden u. a. in thalamokortikalen Netzwerken durch SOs ausgelöst, treten jedoch auch ohne Einfluss von SOs auf. Das Zusammenspiel von SOs und Spindeln ist besonders förderlich für die Gedächtniskonsolidierung (Niethard et al. 2018).

Schlafspindeln werden verschiedene Funktionen zugeordnet. Sie sind Schutzeffekte gegenüber externen Reizen während des Schlafs, weswegen sie durch Geräusche ausgelöst werden können. Außerdem wurden sie mit Intelligenz in Verbindung gebracht (Ujma et al. 2015) und haben wichtige Funktionen in der Gedächtniskonsolidierung (Lüthi 2014; Ngo et al. 2013a).

So zeigt sich eine Häufung von Schlafspindeln nach intensivem deklarativem Lernen. Wahrscheinlich sind sie mitverantwortlich für die Formung des Langzeitgedächtnisses durch Stärkung von Netzwerken im Neokortex. Außerdem haben sie wahrscheinlich eine vorbereitende Funktion für die wiederholte Aktivierung von Netzwerken, die für Überführung von Inhalten ins Langzeitgedächtnis notwendig sind. Dabei werden, verstärkt durch Lernprozesse, Spindeln von SOs ausgelöst. Obwohl Spindeln ein typisches Merkmal von Schlafstadium 2 sind, treten diese häufiger im Tiefschlaf auf. Diese Kopplung führt zu einer verstärkten Sensitivität der Synapsen in den Pyramidenzellen des Neokortex. (Diekelmann & Born 2010; Gais et al. 2002; Klinzing et al. 2019).

- K-Komplexe drücken Antworten auf externe Reize wie Geräusche, Berührungen oder interne Reize aus dem ZNS aus (Rechtschaffen & Kales 1968; Zschocke & Hansen 2012, S. 123). K-Komplexe sind wahrscheinlich isoliert auftretende Slow Oscillations während Schlafstadium 2 (siehe oben) (Cash et al. 2009).

Aufzeichnungen des EEG sind sehr anfällig für Artefakte, weil die Potenzialdifferenzen sich im Bereich von Mikrovolt (μV) bewegen, während das Elektrokardiogramm (EKG) im stabileren Bereich von Millivolt (mV) misst. Eine EEG-Auswertung ist abhängig von Mustererkennung und Interpretation und beruht wesentlich auf empirischem Wissen,

sodass die Qualität der Auswertung sehr von der Erfahrung des Befundenden abhängt (Staudt 2014, S. 15).

Das EEG ist der wichtigste Teil der Polysomnographie. In dieser Arbeit wurde sie verwendet, um zu sehen, wann ein stabiler Non-REM Schlaf vorlag und um in dieser Zeit auditorische Stimulationen auszulösen. Das EEG lässt Rückschlüsse auf neuronale Prozesse zu und erlaubt damit ein besseres Verständnis von Epilepsien.

1.1.4 Schlaf im Kindesalter

Da sich die Struktur des Schlafs mit dem Alter verändert, erfordert Schlaf im Kindesalter eine gesonderte Betrachtung.

Die Schlafdauer nimmt im Verlauf des Lebens kontinuierlich ab (El Shakankiry 2011). Die gesamte Schlafdauer beträgt beim Neugeborenen ca. 16 Stunden (davon ca. 50 % REM-Schlaf) und reduziert sich auf 8 Stunden (mit circa 20 % REM-Schlaf) im Erwachsenenalter. Der Anteil des Tiefschlafs nimmt ebenfalls ab: Bei Kindern liegt dieser bei 30-40 %, bei Erwachsenen oft unter 10 % des Schlafs (Staudt 2014, S. 79).

In dieser Studie sind die Kinder zwischen sechs und zwölf Jahre alt. Für sie liegt die empfohlene Schlafdauer bei neun bis zwölf Stunden pro Tag (Paruthi et al. 2016).

Schlafstörungen im Kindesalter sind häufig. 37 % der Eltern in einer Studie mit vier bis 10 Jahre alten Kindern berichten, dass ihre Kinder Schlafprobleme haben (Owens et al. 2000). Schlafprobleme haben erhebliche negative Auswirkungen auf die Entwicklung von Kindern. Insbesondere treten Verhaltensauffälligkeiten, Aufmerksamkeitsstörungen, soziale und kognitive Probleme auf. Außerdem kann es zu vermehrten Unfällen und auch zu verschiedenen Erkrankungen kommen, z. B. metabolischen, kardiovaskulären und Autoimmunerkrankungen (El Shakankiry 2011; Fallone et al. 2002; Van Cauter & Knutson 2008). Bei Kindern mit Epilepsien sind Schlafstörungen besonders häufig und epileptische Anfälle können die Schlafarchitektur erheblich stören. Die Schlafstörungen können sowohl durch Medikamente als auch durch die Epilepsie selbst bedingt sein, außerdem erhöht Schlaflosigkeit die Anfallswahrscheinlichkeit (Al-Biltagi 2014). Nächtliche Anfälle sind besonders häufig bei Kindern mit Rolando-Epilepsie (El

Shakankiry 2011; Shoukry et al. 2003). Epileptische Wellen im Schlaf stören das Lernen und die kognitive Entwicklung der Kinder (El Shakankiry 2010; El Shakankiry 2011).

Für EEG-Ableitungen gelten für Kinder die gleichen Grundsätze wie für Erwachsene. Es sind die der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, die durch die Mindestanforderungen für Kinder ergänzt wurden (Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2006a; Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2006b).

In der Praxis gibt es jedoch einige Unterschiede, die bei der Aufnahme eines EEGs bei Kindern zu beachten sind. Kinder sind oft körperlich unruhig, daher müssen die Elektroden besonders sorgfältig platziert und fixiert werden. Die Elektroden werden in der Regel wie bei Erwachsenen nach dem 10-20 System gesetzt. Um eine artefaktarme Ableitung zu erhalten, sollten die Besonderheiten (körperlich und psychologisch) der jeweiligen Altersgruppe und der assoziierten Krankheitsbilder beachtet werden (Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2006b).

Die Ableitung eines EEGs bei Kindern setzt besonderes Wissen und Einfühlungsvermögen voraus. Neben dem technischen Anbringen der Elektroden erfordert das Vorgehen eine intensive Beschäftigung mit dem Kind; dafür werden meist zwei Personen benötigt (Staudt 2014, S. 17).

Zusammenfassend gesagt, ist Schlaf sehr wichtig für die kindliche Entwicklung und Gesundheit. Schlafstörungen, wie sie auch bei der Rolando-Epilepsie vorkommen können, haben negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung der Kinder.

1.2 Epilepsie

Nachdem im vorherigen Abschnitt schon ein Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Epilepsien aufgezeigt wurde, wird im Folgenden Epilepsie definiert und genauer beschrieben.

Epilepsie ist ein Überbegriff für Erkrankungen unterschiedlichen Schweregrades und Genese, bei denen eine Prädisposition dazu besteht, dass die normalen Gehirnfunktionen

durch Übererregung von Neuronen im Kortex in Form eines epileptischen Anfalles unterbrochen werden (Fisher et al. 2005).

Nach einem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) von 2014 kann die Diagnose Epilepsie für eine Krankheit des Gehirns gestellt werden, wenn zwei oder mehr unprovokierte oder reaktive Anfälle auftreten, zwischen denen mehr als ein Tag liegt oder wenn das Wiederholungsrisiko nach einem Anfall bei mehr als 60 % liegt und ähnlich dem von zwei Anfällen ist und außerdem, wenn ein Epilepsiesyndrom diagnostiziert wurde.

Wenn das entsprechende Alter überschritten ist, sind damit auch altersgebundene Epilepsiesyndrome überstanden. Außerdem gilt eine Epilepsie als überstanden, wenn zehn Jahre lang kein Anfall aufgetreten ist, davon fünf Jahre lang ohne antiepileptische Medikation (Fisher et al. 2014).

Ein epileptischer Anfall ist definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen aufgrund abnormal exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn“ (Fisher et al. 2017; Fisher et al. 2005). Die Symptome sind unwillkürlich und können von autonomem, psychischem, motorischem oder sensorischem Charakter sein, außerdem können Bewusstseinsveränderungen auftreten. Die Symptome können von einer beobachtenden Person oder von den Betroffenen selbst beschrieben werden (Fisher et al. 2005; Panzer et al. 2015, S. 19).

Es werden nach ILAE verschiedene Anfallsformen unterschieden:

Ein fokaler Anfall breitet sich in einem Netzwerk verschieden weit aus, bleibt jedoch auf eine Gehirnhälfte begrenzt. Er kann von einem oder mehreren Punkten ausgehen (unifokal oder multifokal). Ein fokaler Anfall kann bewusst oder unbewusst erlebt werden. Außerdem kann ein Anfall fokal beginnen und sekundär generalisieren. Das wird „fokal zu bilateral tonisch-klonisch“ genannt (Fisher et al. 2018; Scheffer et al. 2018).

Ein generalisierter Anfall breitet sich, von einem Punkt ausgehend, schnell netzwerkartig über beide Hemisphären aus. Es können auch subkortikale Strukturen eingebunden sein, und dabei muss nicht der ganze Kortex beteiligt sein (Berg et al. 2010).

Ein akut symptomatischer Anfall, auch reaktiver oder situationsbezogener Anfall, ist ein Anfall, der sich in direktem zeitlichem Bezug (binnen einer Woche) zu einer akuten ZNS-

Schädigung zeigt. Ein symptomatischer Anfall geht ursächlich auf eine strukturelle, toxische, infektiöse oder metabolische Störung des zentralen Nervensystems (ZNS) zurück (Beghi et al. 2010).

Ein unprovoked Anfall ist ein isolierter Anfall ohne potentiell verantwortliche Schädigung des ZNS oder er tritt nach dem Zeitraum auf, in dem akut symptomatische Anfälle nach einer ZNS Schädigung auftreten (Beghi et al. 2010).

Ein Status epilepticus ist ein Anfall, der länger als 30 Minuten dauert oder eine Abfolge von zwei oder mehr Anfällen ohne Erlangung des Bewusstseins dazwischen, die insgesamt ebenfalls mehr als 30 Minuten insgesamt dauert. Nach 30 Minuten kann es zu irreparablen Nervenschädigungen kommen. Ein beginnender Status epilepticus ist ein Anfall, der länger als fünf bis 15 Minuten, je nach Art der epileptischen Anfälle, dauert. Diese Einteilung hat therapeutische Konsequenzen (Trinka et al. 2015).

Fieberkrämpfe sind die häufigsten Krampfanfälle bei Kindern im Alter zwischen 6 und 60 Lebensmonaten. Sie treten bei Körpertemperaturen über 38,3 °C auf und entstehen nicht durch eine Infektion des ZNS. Sie verursachen normalerweise keine bleibenden kognitiven Schädigungen. Es müssen nur komplexe Fieberkrämpfe behandelt werden, die länger als 10 Minuten dauern (Wilmschurst et al. 2015).

Zusammenfassend gesagt sind Epilepsien abnormale synchrone oder ausgeprägte neuronale Aktivität im Gehirn, die sich symptomatisch in verschiedenen Anfallsformen äußern können. Im nächsten Abschnitt wird spezifisch auf die Rolando-Epilepsie eingegangen, bei der sich typischerweise fokale Anfälle zeigen.

1.3 Rolando-Epilepsie

Die Rolando-Epilepsie, auch selbstlimitierende Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (SLECTS) genannt, wurde höchstwahrscheinlich nach dem Italiener Luigi Rolando (1773-1831), einem Anatom und Physiologen, benannt. Da die Gehirnregion, die die für die Rolando-Epilepsie typischen Symptome auslöst, zuvor nach ihm benannt wurde. Jedoch wurden die für Rolando-Epilepsie charakteristischen Anfälle als erstes von dem Arzt Martinus Rulandus 1597 aufgeschrieben (Panzer et al. 2015, S. 213). Die erste

wissenschaftliche Studie wurde 1958 durch Nyrac und Beaussart durchgeführt (Nayrac & Beaussart 1958; Wirrell 1998).

Die Rolando-Epilepsie ist eine idiopathische fokale Epilepsie (Gross-Selbeck et al. 2004).

In der ILAE-Klassifikation von 2017 wurde der Begriff „benigne“ durch selbstlimitiert ersetzt. Davor hieß SLECTS: „Benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes“ (BECTS) (Scheffer et al. 2017).

1.3.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes

Die Rolando-Epilepsie ist mit 8-23 % die häufigste Epilepsie im Kindesalter (Gkampeta & Pavlou 2012; Wirrell 1998). Sie tritt bei 15-25 % der Kinder mit Epilepsie auf und beginnt charakterischerweise im Alter zwischen vier und zehn Jahren und verschwindet in der Pubertät (Shields & Snead 2009). Dabei sind 90 % der zwölfjährigen Kinder und beinahe 100 % der 18-jährigen geheilt. Jungen sind mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen (Spohr 2008; Wirrell 1998).

Es treten charakteristischerweise fokale periorale sensomotorische Anfälle aus dem Schlaf auf, die teilweise in einen sekundär generalisierten Anfall übergehen. Typischerweise treten motorische, sensorische und autonome Symptome im fazialen, oralen und pharyngalen Bereich auf, zum Teil mit Einbeziehung einer Extremität (Spohr 2008).

Meist treten die Anfälle nachts kurz nach dem Einschlafen oder kurz vor dem Erwachen auf. 60-70 % der Kinder haben ausschließlich nächtliche Anfälle, 20-30 % nur tagsüber und 15 % sowohl nachts als auch tagsüber (Spohr 2008; Wirrell 1998).

Auch wenn zwei Drittel der Kinder nur wenige Anfälle haben, (nur ein Anfall bei 13-21 % und bis zu 5 Anfällen bei 50 % der Kinder), bekommen doch 17 % der Kinder 6-15 Anfälle. 21 % haben häufigere Anfälle. Oft kommt es dann zur Clusterneigung mit häufigen Anfällen in einem kurzen Zeitraum und dann längeren anfallsfreien Zeiten. 44 % bekommen mindestens einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall. Außerdem bekommen 6-17 % der Kinder nach den Anfällen Todd'sche Paresen, also

vorübergehende Lähmungen (Bouma et al. 1997; Panzer et al. 2015, S. 213; Wirrell 1998; Wirrell et al. 1995).

Die Anfallsdauer ist besonders bei fokalen Anfällen in der Regel kurz mit Sekunden bis wenigen Minuten. Die nächtlichen Anfälle können insbesondere, wenn sie ohne Bewusstsein auftreten, bis zu einer halben Stunde dauern. Eine fokale, hemi- oder generalisiert-convulsive Statusneigung zeigt sich bei 5-10 % der Kinder (Panzer et al. 2015, S. 213; Spohr 2008; Wirrell et al. 1995).

Die Anfälle sind bei über 50 % fokal mit Bewusstseinsverlust. 30 % der Anfälle sind somatosensorisch fokal mit einseitigen Parästhesien im Gesichtsbereich und im Mundraum. 50 % sind tonische, klonische oder tonisch-klonische Anfälle, die einseitig auf die Gesichtsmuskulatur begrenzt sind. Bei 30-40 % zeigt sich eine Sprechstörung durch Beteiligung der Kehlkopfmuskulatur im Sinne einer Dysarthrie oder Anarthrie sowie einer Dysphagie mit verstärktem Speichelfluss.

Nachts kommt es vor allem zu drei Typen von Anfällen:

1. Die Kinder werden durch den Anfall geweckt; es sind kurze, eine Gesichtshälfte betreffende Anfälle mit Speichelfluss und Sprechhemmung bei erhaltenem Bewusstsein
2. Eine Gesichtshälfte betreffende Anfälle mit gurgelnden Atemgeräuschen und Bewusstseinsverlust, die häufig mit Erbrechen einhergehen
3. Anfälle, die eine Gesichtshälfte betreffen, können sich auf den gleichseitigen Arm ausbreiten, sowie selten auch auf das gleichseitige Bein, was sich Hemi-Grand-Mal Anfall nennt. Oder es kann zu einem Grand-Mal Anfall, einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall kommen

Generalisierte oder Hemi-Grand-Mal Anfälle kommen eher bei jüngeren Kindern vor, während bei den älteren häufiger hemifaziale und einfach fokale Anfälle vorkommen (Panayiotopoulos et al. 2008; Panzer et al. 2015, S. 213-214).

Bei Kindern mit Epilepsie treten vermehrt Schlafstörungen auf, welche dann die epileptische Aktivität verstärken können. Da Schlafprobleme einen negativen Einfluss sowohl auf die Epilepsie als auch auf die Kognition haben, sind

Schlafhygienemaßnahmen bei den Kindern besonders wichtig (Al-Biltagi 2014; El Shakankiry 2011).

Kinder mit einem frühen Manifestationsalter haben häufiger beeinträchtigende Anfälle und häufiger Entwicklungsstörungen (Gross-Selbeck et al. 2004)

Die Symptome bei Anfällen können pathophysiologisch durch epileptische Entladungen aus der Zentralregion erklärt werden. Deswegen kann es bei einem Koordinationsverlust der Kehlkopfmuskulatur zu einem Sprechverlust bei vorhandenem Bewusstsein und Sprachverständnis kommen. Die vermehrte Speichelbildung wird durch Anfallsbeteiligung des oberen Bandes der Sylvischen Fissur ausgelöst. Es wird davon ausgegangen, dass die untere Rolandische Region eine reifungsabhängige Instabilität aufweist (Panzer et al. 2015, S. 215).

Für die Rolando-Epilepsie wird eine multifaktorielle Genese angenommen, wobei Umwelteinflüsse, epigenetische und genetische Faktoren sehr wichtig sind (Gkampeta & Pavlou 2012). In Familien, in denen die Rolando-Epilepsie auftritt, findet sich ein Zusammenhang der epileptischen Potenziale mit Chromosom 15q14 (Neubauer et al. 1998). Einige Kinder mit Rolando-Epilepsie haben eine Mutation im GRIN2A-Gen (Lemke et al. 2013). Außerdem wurden bei Familien mit Rolando-Epilepsie auf Chromosom 11p13 verschiedene Varianten des ELP4 (Elongator Protein Complex 4)-Gens gefunden, welches eine Assoziation mit centrotemporalen Sharp-Waves und verbaler Entwicklungsverzögerung zeigt (Pal et al. 2010). In der Nähe des ELP4-Gens liegt das BDNF (Brain derived neurotrophic factor)-Gen welches bei Mutationen neben anderen neurologischen Erkrankungen mit Epilepsien in Verbindung steht. Es gibt also viele Faktoren, unter anderem genetische, die zu einer verminderten Krampfschwelle bei Kindern mit Rolando-Epilepsie führen können.

Zusammenfassend ist die Rolando-Epilepsie die häufigste Epilepsie im Kindesalter und zeigt sich mit meist fokalen perioralen sensomotorischen Anfällen.

1.3.2 Veränderungen im EEG

Zur Diagnostik der Rolando-Epilepsie wird standardmäßig ein EEG als Wach-Schlaf-Ableitung im anfallsfreien Intervall durchgeführt. Typisch ist dabei altersentsprechende

Grundaktivität und charakteristische Sharp-Waves oder Sharp-Slow-Waves mit hohen Amplituden im zentrotemporalen Bereich mit eventueller Generalisation. Diese können über dem Kortex abgeleitet werden (Panzer et al. 2015, S. 214-216; Spohr 2008). Die Interictal Epileptic Discharges (IEDs), also die epileptischen Spikes zwischen den Anfällen, treten eindeutig häufiger während des Non-REM-Schlafs auf und weniger im REM-Schlaf und bei Wachheit (Kellaway 2000; Nobili et al. 1999) Bei 30 % der betroffenen Kinder kommen die epileptischen Potenziale sogar nur im Schlaf vor. Die epileptischen Potenziale verschwinden immer in der Pubertät, oft aber erst ein bis zwei Jahre nach dem letzten epileptischen Anfall (Spohr 2008).

Die scheinbar rhythmisch auftretenden oft hochamplitudigen Sharp-Waves werden auch als „Rolandic Sharp Waves“ bezeichnet. Sie sind durchschnittlich 73 ms lang und haben eine durchschnittlich 160 μ V hohe Amplitude. Sie bestehen aus fünf Anteilen: positiv-Peak, steiler negativer Ausschlag als Hauptkomponente und drei weitere mögliche Wellen am Ende mit einer langsamen positiven Welle, die oft überlagert wird (siehe Abbildung 4) (Kellaway 2000; Staudt 2014, S. 163).

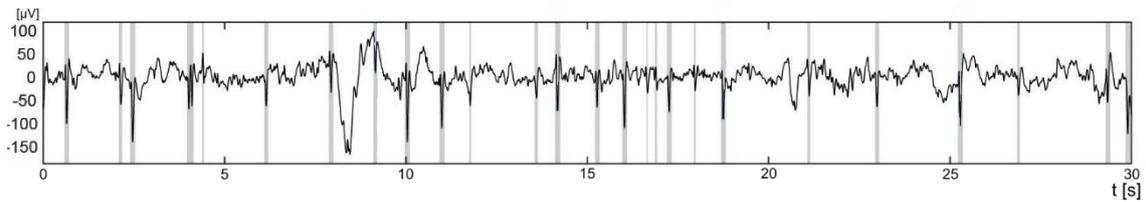


Abbildung 4: Exemplarischer 30 s-Abschnitt einer betroffenen Versuchsperson

30 s Abschnitt des EEGs einer Versuchsperson mit 26 grau markierten Spikes. Eigene Darstellung, Anlehnung an Grafik von Jens Klinzing

Der Fokus ist zwar typischerweise centrotemporal gelegen, kann jedoch auch temporal, parietal oder bei jungen Kindern auch okzipital auftreten. Es kann mehr als einen Fokus auf beiden Gehirnhälften geben (Staudt 2014, S. 163).

Die IEDs bei Rolando-Epilepsie lösen u. a. Schlafspindeln aus. Außerdem sind die Spindeln bei Rolando-Epilepsie langsamer als bei Gesunden. SOs und Schlafspindeln werden in Netzwerken zwischen Thalamus und Cortex generiert. Wenn diese Verbindungen gestört sind, können IEDs auftreten (Beenhakker & Huguenard 2009; Fernandez & Lüthi 2020; Lüthi 2014). Dabei reagieren die IEDs sensitiver auf die Spindelsynchronisationswellen der Sigmaaktivität (12-16 Hz), als auf SOs (Nobili et al. 1999). Dieses Phänomen tritt altersabhängig bei verschiedenen Epilepsien im Kindesalter auf (Beelke et al. 2000). In einer neuen Studie wurde ein Spindeldefizit festgestellt, welches mit der Häufigkeit der IEDs korreliert, da die Spindeln und IEDs um die gleichen thalamokortikalen Netzwerke konkurrieren. Dieses Spindeldefizit tritt während der aktiven Phase der Erkrankung auf. Eine Dysfunktion in den thalamokortikalen Netzwerken, die zum Spindeldefizit, zur Auslösung von IEDs und zu epileptischen Anfällen führt, liegt dem zugrunde (Kramer et al. 2021).

Zusammenfassend zeigt sich typischerweise im EEG eine normale Grundaktivität mit centrotemporalen Sharp-Waves, die vermehrt im Schlaf auftreten.

1.3.3 Auswirkungen auf die Entwicklung

Bei Kindern mit Rolando-Epilepsie kommen, im Vergleich zu gesunden Kindern, verschiedene Beeinträchtigungen in allen Bereichen kognitiver Funktionen,

Verhaltensauffälligkeiten und weitere neuropsychologische Auffälligkeiten vor (Wickens et al. 2017), auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

28-53 % der Kinder mit Rolando-Epilepsie zeigen Beeinträchtigungen oder Auffälligkeiten im Verhalten, wobei eine normale Intelligenz ein Diagnosekriterium für die Rolando-Epilepsie ist. Die Auffälligkeiten zeigen sich insbesondere in dem Zeitabschnitt, in dem die Epilepsie aktiv ist. Dabei kommen Aufmerksamkeits- und Sprachentwicklungsbeeinträchtigungen, Leseschwierigkeiten und Lernschwierigkeiten vor. Es besteht wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen diesen Teilleistungsstörungen und der Dichte der Spikes im Schlaf-EEG, jedoch keiner mit der Häufigkeit der Anfälle (Buchhalter 2012; Panzer et al. 2015, S. 215; Van Bogaert et al. 2012). In einer neuen Studie wurde jedoch gezeigt, dass die Teilleistungsstörungen im Zusammenhang mit einem Spindeldefizit und nicht mit den IEDs stehen. Spindeln sind essentiell für die Konsolidierung von Erinnerungen, und die Dysfunktion in thalamokortikalen Netzwerken, die zum Spindeldefizit führt, liegt den Teilleistungsstörungen zugrunde (Kramer et al. 2021). Tendenziell haben Kinder mit einem frühen Erkrankungsbeginn einen schwereren Verlauf (Gross-Selbeck et al. 2004).

Neuropsychologische Tests ergeben bei Kindern mit Rolando-Epilepsie oft nur teilweise und vorübergehende Aufmerksamkeits-, visuelle Wahrnehmungs-, Koordinations-, Sprachentwicklungs- und Verhaltensstörungen. Diese treten häufig in Kombination auf (Panzer et al. 2015, S. 215-216).

Eine hohe Spike-Dichte im EEG ist auch assoziiert mit Störungen des Sozialverhaltens, Depressivität und Aggressivität sowie Ängstlichkeit und exekutiven Dysfunktionen (Sarco et al. 2011). Dabei korreliert die Lokalisation der IEDs mit der Art der Teilleistungsstörungen. So haben z. B. Kinder mit einem linksseitigen centrotemporalen Fokus eher Sprachdefizite (Wolff et al. 2005).

Das Aufmerksamkeits-Defizits-/ Hyperaktivitäts-Syndrom kommt häufiger bei Kindern mit Rolando-Epilepsie vor. Auch andere psychiatrische Erkrankungen, wie Verhaltensstörungen, affektische Störungen oder Schizophrenie treten häufiger auf. Dabei hatten 64,5 % bzw. 81 % der Kinder mindestens eine psychiatrische Diagnose (Ayaz et al. 2013; Kim et al. 2014; Taner et al. 2007; Wickens et al. 2017).

Der Intelligenz-Quotient bei Kindern mit Rolando-Epilepsie ist während der aktiven Phase der Epilepsie niedriger als bei gesunden Kontrollkindern, jedoch zeigen sich nach Remission keine Unterschiede mehr, und auch ein Großteil der neuropsychologischen Störungen verbessert sich eindeutig (Baglietto et al. 2001; Panzer et al. 2015, S. 216; Taner et al. 2007).

Durch diese Schwierigkeiten kommt es, im Vergleich zu gesunden Kindern, zu vermehrten Lernschwierigkeiten, was zu einem geringen Bildungsstand führen kann (Vinayan et al. 2005).

Die Kinder mit Rolando-Epilepsie zeigen also eine weitgehend normale Entwicklung, jedoch mit Teilleistungsstörungen u. a. bei der Aufmerksamkeit und Sprachentwicklung, sowie psychiatrische Störungen, die im Zusammenhang mit der epileptischen Aktivität während der aktiven Phase der Erkrankung stehen.

1.3.4 Bisherige Therapien

Da die Rolando-Epilepsie selbstlimitierend ist, muss abgewogen werden, ob eine medikamentöse Therapie notwendig ist. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist wichtig für eine individuelle Therapieentscheidung, wobei die Art, Stärke, Häufigkeit, Tageszeit und Bewertung der Anfälle mit einbezogen werden. Bei mindestens zwei Anfällen in einem halben Jahr ist eine Therapie im Allgemeinen empfehlenswert (Spohr 2008). Wenn die Anfälle selten sind und als nicht einschränkend beurteilt werden, kann auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden (Oguni 2011; Panzer et al. 2015, S. 217). Unter der medikamentösen Behandlung treten in der Regel keine weiteren Anfälle auf (Spohr 2008). Es wird normalerweise in Bezug auf die Anfallshäufigkeit und nicht nach Spikeaktivität medikamentös behandelt. Die medikamentöse Behandlung der IEDs und der damit einhergehenden kognitiven Defizite wird kontrovers diskutiert, weil durch diese Behandlung kein eindeutiger Benefit gezeigt werden konnte (Neumann et al. 2016; Shields & Snead 2009; Van Bogaert et al. 2012). Bei einer Therapieentscheidung sollte bedacht werden, dass die Medikamente nebenwirkungsreich sein können und dass auch die Nebenwirkungen zu einer Einschränkung der Kognition führen können. Dies könnte positive Auswirkungen der medikamentösen IED-Unterdrückung auf die kognitiven

Fähigkeiten der Patienten verschleiern. Es sollte für jedes einzelne Kind entschieden werden, ob der Nutzen des Medikamentes größer ist als der potenzielle Schaden. Wenn eine deutliche Abnahme der Kognition auftritt, kann erwogen werden, ob eine medikamentöse Therapie in diesem Einzelfall angewandt werden sollte, auch wenn keine einschränkenden Anfälle auftreten. Dieser Fall ist bei Rolando-Epilepsie sehr selten. Er kommt eher bei anderen epileptischen Erkrankungen vor, z. B. beim Electrical Status Epilepticus during slow Sleep (ESES)-Syndrom (Baglietto et al. 2001; Sánchez Fernández et al. 2015). Wenn das Krankheitsbild des jeweiligen Kindes es zulässt, wird momentan von einer medikamentösen Therapie abgeraten (Buchhalter 2012; Shields & Snead 2009). Durch eine nicht-verletzende und damit potenziell nebenwirkungsfreie Therapiemöglichkeit könnte sich die Empfehlung zur Therapie in Bezug auf die kognitiven Einschränkungen ändern.

Sultiam gilt als Mittel der ersten Wahl in Deutschland. Es ist effektiv und wird meistens gut von den Kindern mit Rolando-Epilepsie vertragen (Engler et al. 2003; Panzer et al. 2015, S. 217; Spohr 2008; Swiderska et al. 2011). Es zeigte sich eine Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus mit einer signifikanten Reduktion der IEDs und der epileptischen Anfälle (Ben-Zeev et al. 2004; Rating et al. 2000). Die Erhaltungsdosis liegt bei 5-10 mg/kg/d. Als sehr häufige Nebenwirkung (ca. 10 %) treten Magenbeschwerden auf. Häufig (1-10 %) kommt es zu Gewichtsverlust, Parästhesien, Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelbildern, Herz- und Atembeschwerden sowie zu Schluckauf. Gelegentliche Nebenwirkungen (0,1-1 %) sind Halluzinationen, Muskelschwäche, Gelenkbeschwerden, Angst, Antriebsschwäche, Status epilepticus und Anfallshäufung (Rote Liste 2019). Die Wirkung auf die Kognition wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Wirrell et al. 2007 wurde zwar eine signifikante Reduktion der IEDs im EEG und eine Anfallsfreiheit während des Verlaufs der Studie erreicht, jedoch kam es bei allen sechs Versuchspersonen zu einer Verschlechterung der Lesefähigkeit und teilweise der Gedächtnisfunktion, der Aufmerksamkeit und der mathematischen Fähigkeiten. Diese Studie wird in einer Korrespondenz von Deonna et al. 2010 infrage gestellt aufgrund der wenigen Versuchspersonen und verschiedenen Störfaktoren im Studiendesign. In einer Studie von Tacke et al. 2018 konnten sowohl bei Levetiracetam als auch bei Sultiam keine negativen neuropsychologischen Folgen festgestellt werden. Es wurde von Operto et al.

2019 sogar eine leichte Verbesserung der Kognition unter der Behandlung mit Levetiracetam gezeigt.

Weltweit werden verschiedene Medikamente als Mittel der Wahl bezeichnet. In Japan, Österreich und Israel gilt auch Sultiam als das Mittel der Wahl. Außerdem gibt es Empfehlungen zu Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin, Oxcarbazepin und Valproat (Dryżałowski et al. 2018; Panzer et al. 2015, S. S. 217; Wheless et al. 2005). Diese Empfehlungen sind teilweise alt und widersprüchlich. Einen Leitfaden für die Therapie gibt es meines Wissens nicht.

Antiepileptische Medikamente sollten möglichst nur für kurze Zeit verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Medikation innerhalb von zwei Jahren nach Ansetzen zu beenden. Dabei sollte nicht gewartet werden, bis sich das EEG normalisiert hat (Oguni 2011; Shinnar et al. 1994). Durch die medikamentöse Therapie verkürzt sich die Zeit, in der IEDs abgeleitet werden können, nicht (Kim et al. 2018). Außerdem wurde in einer retrospektiven Studie mit 130 betroffenen Kindern von Xie et al. 2018 gezeigt, dass die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie abhängig vom zeitlichen Verlauf der Erkrankung ist. Dabei bewirkte die medikamentöse Therapie nur im ersten Jahr nach Diagnose eine statistisch relevante Reduktion der Anfälle. Ab dem zweiten Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den medikamentös behandelten und den nicht-medikamentös behandelnden Kindern. Bei mehr als der Hälfte der Kinder traten, trotz als wirksam eingeschätzter medikamentöser Therapie, weitere Anfälle auf. Ein IED-freies EEG im vierten Jahr nach Diagnosestellung könnte auf eine Remission der Erkrankung hinweisen. Klare Parameter zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs fehlen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer medikamentösen Therapie immer noch kontrovers diskutiert wird (Hughes 2010). Um eine klare Aussage zum Nutzen der medikamentösen Therapie machen zu können, sollten weitere randomisiert-kontrollierte Studien mit vielen betroffenen Kindern durchgeführt werden (Miranda & Ahmad 2017; Xie et al. 2018).

Weil die Therapie nebenwirkungsreich ist und kognitive Einschränkungen durch antiepileptische Medikamente sogar verstärkt werden können, wird im Rahmen in der

vorliegenden Arbeit ein leicht durchführbarer und nebenwirkungsarmer Therapieansatz gesucht.

1.4 Auditorische Veränderung von neuronalen Rhythmen

In dieser Arbeit wurden auditorische Stimuli verwendet, um zu sehen, ob diese einen Einfluss auf die epileptischen Potenziale bei Kindern mit Rolando-Epilepsie haben. Deswegen wird im Folgenden auf auditorische Veränderungen von neuronalen Rhythmen genauer eingegangen.

Sensorisch evozierte Potenziale im EEG werden durch Sinnesaktivierungen ausgelöst. Sie treten unabhängig von den EEG-Rhythmen auf und haben, im Vergleich zu dem im Hintergrund laufenden EEG-Rhythmus, eine recht kleine Amplitude um die 10 μV , sodass sie zur Darstellung eine reizbezogene Mittelung nach Wiederholungen des Stimulus benötigen (Pape 2019, S. 930).

Durch akustische Stimulation entstehen Potenziale, die nach ihrem zeitlichen Auftreten in früh, mittel und spät aufgeteilt werden. Da die mittleren und späten Potenziale für Störungen anfälliger sind, werden für Untersuchungen vor allem die frühen Potenziale verwendet (Milnik 2009, S. 215).

Bei Kindern besteht ab einem Alter von zweieinhalb bis dreieinhalb Jahren in den Latenzen und der Amplitude der auditorischen Potenziale kein Unterschied zu Erwachsenen mehr (Milnik 2009, S. 223).

Rhythmische auditorische Stimulation bei gesunden Erwachsenen mit einem 50 ms 1/f Rauschen (sogenanntes rosa Rauschen oder pink-noise) und einer zeitlichen Präsentation gemäß einer Frequenz von 0,8 Hz kann endogene Slow Oscillations (SOs) verstärken. Dabei kommt es zu einer Phasenkoppelung an den akustischen Reiz. Im Up-State der ausgelösten SOs tritt eine Schlafspindel auf. Die SOs und Schlafspindeln sind wichtig für die Konsolidation von Erinnerungen. Die Verstärkung der SOs ist abhängig vom Schlafstadium und wirkt nur im stabilen Non-REM Schlaf, während die Einschlaf latenz sogar verlängert wird (Ngo et al. 2013a).

In einer weiteren Studie wurde eine „closed-loop“ Stimulation durchgeführt, also wurden die SOs von einem Programm erkannt und die auditorische Stimulation (50 ms rosa Rauschen) in einem berechneten voraussichtlichen Abstand zur nächsten SO und dann in einem Abstand von 1,075 s, synchron zum endogenen Rhythmus des Gehirnes, abgegeben. Dadurch kam es zu einer Verstärkung der Amplitude der SOs und zur Verlängerung der Folge von SOs (Ngo et al. 2013b). Der beste Zeitpunkt für die Stimulation zur Verstärkung von SOs und Schlafspindeln ist am Höhepunkt der SOs (Navarrete et al. 2020). Zusätzlich wurde die Merkfähigkeit der Versuchspersonen getestet, die in der Stimulationsnacht signifikant besser war als in der Kontrollnacht. In der Studie wurde auch nicht im Einklang mit dem endogenen Rhythmus der SOs stimuliert, sondern in einem auf die Hälfte reduzierten Abstand. Die erste Stimulation wurde dabei in den Down-State der SOs platziert. Durch diese Art der Stimulation wurde der endogene Rhythmus der SOs unterbrochen. Sobald die akustische Stimulation gestoppt wurde, kam es schnell wieder zu einem normalen Rhythmus des Gehirns. Dabei war die Merkfähigkeit nicht besser als in der Kontrollnacht ohne Stimulation. (Ngo et al. 2013b).

Zusammenfassend betrachtet beeinflusst auditorische Stimulation die EEG-Wellen. Diese werden verstärkt bei synchroner Abgabe, was zu einer verbesserten Gedächtnisfunktion führt. Sie werden unterbrochen, wenn sie asynchron abgegeben werden, was die Gedächtnisfunktion nicht verbessert. Auf diese Unterbrechung wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

1.5 Hypothese und Fragestellung

Wie in den vorherigen Kapiteln dargestellt, haben Kinder mit Rolando-Epilepsie teilweise beeinträchtigende Anfälle, verschiedene Teilleistungsstörungen, insbesondere im sprachlichen Bereich, häufiger Schlafstörungen und soziale Auffälligkeiten. Die Anfälle können zwar meist gut pharmakologisch therapiert werden, jedoch sind die antiepileptischen Medikamente nebenwirkungsreich. Sie werden nicht für die Behandlung von Teilleistungsstörungen eingesetzt, da die Kinder nicht sicher davon profitieren. All dies sind Gründe, eine nebenwirkungsarme Therapie zu suchen.

Wie im vorherigen Kapitel dargestellt, können SOs durch Töne kontrolliert werden, da sie SOs verstärken oder hemmen (Ngo et al. 2013b). Diese Studie untersucht, ob durch Töne auch IEDs vermindert werden können.

Eine ähnliche Verminderung von pathologischen Gehirnrhythmen durch externe Stimulation erfolgte im Tierexperiment mit Ratten. Dabei wurde die Reduktion epileptischer Wellen jedoch nicht durch akustische Stimulation erreicht, sondern mit closed-loop transkranieller elektrischer Stimulation (TES). Dafür wurden Elektroden zum Messen und Stimulieren operativ implantiert. Die Spike-Komponente der Spike-Waves wurde erkannt und in Bezug auf diese 50 ms danach stimuliert. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Ratten mit generalisierten epileptischen Anfällen die Dauer der Spike-Wave Episoden eindeutig um über 60 % verringerte. Als Mechanismus wird angenommen, dass die thalamokortikale Rückkopplung gestört wird. Durch die Stimulation in der Wave-Phase des Spike-Wave-Potenzials werden Zellen erregt, die sonst in dieser Phase nicht erregt werden. Diese befinden sich dann in einer Refraktärzeit, sodass der nächste Spike nicht ausgelöst werden kann (Berenyi et al. 2012).

Die Studie untersucht die Auswirkungen von auditorischer Stimulation im Schlaf bei Kindern mit Rolando-Epilepsie. Wir vermuteten, dass auditorische Stimulation (mit einem $50 \text{ ms} \frac{1}{f}$ Rauschton) bei Kindern mit Rolando-Epilepsie zu einer Hemmung der pathologischen Rhythmen und so zu einer Verringerung ihrer epileptischen Spikes führen kann. Dabei sollte durch die verschiedenen Konditionen in Bezug auf den epileptischen Spike der beste Zeitpunkt für eine Reduktion der IEDs gefunden werden (siehe Abbildung 7).

Ein anderes mögliches Ergebnis wäre, dass durch die auditorische Stimulation unabhängig von den Stimulationskonditionen (siehe: 2.4.1 Stimulation) in Vergleich zu keiner Stimulation (Sham), keine Veränderungen der Spikehäufigkeit aufträten. Das könnte dafürsprechen, dass die thalamokortikale Bahn für eine gewisse Refraktärzeit nach dem epileptischen Spike ausgelastet ist. Dann sollte es auch nicht möglich sein, auditorisch evozierte Potenziale aufzuzeichnen. Dieses Ergebnis würde auf eine gestörte neuronale Kommunikation zwischen Thalamus und Kortex hinweisen, was eine Ursache für kognitive Defizite bei Rolando-Epilepsie sein könnte.

Es ist das Ziel der Studie, für Kinder mit Rolando-Epilepsie eine einfache Therapie sowohl der Epilepsie als auch der kognitiven Störungen ohne bedeutsame Nebenwirkungen zu finden.

Im Laufe der Studie ergaben sich Herausforderungen bei der Rekrutierung. Dafür wurde ein neues Konzept der Rekrutierung von betroffenen Kindern erstellt, welches im Ergebnisteil näher erläutert wird.

2 Methoden

2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 14 Kinder im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren ($9,97 \pm 1,52$ Jahre, Durchschnitt (\bar{x} \pm Standardabweichung (STD)); Spannweite von 6,60 – 11,76 Jahre) teil, davon hatten sieben Kinder eine diagnostizierte Rolando-Epilepsie und sieben gesunde Kinder dienten zur Kontrolle. Das Alter in der Betroffenenengruppe lag zwischen sieben und elf Jahren ($9,85 \pm 1,65$ Jahre, \bar{x} \pm STD) und in der nach ähnlichem Alter rekrutierten Kontrollgruppe zwischen sechs und elf Jahren ($10,08 \pm 1,50$ Jahre). Es gab keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den Gruppen $p=0,798$. In der Betroffenenengruppe waren vier Mädchen und drei Jungen und in der Kontrollgruppe drei Mädchen und vier Jungen. Von den Kindern in der Betroffenenengruppe nahmen vier Medikamente ein, davon zwei Kinder Sultiam (2 x 50 mg), ein Kind Levetiracetam (2 x 500 mg) und ein Kind Oxcarbazepin 2 x 450 mg). Die Kinder, die Medikamente nahmen, nahmen diese wie gewohnt ein (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Versuchspersonendaten

Versuchspersonendaten aufgeteilt in Betroffenen- und Kontrollgruppe. Die Detektionselektrode wurde über dem vorher bestimmten Fokus platziert und falls notwendig wurde vor Beginn der Stimulation auf die Elektrode mit den höchsten Spikeamplitude gewechselt.

| | Geschlecht | Alter | Detektionselektrode | Medikation |
|--------------------|-------------------|--------------|----------------------------|-------------------------------|
| Betroffenen | m | 9,3 | T4 | Oxcarbazepin (2 x 450 mg) |
| | w | 10,8 | T4 | Levetiracetam (2 x 500 mg) |
| | w | 10,5 | T3 | |
| | m | 6,6 | Cz | |
| | m | 11,8 | T4 | Ospolot (2 x 50 mg) |
| | w | 9,6 | C3 | Ospolot (2 x 50 mg) |
| | w | 10,5 | C3 | |
| | Kontrollen | m | 6,9 | C3 |
| m | | 9,6 | C3 | |
| m | | 10,9 | Cz | |
| w | | 10,8 | C3 | |
| m | | 11,4 | F4 | |
| w | | 10,2 | Cz | |
| w | | 10,8 | Cz | |

Vier weitere betroffene Kinder wurden wegen zu geringer Spike-Aktivität von der Analyse ausgeschlossen, außerdem zwei weitere Kinder wegen technischer Probleme während der Experimentalnächte.

2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen

Die Betroffenenengruppe wurde von Epilepsie-erfahrenem ärztlichen Personal der Neuropädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen unter Koordination von Dr. Susanne Ruf vermittelt. Es wurde ein optimiertes Rekrutierungskonzept entwickelt (siehe: 3.3 Erfolgreiche Versuchspersonenrekrutierung erfordert ein institutsübergreifendes Rekrutierungskonzept). Bei diesem wurden Kinderkliniken und Praxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen angeschrieben. Die Kinder zeigten eine Rolando-Epilepsie ohne strukturelle Gehirnveränderungen. Sie hatten keine anderen neurologischen oder psychiatrischen

Erkrankungen wie Depressionen oder Phobien und kein unregelmäßiges Schlafverhalten. Eine gleichzeitige Teilnahme der Kinder an anderen Studien fand nicht statt. Nachdem die potenziellen Versuchspersonen und deren erziehungsberechtigte Personen aufgeklärt waren und sich mit der Weitergabe der Kontaktdaten einverstanden erklärt hatten, wurden sie angerufen. Der Studienablauf wurde ihnen genau erklärt; und offene Fragen wurden beantwortet. Wenn sie sich entschieden hatten an der Studie teilzunehmen, wurden sie eingeladen. Daraufhin erhielten sie eine Zusammenfassung der Informationen und eine Terminbestätigung per E-Mail und eine Terminerinnerung wenige Tage vor der Experimentalnacht. Die gesunden Kinder der Kontrollgruppe wurden über Aushänge und aus der Kinderdatenbank des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie rekrutiert. Alle Erziehungsberechtigten und Kinder wurden über die genaue Art und die verschiedenen Konditionen der Stimulation verblindet. Als Aufwandsentschädigung wurden den Familien jeweils 20 € überwiesen und dem Kind wurde nach der Versuchsnacht ein Gutschein über 30 € für Buch- oder Spielwarenläden ausgehändigt.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigte die Studie unter der Projektnummer: 554/2016BO1 am 08.09.2016.

2.3 Studienablauf und Studiendesign

Das jeweilige Kind mit der erziehungsberechtigten Person wurde gebeten, zwei Stunden vor der üblichen Schlafenszeit des Kindes ins Schlaflabor des Instituts zu kommen. Vor Ort erfolgte, nach einer erneuten Aufklärung über die Studie und Beantwortung von Rückfragen, die Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die erziehungsberechtigte Person sowie eine mündliche Einverständniserklärung des Kindes. Außerdem wurde nochmals erklärt, dass das Kind und die erziehungsberechtigte Person keine direkten therapeutischen Effekte von der Studie zu erwarten hätten und die Teilnahme an der Studie jederzeit abbrechen konnten. Danach füllte die erziehungsberechtigte Person Fragebögen zu den Versuchspersonendaten, der Händigkeit, einen medizinischen Fragebogen und ein Formular für die Versuchspersonenentschädigung aus (siehe Anhang). Das Kind bereitete sich auf die Nacht vor. Im Anschluss wurden die Elektroden für das Schlaf-EEG angebracht

(genauere Beschreibung siehe: 2.4 Datenerhebung). Es folgte eine Hörschwellenbestimmung mit den für die Stimulation benutzten Tönen, sowie eine Wachstimulation über 5 min (genauere Beschreibung siehe: 2.4.1 Stimulation). Anschließend wurde die Schläfrigkeit des Kindes nach der Stanford-Schläfrigkeitsskala abgefragt.

Die erziehungsberechtigte Person war bis dahin bei allen Abläufen anwesend. Danach konnte sie entweder in einem Bett im Schlaflaborzimmer des Kindes oder im Nebenzimmer schlafen. Es gab für das Kind und die erziehungsberechtigte Person die ganze Nacht die Möglichkeit, zueinander und mit mir Kontakt aufzunehmen.

Von den vierzehn in die Studie eingeschlossenen Kindern bekamen die sieben Kinder mit Rolando-Epilepsie eine Stimulation mit Tönen über Kopfhörer, die in Bezug auf ihre Spike-Aktivität ausgelöst wurde.

Nachdem die Kinder in einen stabilen leichten Schlaf gefallen waren, wurde bei denen mit Rolando-Epilepsie überprüft, ob die Detektionselektroden (jeweils eine pro Kind siehe Tabelle 1: Versuchspersonendaten) über den vom ärztlichen Personal der Kinderklinik vorgeschriebenen Fokussen angebracht waren. Wenn eine andere Elektrode eindeutiger Spikes detektierte, erfolgte ein Wechsel auf diese als Detektionselektrode. Bei genügender Spikeaktivität wurde in Bezug auf diese Spikes stimuliert. In den ersten ca. drei Stunden des Schlafs waren es etwa 185 Stimulationen pro Bedingung (Genauere Beschreibung siehe: 2.4.1 Stimulation). Am nächsten Morgen wurde das Kind zu einer vorher ausgemachten Zeit geweckt und gefragt, wie es geschlafen habe. Nach Entfernung der Elektroden konnte das Kind, wenn es wollte, im Institut duschen. Danach erhielt es einen Gutschein über 30 € für Bücher oder Spielwaren und es konnte in Begleitung der erziehungsberechtigten Person nach Hause gehen.

2.4 Datenerhebung

Die Polysomnographie wurde mit einem EEG, einem Elektrookulogramm (EOG) und einem Elektromyogramm (EMG) durchgeführt (BrainAmp DC & ExG Verstärker: Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), mit einer Abtastungsfrequenz von 500 Hz.

Das EEG wurde mittels EEG-Haube (EasyCap, Herrsching, Deutschland) angebracht. Die Haubengröße wurde durch Ausprobieren bestimmt. Danach wurde Cz markiert durch Ausmessen vom Mittelpunkt zwischen Nasion und Inion, sowie zwischen den Ohren. Über diesem Referenzpunkt wurde die Haube platziert und mit einem Kinnkurt befestigt. Die Elektroden: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 und O2 wurden entsprechend dem internationalen 10-20 Systems angebracht (siehe Abbildung 6). Sie wurden gegen die gemittelten Mastoid-Elektroden referenziert. Außerdem wurden zwei Ground-Elektroden (eine für das EEG-System und eine für das Stimulationssystem), vier paarweise bipolar referenzierte EOG-Elektroden und zwei bipolar referenzierte EMG-Elektroden am Kinn angebracht (siehe Abbildung 5). Es wurden 19 Ag-AgCl-Ringelektroden über die EEG-Haube und 10 Ag-AgCl-Napfelektroden für Grounds, Referenzen und EOG und EMG verwendet. Die Signale registrierte die Software Brain Vision Recorder (Brain Products, Gilching Deutschland). Nach Desinfektion der Haut und Vorbereitung mit einer abrasiven Paste wurden die Napfelektroden mit einer Kindercreme befüllt und mit Hilfe von Kleberingen und hautfreundlichem Pflaster festgeklebt. Für die Ringelektroden wurde die Kopfhaut ebenfalls mit Desinfektionsmittel und abrasiver Paste vorbereitet und die Ringelektroden in die EEG-Haube eingeklippt. Die mit einer Abralytpaste aufgefüllten Elektroden wurden mit Pflastern und einem Netz zusätzlich fixiert. Die Impedanz jeder Elektrode wurde überprüft, sodass diese bei den EEG-, den Ground- und den Referenz-Elektroden unter 5 kOhm und bei den EOG- und EMG-Elektroden unter 10 kOhm betrug. Die Signale wurden zwischen 0,08 und 120 Hz gefiltert. Außerdem wurden EEG- und EOG-Signale bei 30 Hz low-pass gefiltert und das EMG Signal high-pass gefiltert bei 5 Hz.

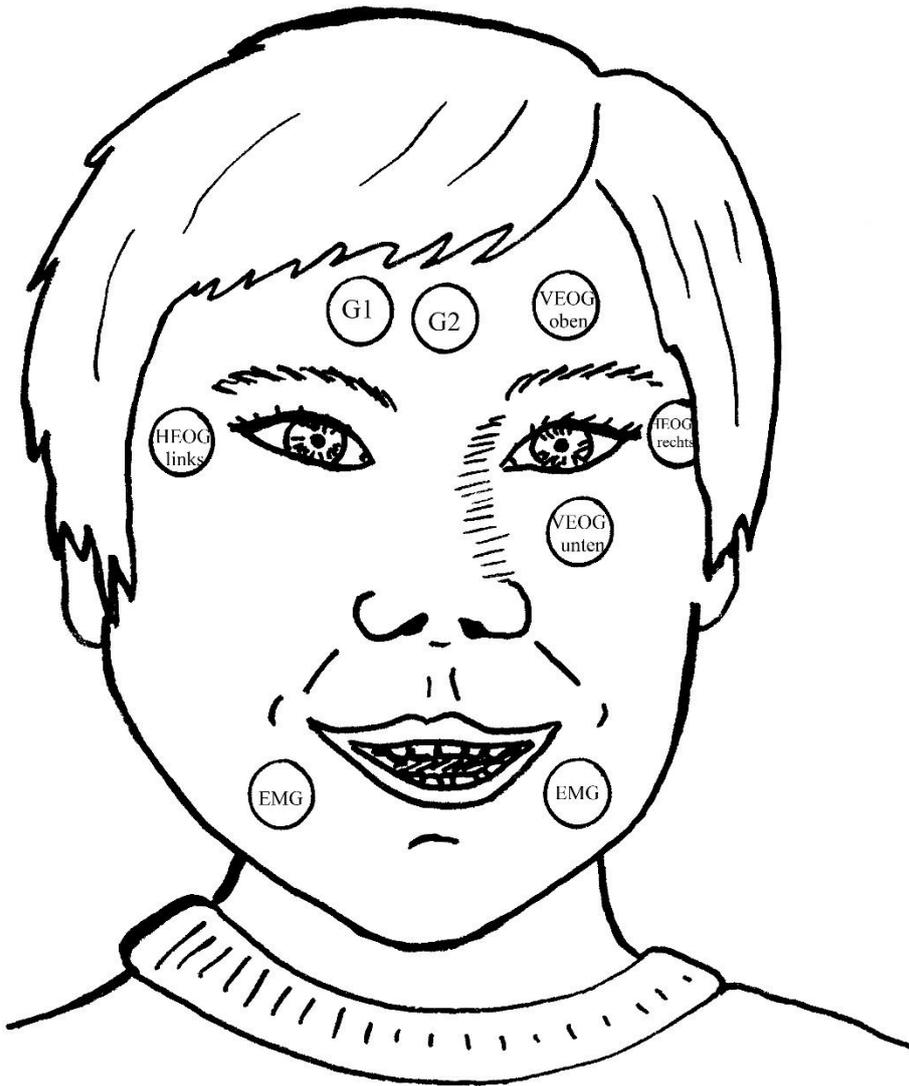


Abbildung 5; Elektrodenpositionierung im Gesicht

Um die Augen wurden die Elektroden für das horizontale Elektrookulogramm (HEOG) und das vertikale Elektrookulogramm (VEOG) angebracht. Auf der Stirn die beiden Grundelektroden (G1 und G2) und am Kinn das Elektromyogramm (EMG). Illustration von Iona Wang-Richter.

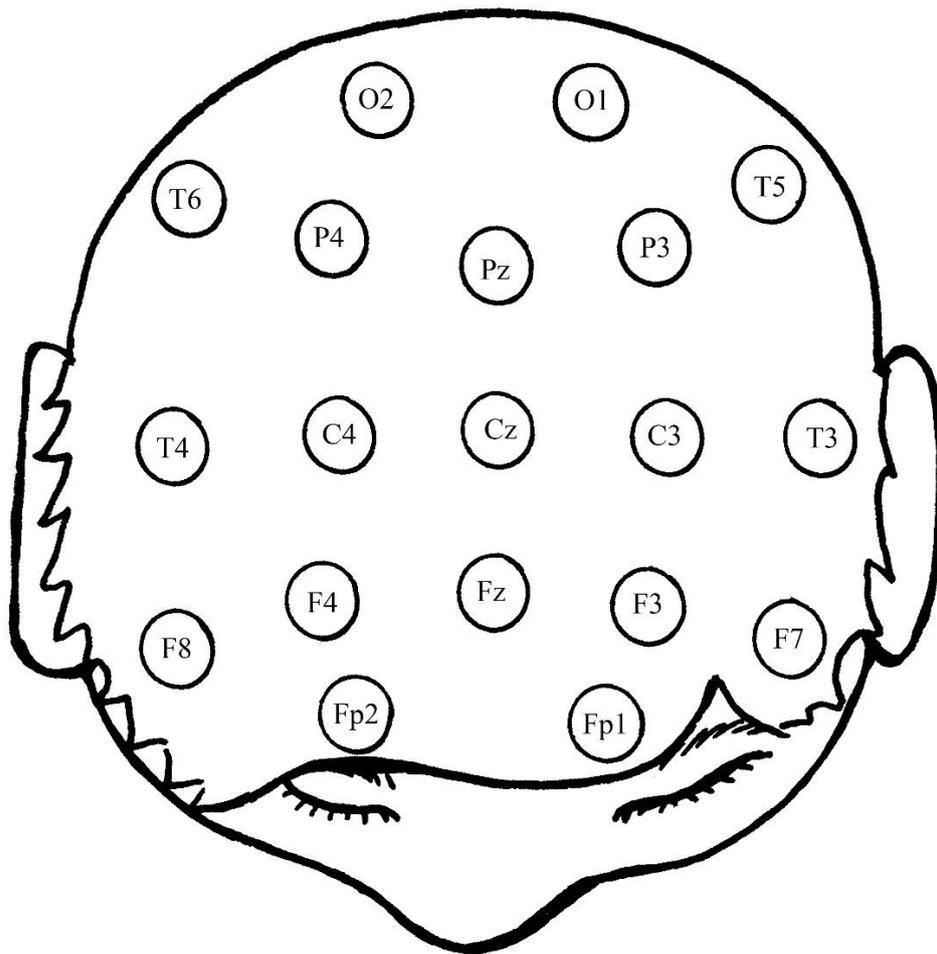


Abbildung 6: Elektrodenpositionierung auf dem Kopf

Die Elektrodenpositionierung der 19 Ringelektroden auf der Kopfhaut erfolgte nach dem internationalen 10-20 System. Illustration von Ilona Wang-Richter.

2.4.1 Stimulation

Der Hörtest und die Wachstimulation wurden ebenso wie die spätere auditorische Stimulation im Schlaf mithilfe von In-Ear-Kinderkopfhörern durchgeführt.

Stimuliert wurde mit einem 50 ms langen Rauschton mit einer Anstiegs- und Abfallzeit von 5 ms. Dabei wurde rosa Rauschen (1/f-Rauschen) verwendet, weil dieses weicher klingt und dadurch angenehmer anzuhören ist als weißes Rauschen. Die Hörschwellen der Kinder betragen $43,00 \pm 2,13$ dB, $\emptyset \pm$ SEM.

Die Wachstimulation wurde unabhängig von der Spikeaktivität über circa 5 Minuten mit Tönen von 12 dB über der Hörschwelle durchgeführt. Dabei sollte das Kind mit geschlossenen Augen ruhig daliegen und nicht einschlafen.

Bei den Kindern mit Rolando-Epilepsie wurde eine fokusnahe Elektrode als Detektor für die Spikes benutzt. Wenn die vom ärztlichen Personal der Kinderklinik vorbeschriebene Elektrode die Spikes nicht am eindeutigsten zeigte, wurde die Detektionselektrode vor Beginn der Stimulation gewechselt.

Für die Detektion der Spikes wurde der Digitimer Ltd. Model D360 (Digitimer, Welwyn Garden City, England) EEG-Verstärker verwendet. Dieser filterte die Signale des EEGs zwischen 4 und 150 Hz und gab sie an den Digitalisierer CED Power1401, Version 2 (Cambridge Electronic Design (CED), Cambridge, England) weiter. In einigen Fällen wurden die Filtergrenzen optimiert, um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Der CED Power1401 wertet das Signal in Echtzeit aus, d. h. er detektiert die Spikes und kontrolliert die Stimulationspräsentation. Dafür wurden die zugehörigen Softwareprogramme D360 Client (Digitimer, Welwyn Garden City, England) und Spike 2 (CED, Cambridge, England) verwendet. Eine Synchronisation des D360/Power1401 Systems mit dem Brainamp EEG-System wurde durch Trigger gewährleistet: Wurde ein Spike detektiert und ein Stimulus präsentiert, wurde simultan ein Triggersignal in das Brainamp System eingespeist, sodass beispielsweise eine Analyse ereigniskorrelierter Potenziale in Bezug auf die akustische Stimulation ermöglicht wurde.

Die Stimulation fand nach Eintritt eines stabilen leichten Schlafs statt. Die Lautstärke wurde 12 dB über der Hörschwelle gewählt. Diese wurde im Einzelfall, falls keine Beeinträchtigung des Schlafs festzustellen war, noch leicht weiter erhöht. Die Wahrnehmung der akustischen Stimulation ist dann mittels akustisch evozierter Potenziale überprüft worden. In der Betroffenenengruppe löste die Detektion der epileptischer Spikes die Stimulation aus. Es wurde in 30 s Abschnitten jeweils auf eine Art zu einem Spike entweder stimuliert (Stim) oder nicht stimuliert (Sham). Bei einer Stimulation erfolgte dies pseudorandomisiert zum negativen Peak (direkt bei Detektion des Spikes), zum positiven Peak (90ms später) oder in einem festen Abstand von 0,5 s oder in einem variablen Abstand von 1 bis 3 s (Random-Delay) nach dem negativen Peak (siehe Abbildung 7). Die Stimulation wurde ausgelöst, wenn in dem Signal der Detektionselektrode ein variabel angepasster Schwellenwert von ungefähr 100 μ V überschritten wurde. Dieser Bereich wurde angepasst, um möglichst viele tatsächliche Spikes zu erkennen und möglichst wenig falsch als Spike erkannte EEG-Wellen zu detektieren (also falsch negative und falsch positive Detektionen zu minimieren).

Die Stimulation wurde händisch bei REM-Schlaf und Arousals unterbrochen, bis wieder stabiler Non-REM-Schlaf (Stadien S2-S4) auftrat.

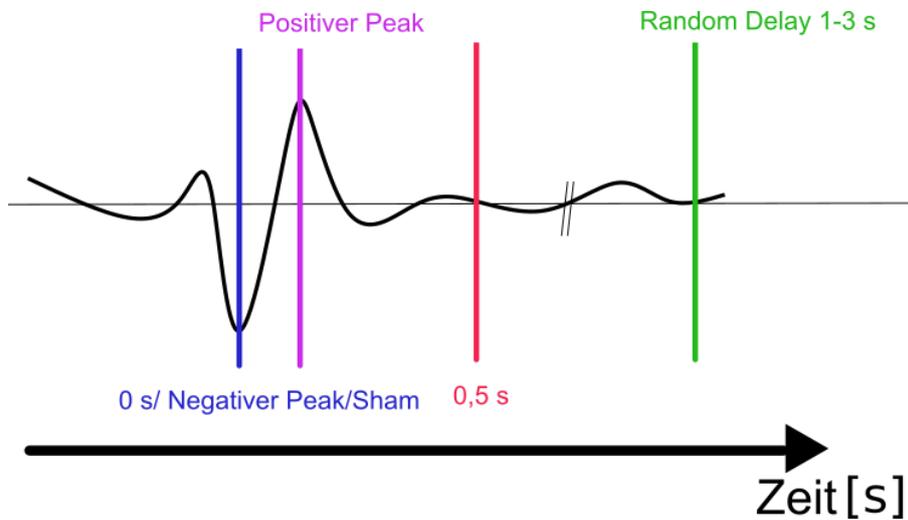


Abbildung 7: Stimulationsprotokoll

Die akustische Stimulation geschieht dabei entweder zum Zeitpunkt des negativen Maximums der Spike-Wave (blau), des positiven Maximums (lila), mit einem Abstand von 0,5 s (rot) oder mit einer zufälligen Verzögerung zwischen 1 und 3 s nach dem negativen Maximum (grün). Eigene Darstellung.

Die Kontrollkinder wurden randomisiert stimuliert (Stim) oder nicht stimuliert (Sham) in 30 s Abschnitten.

In den ersten ca. drei Stunden Schlaf ($174,14 \pm 13,94$ min, $\bar{\emptyset} \pm \text{SEM}$) wurden pro Bedingung und Versuchsperson ca. 185 Stimulationen ($183,48 \pm 18,48$ / min, $\bar{\emptyset} \pm \text{SEM}$) durchgeführt.

2.5 Datenanalyse

Der Verlauf der Schlafstadien wurde anhand von polysomnografischen Aufzeichnungen von mir gescort und von Dr. Jens Klinzing überprüft. Dafür wurden die Aufzeichnung zwischen 0,15 und 30 Hz gefiltert, in jeweils 30 s Epochen unterteilt und gemäß Standardkriterien (Rechtschaffen & Kales 1968) mit einer Instituts-internen Software den Schlafstadien zugeordnet. Hierfür wurden die Ableitungen C3 und C4, das EOG und das EMG verwendet.

Es wurde in folgende Stadien eingeteilt: Wach (W), Schlafstadien 1, 2, 3, 4, wobei 3 und 4 dem Slow-Wave-Sleep (SWS) entsprechen, Moving Time (MT) und es wurden Moving Arousals (MA) markiert (siehe 1.1.2 Physiologie des Schlafs).

Für die Analyse der Schlafparameter wurde zum Vergleich der beiden Gruppen für jede Schlafphase ein unkorrigierter T-Test durchgeführt. Ein Experimentalkind musste aus der Analyse der Schlafstadien ausgeschlossen werden, weil das EEG frühzeitig in der Nacht entfernt wurde.

Die Schlafstruktur sowie die Ergebnisse der Stanford-Schläfrigkeitsskala wurden zwischen der Betroffenen- und der Kontrollgruppe verglichen.

Im Nachhinein wurde eine Spike-Detektion durchgeführt. Die Spikes wurden von einem dafür geschriebenen Algorithmus detektiert. Es wurde manuell überprüft, ob die detektierten Abschnitte tatsächlich Spikes enthielten. Die Detektionsschwelle wurde für alle Betroffenen auf das 2,5-fache der STD der Hüllkurve des Signals, addiert auf dessen Mittelwert, festgelegt. Wenn das Signal die Detektionsschwelle für mehr als 50 ms und weniger als 500 ms überschritt, wurde ein Spike aufgezeichnet. Wegen vergleichsweise kleiner IED-Amplituden wurde bei einer betroffenen Versuchsperson der Multiplikator auf 2,0 verringert. Um die Spikedichte nach Konditionen (siehe 2.4.1 Stimulation) im Vergleich zu Sham bewerten zu können, wurden die Daten für alle Betroffenen in 30 s Abschnitten zusammengefasst („gepoolt“) und eine ANOVA (analysis of variance oder Varianzanalyse) mit dem fixierten Faktor „Kondition“ und dem variablen Faktor „Spikedichte“ durchgeführt. Die Daten wurden gepoolt, um die statistische Power zu erhöhen. Posthoc-Tests zeigten, welche Konditionen sich paarweise signifikant unterschieden. Dabei wurde eine Holm-Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um die durch die Anzahl der durchgeführten Tests erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Tests zu korrigieren.

Zur Durchführung Statistischer Analysen wurde die Statistiksoftware JASP (Version 0.11.1, jasp-stats.org) verwendet. Es wird in der Studie ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Auditorische Stimulation im Schlaf verringert das Auftreten von epileptischen Spikes

Zur Auswertung der Häufigkeiten epileptischer Entladungen wurde die Spikedichte für jeden 30 s Abschnitt erfasst, über alle Betroffenen gepoolt und zwischen den unterschiedlichen Konditionen verglichen. In der Random-Delay-Kondition ($23,316 \pm 0,682$ Spikes / min; $\bar{\emptyset} \pm \text{SEM}$) traten im Vergleich zur Sham-Kondition ($26,452 \pm 0,764$ Spikes / min; $\bar{\emptyset} \pm \text{SEM}$) signifikant weniger Spikes auf. Das entspricht einer Verringerung von 11,86 %. In einem repräsentativen 30 s Abschnitt wird dies veranschaulicht (siehe Abbildung 8).

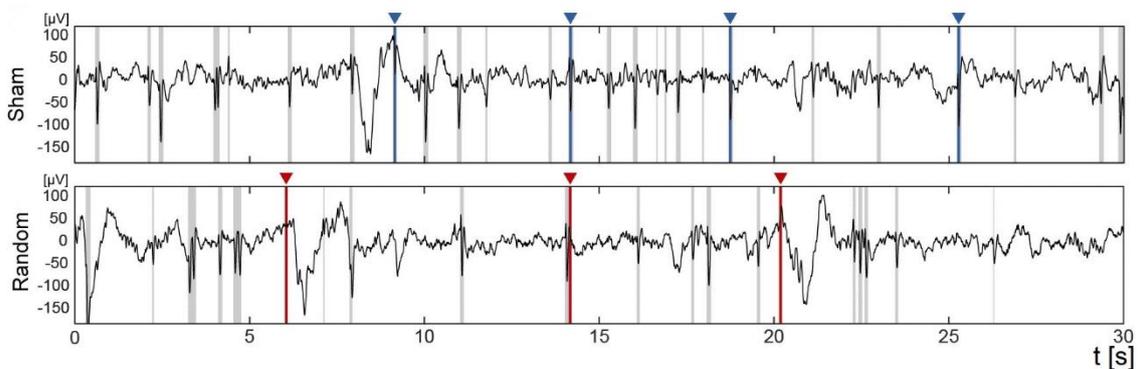


Abbildung 8: Exemplarischer Vergleich der Spikedichte der Konditionen: Sham und Random-Delay

In einem 30 s Abschnitt werden die Konditionen exemplarisch verglichen:

Oben: In der Sham-Kondition (ohne Stimulation) erkennt das Programm 26 IEDs (Interictal Epileptic Discharges, graue und blaue Markierungen).

Unten: In der Random-Delay-Kondition werden 18 IEDs erkannt (graue und rote Markierungen). Dabei zeigen die blauen Marker, wann der Algorithmus stimuliert hätte und die roten Marker, wann eine akustische Stimulation erfolgte. Eigene Darstellung. Adaptiert nach einer Grafik von Jens Klinzing.

Es wurde zunächst eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, die einen signifikanten Haupteffekt zeigte ($F(4;1328) = 2,615$, $p = 0,034$, $\eta^2 = 0,008$). In allen Bedingungen zeigte sich deskriptiv eine durch die Stimulation verringerte Spikeaktivität, wobei diese Reduktion bei der Random-Delay-Kondition (siehe Abbildung 9) am deutlichsten und signifikant war (Holm-korrigierter Posthoc-Test $p = 0,015$, siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Spikedichte

Vergleich der Spikedichte zwischen den Konditionen Sham, Negativer Peak, Positiver Peak, 0,5 s und Random-Delay: Ø - Differenz, SEM (Standard Error of Mean), t (t-Wert), p holm: der nach Holm-korrigierte p-Wert. Fett markiert: Der signifikante Unterschied zwischen Random-Delay und Sham.

| | Vergleich | Ø - Differenz | SEM | t | p holm |
|---------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| Negativer Peak | Positiver Peak | 0,379 | 0,969 | 0,392 | 1,000 |
| | 0,5 s | 0,342 | 0,982 | 0,349 | 1,000 |
| | Random-Delay | 2,004 | 0,984 | 2,036 | 0,377 |
| | Sham | -1,132 | 1,000 | -1,132 | 1,000 |
| Positiver Peak | 0,5 s | -0,037 | 0,951 | -0,039 | 1,000 |
| | Random-Delay | 1,625 | 0,954 | 1,704 | 0,685 |
| | Sham | -1,512 | 0,970 | -1,558 | 0,717 |
| 0,5 s | Random-Delay | 1,662 | 0,966 | 1,720 | 0,685 |
| | Sham | -1,474 | 0,983 | -1,501 | 0,717 |
| Random-Delay | Sham | -3,136 | 0,985 | -3,184 | 0,015 |

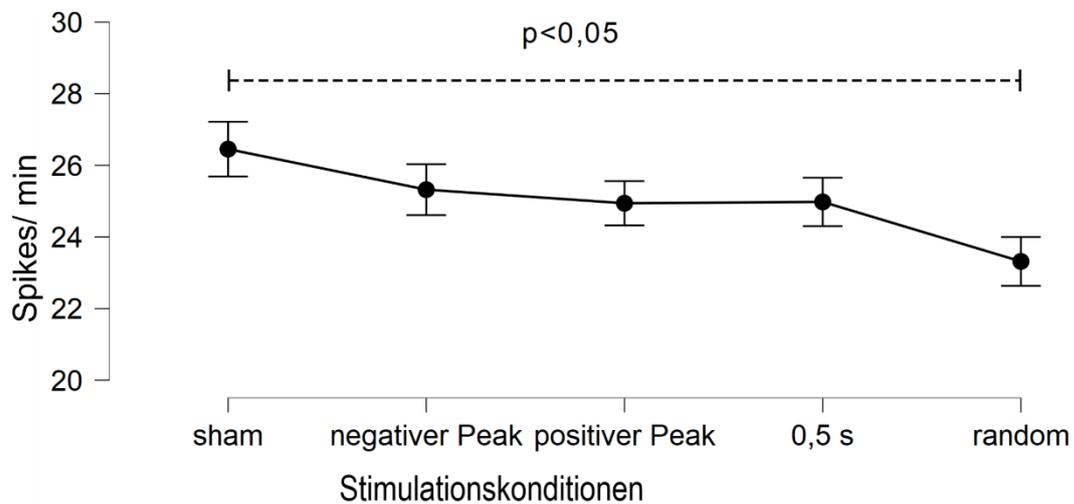


Abbildung 9: Spikedichte nach Stimulationskonditionen der Betroffenenengruppe

Spikedichte für die Konditionen Sham, Negativer Peak, Positiver Peak und Random-Delay. Dabei hat die Random-Delay-Stimulation signifikant weniger Spikes als Sham und im Trend alle Konditionen weniger Spikes als Sham. Eigene Darstellung.

Auch der Vergleich der Mittelwerte jedes der Kinder in der Betroffenenengruppe zeigte ausnahmslos eine Verringerung der Spikeaktivität (2,4-27 %) in der Random-Delay-Kondition im Vergleich zur Sham-Kondition ($p = 0,02$; Cohen's $d = 1,189$) (siehe Abbildung 10).

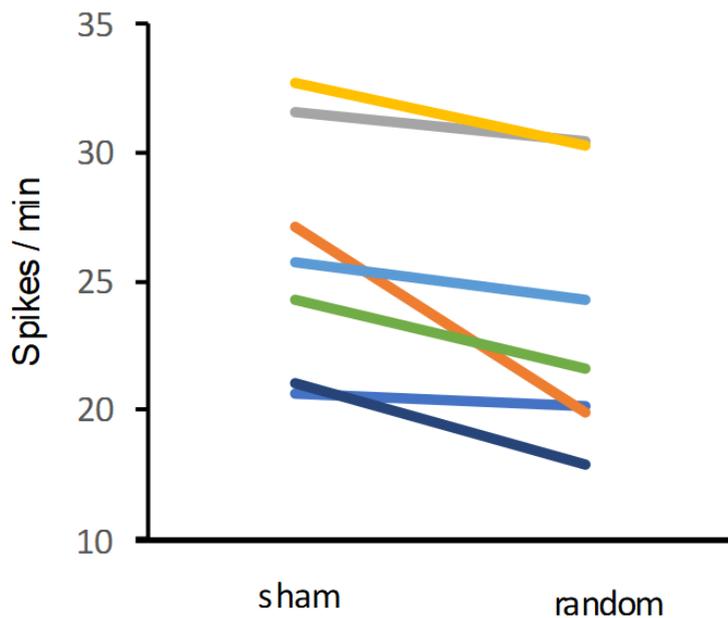


Abbildung 10: Individuelle Spikedichte der einzelnen Betroffenen

Spikedichte bei allen Kindern der Betroffenenengruppe in der Random-Delay-Kondition ist geringer als bei der Sham-Kondition. Eigene Darstellung.

Zusammenfassend zeigte sich eine signifikante Reduktion der epileptischen Spikes durch die auditorische Stimulation mit einem 50 ms langen pink-noise Rauschton. Im Trend reduzierten alle Stimulationsbedingungen die Spikedichte, wobei die Reduktion am robustesten in der Random-Delay-Bedingung war.

3.2 Keine Veränderung der Schlafstruktur bei den betroffenen Kindern

Für die Auswertung des Schlafs und der Schläfrigkeit wurde die Betroffenenengruppe mit der Kontrollgruppe verglichen.

Bei der Auswertung der Stanford-Schläfrigkeitsskala ergab sich kein signifikanter Unterschied der Betroffenenengruppe ($4,429 \pm 0,369$; $\emptyset \pm \text{SEM}$) gegenüber der Kontrollgruppe ($4,429 \pm 0,429$) mit einem p-Wert von 1,00.

Die Schlafparameter aller Versuchspersonen werden in Tabelle 3 dargestellt. Dabei wurde ein Experimentalkind (in blau markiert in Tabelle 3: Schlafstruktur) von der

Analyse der Schlafstadien ausgeschlossen, da das EEG frühzeitig in der Nacht entfernt wurde und das Kind nach einem Toilettengang nicht einschlafen konnte. Die erziehungsberechtigte Person gab an, dass der Schlaf des Kindes in der restlichen Nacht normal gewesen sei.

Tabelle 3: Schlafstruktur

Zeit der jeweiligen Schlafphase in Minuten. Schlafphasen 1-4 (S1-4), Rapid Eye Movement Sleep (REM), Total Sleep Time (TST): Gesamtschlafdauer; in fett markiert: $\bar{x} \pm \text{SEM}$ (Standard Error of Mean), die blau markierte Versuchsperson wurde wegen frühzeitiger Entfernung des EEGs von der Auswertung der Schlafstadien ausgeschlossen.

| <u>Betroffene</u> | | | | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| S1 | S2 | S3 | S4 | REM | TST |
| 15,0 | 204,0 | 178,5 | 60,5 | 40,5 | 505,0 |
| 68,0 | 390,0 | 66,0 | 20,0 | 95,0 | 643,0 |
| 37,0 | 214,0 | 126,0 | 76,0 | 87,5 | 572,0 |
| 1,5 | 47,5 | 461,0 | 98,5 | 16,0 | 639,0 |
| 24,0 | 103,5 | 28,5 | 57,0 | 27,0 | 250,5 |
| 20,0 | 162,5 | 254,0 | 53,5 | 0,0 | 496,0 |
| 23,5 | 259,0 | 112,5 | 57,0 | 95,0 | 553,5 |
| 27,5 ± 9,4 | 212,8 ± 46,0 | 199,7 ± 58,5 | 60,9 ± 10,6 | 55,7 ± 17,3 | 568,1 ± 25,9 |
| <u>Kontrollen</u> | | | | | |
| S1 | S2 | S3 | S4 | REM | TST |
| 15,0 | 151,0 | 128,0 | 40 | 69,0 | 404,0 |
| 59,0 | 220,0 | 77,0 | 65,5 | 89,5 | 526,0 |
| 51,0 | 267,5 | 94,0 | 70,5 | 93,0 | 631,5 |
| 8,5 | 155,0 | 184,0 | 101,5 | 96,5 | 569,5 |
| 65,0 | 151,0 | 144,5 | 55,0 | 50,5 | 583,0 |
| 31,5 | 135,0 | 89,5 | 69,0 | 25,5 | 419,0 |
| 26,5 | 280,5 | 69,5 | 63,5 | 78,5 | 553,5 |
| 36,3 ± 8,3 | 194,3 ± 23,0 | 112,4 ± 15,7 | 66,4 ± 7,1 | 71,8 ± 9,8 | 526,6 ± 32,1 |

In Tabelle 4 werden die Schlafphasen der Kontrollgruppe denen der Betroffenen gegenübergestellt. Es zeigen sich in keiner der Schlafphasen 1-4 und auch dem REM-Schlaf signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,150). Da sich auch im Assumptions-Check keine signifikanten Ergebnisse zeigten, wurde ein unkorrigierter T-Test durchgeführt.

Tabelle 4: Schlafphasen Vergleich

Vergleich der Länge der Schlafphasen ($\bar{X} \pm$ Standard Error of Mean (SEM)) zwischen Kontroll- und Betroffenengruppe in Minuten: Schlafphasen 1-4 (S1-4), Rapid Eye Movement Sleep (REM), Total Sleep Time (TST), unkorrigierter T-Test.

| | Kontrollen | Betroffene | p |
|-----|--------------------|--------------------|-------|
| S1 | 36,64 \pm 8,30 | 27,50 \pm 9,37 | 0,479 |
| S2 | 194,28 \pm 23,02 | 212,83 \pm 45,99 | 0,713 |
| S3 | 112,35 \pm 15,70 | 199,66 \pm 58,47 | 0,150 |
| S4 | 66,42 \pm 7,05 | 60,91 \pm 10,62 | 0,666 |
| REM | 71,78 \pm 9,78 | 55,66 \pm 17,33 | 0,418 |
| TST | 526,64 \pm 32,13 | 568,08 \pm 25,84 | 0,348 |

3.3 Erfolgreiche Versuchspersonenrekrutierung erfordert ein institutsübergreifendes Rekrutierungskonzept

Alle an der Studie Beteiligten standen bei der Versuchspersonenrekrutierung vor besonderen Herausforderungen. Die Kohorte der Kinder mit Rolando-Epilepsie in der Neuropädiatrischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen ist begrenzt und der mit der Studie verbundene Aufwand war für Kinder und Erziehungsberechtigte erheblich. Die Rekrutierung aller Betroffenen und Kontrollkinder dauerte insgesamt 20 Monate. Sie wurde durch ein von allen Beteiligten gemeinsam erarbeitetes Rekrutierungskonzept ermöglicht.

Unter anderem wurde der Kontakt zwischen den wissenschaftlich Mitarbeitenden des Instituts für Medizinische Psychologie und dem ärztlichen Personal der Kinderklinik intensiviert. Bei einzelnen Gesprächen wurden die wissenschaftlich Mitarbeitenden nach Einverständnis der Kinder und Erziehungsberechtigten zu Gesprächen bei Terminen mit potenziellen Versuchspersonen dazugerufen. Die wissenschaftlich Mitarbeitenden erklärten dann genauer, worum es in der Studie ging, außerdem deren Ablauf und Aufwand.

Es wurden Kinderkliniken in Reutlingen, Waiblingen, Villingen und Stuttgart und an kinderärztlichen Praxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen bis nach Albstadt mit per angeschrieben und erfolgreich um die Rekrutierung weiterer Patienten oder Patientinnen gebeten (siehe 7.2 Brief an Kinderkliniken und Kinderarztpraxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen). Bei dieser Gelegenheit wurde außerdem für eine weitere Studie mit ähnlicher Zielgruppe geworben.

Die Kontrollkinder wurden überwiegend aus der Kinderdatenbank des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen und über einen Flyer (siehe 7.1 Aushang Versuchspersonenrekrutierung) rekrutiert. Die Rekrutierung der Kontrollkinder war problemlos aufgrund der größeren Auswahl an gesunden Kindern und weil die Kinder aus der Kinderdatenbank bereits an Studien teilgenommen hatten oder zumindest Interesse gezeigt hatten, an einer Studie teilnehmen zu wollen.

Die Familien beider Gruppen wurden telefonisch über die Studie informiert. Nach mündlichem Einverständnis wurde ihnen eine E-Mail mit zusammengefassten Informationen und dem vereinbarten Termin zugeschickt (genauerer Vorgehen siehe: 2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen). Wenige Tage vor der Experimentalnacht wurden die Familien per E-Mail an den Termin erinnert um zu vermeiden, dass der Termin versäumt würde.

Diese weiterreichende Rekrutierung war erfolgreich und wird auch in kommenden Studien eingesetzt werden.

4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass auditorische Stimulation im Non-REM-Schlaf die Häufigkeit von epileptischen Spikes bei Kindern mit Rolando-Epilepsie verringert. Die auditorische Stimulation war wirksam und führte in allen Stimulationskonditionen deskriptiv zu einer Verringerung der Spikes. Die Verringerung war in der Random-Delay-Kondition im Vergleich zur Sham-Kondition signifikant. Bei allen Betroffenen führte diese Kondition zu einer Verminderung der Spikedichte von 2,4 % bis 27 %. Das Ergebnis ist teilweise nicht sehr ausgeprägt, jedoch zeigt sich eine günstige Richtung. Für alle Betroffenen entspricht das einer durchschnittlichen Verringerung von 11,86 %, was eine deutliche Veränderung ist. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schläfrigkeit und Schlafarchitektur zwischen der Betroffenen- und der Kontrollgruppe. Es zeigten sich altersgemäß normale Schlafprofile ohne Anhalt für Störungen des Schlafs durch die auditorische Stimulation. Im Folgenden wird diskutiert, warum es zur Spikereduktion gekommen sein könnte. Relevante Studien werden zum Vergleich herangezogen. Es werden Schlüsse aus dem Diskutierten mit einem Ausblick auf mögliche Folgestudien gezogen. Abschließend wird diskutiert, warum es zu Herausforderungen bei der Rekrutierung der Kinder mit Rolando-Epilepsie gekommen ist und was für Strategien es für eine erfolgreiche Versuchspersonenrekrutierung gibt.

4.1 Vorangegangene Studien

Neben den vorangegangenen Studien, die bereits in der Einleitung beschrieben wurden (Berenyi et al. 2012; Ngo et al. 2013a; Ngo et al. 2013b), wird im Folgenden auf weitere für diese Arbeit besonders wichtige Studien eingegangen.

In der Studie von Fattinger et al. 2019 wurde ebenfalls bei fünf Kindern mit Epilepsie (davon zwei mit Rolando-Epilepsie) mit closed-loop 50 ms pink-noise Tönen stimuliert. Wie bei der vorliegenden Arbeit schliefen die Kinder während der auditorischen Stimulation gut. Die auditorische Stimulation wurde in Fünf-Minuten-Blöcken in den Up-States oder Down-States der SOs präsentiert und nicht in Reaktion auf IEDs. Zwei Kinder mit einer anderen Art von Epilepsie bekamen keine Up-State-Stimulation. Dabei wurde

bei der Down-State-Stimulation bei drei von fünf Kindern eine nicht signifikante Häufung von IEDs festgestellt und bei zwei von drei Kindern eine ebenfalls nicht signifikante Reduktion nach Stimulation im Up-State, wobei nur drei Kinder (davon zwei mit Rolando-Epilepsie) eine Up-State Stimulation bekamen (alternierend mit einer Down-State-Stimulation). Dabei ähnelt die Up-State-Stimulation, welche eine Tendenz zur IED-Reduktion zeigt, der Random-Stimulation dieser Arbeit. Diese Studie ist meines Wissens die einzige mit einer ähnlichen Art von auditorischer Stimulation bei Epilepsien im Kindesalter. Aber aus dieser Studie kann kein eindeutiger Schluss gezogen werden, da sie keine signifikanten Ergebnisse liefert.

Eine weitere wichtige vorangegangene Studie ist von Kramer et al. 2021. Diese berichtet weitere Daten, die vermuten lassen, dass IEDs genauso wie Schlafspindeln in thalamokortikalen Netzwerken entstehen. Diese gestörten thalamokortikalen Netzwerke wurden bei 24 Kindern mit Rolando-Epilepsie im Vergleich mit elf Kontrollkindern untersucht. Die Kinder mit Rolando-Epilepsie wurden unterteilt in eine aktive Gruppe mit elf Kindern (mit mindestens einem epileptischen Anfall in den letzten zwölf Monaten) und eine inaktive Gruppe mit 13 Kindern (mit einem epileptischen Anfall vor mehr als zwölf Monaten). Es ist aufgrund der erhöhten Sigmaaktivität der IEDs schwierig, Schlafspindeln bei Menschen mit Epilepsien abzuleiten, daher wurde hier eine neue solide Aufzeichnungsmöglichkeit zur Ableitung der Schlafspindeln auch bei Auftreten von IEDs entwickelt. Bei den Kindern wurden High-Density-Polysomnographien und kognitive Tests für Intelligenz, motorische Koordination, Verarbeitungsgeschwindigkeit und phonologische Verarbeitung durchgeführt. In der Studie zeigte sich nur in der aktiven Phase der Erkrankung ein fokales centrotemporales Spindeldefizit, eine negative Korrelation von IED- und Schlafspindelhäufigkeit und ein Zusammenhang von Spindelhäufigkeit und der Leistung in den kognitiven Tests (IQ, motorische Koordination und Verarbeitungsgeschwindigkeit, aber nicht bei der phonologischen Verarbeitung). Jedoch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen IED-Rate und Leistungen in den Gedächtnistests, wie er bei einigen vorhergehenden Studien gefunden wurde (Buchhalter 2012; Van Bogaert et al. 2012), wobei die Lokalisation der IEDs im Zusammenhang mit der Art der Teilleistungsstörungen steht (Wolff et al. 2005). Hier wird also das Spindeldefizit als neuer Parameter für die kognitiven Einschränkungen der Kinder

gesehen, was einen neuen Blickwinkel darstellt, von dem aus die Pathophysiologie der Teilleistungsstörungen gesehen werden kann.

4.2 Mögliche physiologische Mechanismen der Spikereduktion

Diese Arbeit und einige vorangegangene Studien rücken das thalamokortikale System in den Fokus. Wie es durch Interaktion von Spikes und physiologischen oszillatorischen Elementen in diesem System zur Spikereduktion kommen könnte, wird im Folgenden näher beleuchtet.

Vorhergehende Studien konnten die Notwendigkeit von thalamokortikalen Bahnen für Generierung von IEDs zeigen (Kellaway 2000; Mirandola et al. 2013). Auch physiologische oszillatorische Elemente wie Schlafspindeln und SOs benötigen für ihre Entstehung thalamokortikale Bahnen (Fernandez & Lüthi 2020; Steriade & Llinás 1988).

Die Tatsache, dass die auditorische Stimulation Wirksamkeit gezeigt hat, spricht gegen eine vollständige Störung der Weiterleitung des auditorischen Signals über thalamokortikale Bahnen durch die Spikes. Hierfür spricht auch das in der über diese Arbeit hinausgehende Analyse (Klinzing et al. 2021) gezeigte Ergebnis, dass auch Stimulationen direkt während der Spikes (down-peak) zu evozierten Potenzialen führen (siehe auch 1.4 Auditorische Veränderung von neuronalen Rhythmen).

Die Hypothese der Studie war, dass durch die auditorische Stimulation IEDs unterbrochen oder gehemmt werden können, wie es bei Ngo et al. 2013b für SOs gezeigt wurde. Nun hat sich durch die Stimulation tatsächlich eine Spikereduktion gezeigt. Auf welche Weise diese entstanden sein könnte, wird im Folgenden diskutiert.

4.2.1 Reduktion der fokalen Spikes durch Schlafphasenveränderung

Eine Veränderung des Schlafprofils hin zu leichterem Schlaf könnte zu einer Verringerung der IEDs führen. Dies ist der Fall, weil gezeigt werden konnte, dass IEDs vermehrt im ersten Schlafzyklus und in den Tiefschlafphasen auftreten. In den Schlafstadien 1 und 2 zeigten sich in den absteigenden Phasen des Zyklus mehr und in den aufsteigenden Phasen weniger IEDs (Bruni et al. 2010; Clemens & Majoros 1987).

Der Effekt könnte also durch Veränderung der Schlafphasen in Richtung leichter Schlafphasen entstanden sein. Er könnte eine Störung des Schlafs durch die auditorische Stimulation ausgelöst worden sein. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass ein globaler Effekt auf die Schlafphasen auftritt, da sich alle 30 s die Stimulations-Kondition änderte. Außerdem zeigten die Kinder ein normales Schlafprofil, und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Betroffenengruppe. Des Weiteren werden durch die Stimulation SOs ausgelöst und der Schlaf wird vertieft. Ein leichter Schlaf ist auch nicht das Ziel der Stimulation, da ein gesunder Schlaf essenziell für die kognitive und körperliche Entwicklung von Kindern ist (siehe 1.1.4 Schlaf im Kindesalter). Zusätzlich wird kontrovers diskutiert, ob es im leichteren Schlaf tatsächlich zu einer Verringerung der Spikedichte kommt, da z. B. in der Studie von Nobili et al. 1999 kein Unterschied in der Spikedichte zwischen den verschiedenen Non-REM-Schlafstadien festgestellt werden konnte. Insgesamt ist es demnach unwahrscheinlich, dass die Spikedichte durch Veränderung der Schlafphasen bewirkt wurde.

4.2.2 Reduktion der fokalen Spikes durch Slow Oscillations

Durch eine Hemmung der Auslösung von IEDs im hyperpolarisierten Down-State der SOs oder durch einen deaktivierenden Effekt von Delta-Aktivität auf die IEDs könnte es durch das Auslösen von SOs zu einer Verringerung der IEDs kommen. Auf diese zwei möglichen Mechanismen wird im Folgenden genauer eingegangen.

Die ausgelösten SOs könnten IEDs hemmen, weil sie während ihres hyperpolarisierten Down-States die Entstehung von IEDs verhindern könnten. In den Down-State-Phasen kommt es durch starke Inhibition zu wenig neuronaler Aktivität. Die Down-States sind allerdings nur wenige 100 ms lang (Klinzing et al. 2016; Klinzing et al. 2021) und würden die IEDs vielleicht nur sehr kurz unterbrechen, was gegen den Mechanismus sprechen würde. Jedoch kam es in der Studie von (Fattinger et al. 2019) zu einer nicht signifikanten Erhöhung der IED-Rate bei Stimulation der Down-State-Phase von SOs, was nicht gegen diesen Mechanismus sprechen muss, weil das Ergebnis nicht signifikant ist. Selbst wenn die Stimulation in den Down-States wegen starker Hyperpolarisierung weniger wirksam wäre, könnte die Auslösung von SOs an anderen Zeitpunkten durchaus dazu führen, dass

weniger IEDs ausgelöst werden, wenn im Down-State der SOs immer eine wenig erregbare Phase entsteht.

Bei Erwachsenen mit Epilepsien konnte ein Zusammenhang von SOs und IEDs gezeigt werden, welcher zu einer Verstärkung von IEDs führt. Bei Epilepsien im Kindesalter zeigt sich ein aktivierender Effekt von Sigma- und ein deaktivierender Effekt von Delta-Aktivität auf die IEDs (Nobili et al. 2001; Nobili et al. 1999). Dieser Zusammenhang könnte zu einer negativen Korrelation von SOs und IEDs bei Kindern führen. So könnte es zu einer Reduktion der IEDs durch die von der auditorischen Stimulation ausgelösten SOs kommen. Jedoch treten im Tiefschlaf vermehrt IEDs auf (Clemens & Majoros 1987), was gegen diesen Mechanismus spricht.

4.2.3 Reduktion der fokalen Spikes durch Schlafspindeln und die Theorie der Refraktärzeit

Die letzte und meiner Meinung nach wahrscheinlichste Hypothese zur Erklärung der Reduktion der Spikedichte ist die, dass es durch das Auslösen von Spindeln zu einer Reduktion der IEDs kommt. Die auditorische Stimulation löst SOs und in deren Up-State Schlafspindeln aus. Dieser Mechanismus ist auch aus vorherigen Studien bekannt (Ngo et al. 2013a; Ngo et al. 2013b; Ngo et al. 2019; Ngo et al. 2015).

Schlafspindeln und IEDs könnten sich gegenseitig hemmen und so zu einer Verringerung der Spikedichte führen, indem sie um die gleichen thalamokortikalen Netzwerke konkurrieren. Dieser Hemmung könnte eine Refraktärzeit zugrunde liegen (s. u.).

Spikes bei Rolando-Epilepsie stehen in enger Verbindung zu Schlafspindeln. Spikes und Spindelaktivität erreichen in den gleichen Schlafphasen ihren Höhepunkt und scheinen von den gleichen Mechanismen erzeugt zu werden (Bruni et al. 2010; Nobili et al. 2000; Nobili et al. 1999; Şanlıdağ et al. 2020). Die Schlafspindeln scheinen bei Kindern mit Rolando-Epilepsie generell verändert zu sein. So wurden bei Betroffenen in einer Studie signifikant weniger Spindeln mit geringerer Amplitude und Dauer aufgezeichnet (Şanlıdağ et al. 2020), jedoch wurde in einer anderen Studie nur eine verringerte Spindelhäufigkeit und keine Veränderungen in Bezug auf Dauer, Frequenz und Amplitude der Schlafspindeln gefunden (Kramer et al. 2021). Die Verringerung der

Spindelhäufigkeit weist auf eine gestörte thalamokortikale Verbindung hin, welche wichtig für das Gedächtnis und viele weitere Funktionen ist, die bei Rolando-Epilepsie eingeschränkt sein können (siehe 1.3 Rolando-Epilepsie). In Nobili et al. 1999 wird vermutet, dass IEDs durch die gleichen Mechanismen reguliert werden, die Spindeln auslösen, weil der zeitliche Verlauf der Sigmaaktivität dem der IEDs stark ähnelt. Außerdem wird vermutet, dass Schlafspindeln Anfälle fördern könnten, da es kurz vor den Anfällen zu vermehrten hochfrequenten Oszillationen kommen kann (Şanlıdağ et al. 2020; Worrell et al. 2004). Jedoch wurden in den Studien keine Spindeln ausgelöst, und dass Spindeln und IEDs Ähnlichkeiten in der Entstehung haben, macht es sogar wahrscheinlicher, dass diese sich gegenseitig beeinflussen können. Die Annahme eines spikefördernden Effektes von Schlafspindeln widerspricht dem Ergebnis der über diese Arbeit hinausgehenden Analyse, bei der eine negative Korrelation von IEDs und Schlafspindeln gezeigt wurde (Klinzing et al. 2021). In einer aktuellen Studie von Kramer et al. 2021 (siehe auch 4.1 Vorangegangene Studien) wurde ein fokales Spindeldefizit und ebenfalls eine negative Korrelation von IEDs und Schlafspindeln bei der Rolando-Epilepsie gezeigt. Dort wird als Pathomechanismus der epileptischen Anfälle und kognitiven Einschränkungen eine Störung in den thalamokortikalen Netzwerken zugrunde gelegt. Als Indikator für diese Netzwerkstörungen wird die Spindelrate angenommen. Dies ist logisch, da Störungen in thalamokortikalen Netzwerken zur Entstehung der IEDs führen und diese gestörten Netzwerke dann auch schlechter physiologische Schlafspindeln bilden können (Beenhakker & Huguenard 2009), welche sehr wichtig für kognitive Prozesse sind, insbesondere für Konsolidierungsprozesse (Lüthi 2014). Das Schlafspindeldefizit wird auch als therapeutischer Ansatz gesehen. Durch Vermehrung der Spindeln könnte es zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und eventuell sogar zu einer Verbesserung der epileptischen Anfälle kommen (Kramer et al. 2021). Genau das ist der Ansatz dieser Arbeit.

Ein zusätzlicher möglicher Mechanismus, durch den IEDs und physiologische oszillatorische Elemente gehemmt werden könnten, wäre das Auslösen einer Refraktärzeit in thalamokortikalen Netzwerken. Mit der Refraktärzeit ist hier die Zeit gemeint, in der in thalamokortikalen Neuronen nach einer Spindel oder einem IED keine weitere Spindel oder IED ausgelöst werden kann.

Die stärkste Reduktion der Spikedichte fand sich in der Random-Delay-Kondition, also in einem variablen Abstand von 1-3 s nach dem negativen Peak. Dieses Ergebnis war unerwartet und es zeigt, dass die Stimulation direkt oder kurz nach den IEDs wenig Einfluss auf die Spikedichte hat.

Es könnte zu einer Refraktärzeit kommen, bei der nach dem Auslösen von SOs oder Spindeln durch Töne für eine kurze Zeit keine IEDs erzeugt werden können. Da Spindeln bekanntermaßen eine Refraktärzeit von fünf bis 20 Sekunden in thalamokortikalen Netzwerken auslösen, ist es wahrscheinlicher, dass diese Refraktärzeit durch Schlafspindeln ausgelöst wird. Die Refraktärzeit entsteht durch eine ausgedehnte Hyperpolarisation durch inhibierende Ströme in der langsamen Nachdepolarisationsphase der thalamischen Zellen (Krosigk et al. 1993; Lüthi & McCormick 1998). Dass auch auditorische Stimulation Schlafspindeln mit einer folgenden Refraktärzeit auslösen, stimmt auch mit der Studie von Ngo et al. 2015 überein, bei der gezeigt wurde, dass durch auditorische Stimulation nicht unbegrenzt aufeinanderfolgende SOs ausgelöst werden können. So waren nur zwei Stimulationen im Up-State des SOs genauso effektiv wie mehr Stimulationen. Dort zeigten durch einzelne Stimulationen zuverlässig erhöhte schnelle Spindelaktivitäten im Up-State der SOs, welche bei aufeinanderfolgenden Stimulationen deutlich abnehmend waren. Dies wurde auf eine Spindelrefraktärzeit zurückgeführt. Die Refraktärzeit nach Schlafspindeln könnte ein Schutz vor Übersynchronisation von SOs sein. Diese Refraktärzeit könnte vor epileptischen Anfällen schützen (Antony et al. 2018; Kim et al. 1995; Ngo et al. 2015). Es ist jedoch nicht gesichert, dass Spikes eine Spindelrefraktärzeit auslösen. Durch Refraktärzeiten wäre die Wahrscheinlichkeit Spikes aufzuzeichnen geringer. Diese geringere Aufzeichnung könnte entweder dadurch kommen, dass tatsächlich weniger Spikes ausgelöst werden oder dass die Amplitude der Spikes unter dem Threshold liegt und sie daher nicht aufgezeichnet werden.

In Tierversuchen konnte bei Ratten eine derartige Refraktärzeit nach IEDs gezeigt werden. Dabei wurden epileptische Fokuse durch Penicillingabe auf die Gehirnoberfläche erzeugt. Es wurde mit direkter elektrischer Stimulation über Elektroden auf der Gehirnoberfläche in abnehmendem Abstand nach IEDs stimuliert. Dabei zeigte sich ab einer Stärke von 6 V eine Auslösung von Spikes, die jedoch erst nach 2100 ms auftraten. Bei 25-30 V gelang eine Spikeauslösung 200-300 ms nach dem vorherigen Spike. Diese

Zeit bis zur nächsten Spikeauslösung konnte nicht weiter verkürzt werden. In einer Zeitspanne von 200 bis 800-900 ms konnten Spikes mit geringerer Amplitude durch starke Stimuli ausgelöst werden. Es zeigte sich also eine absolute Refraktärzeit bis 200 ms nach den IEDs und eine relative Refraktärzeit zwischen 200 und 900 ms. Diese Refraktärzeit könnte durch inhibitorische Prozesse kommen, die intrazellulär nach paroxysmalen Spikes zu starker Hyperpolarisation führen (Dorn & Witte 1995; Witte 2000). Inwieweit sich diese Ergebnisse auf Menschen mit Epilepsien übertragen lassen, ist ungeklärt. Auch in der Studie von Berenyi et al. 2012, bei der durch closed-loop Transcranial Electrical Stimulation Ratten mit generalisierten Spike-Wave-Episoden stimuliert wurden, die eine über 60%ige Verringerung der Dauer bewirkten, wird eine Refraktärzeit der thalamischen Neurone als Mechanismus der Unterbrechung der Anfälle angenommen (genauere Beschreibung der Studie siehe 1.5 Hypothese und Fragestellung). Für die Refraktärzeit spricht auch, dass in der Random-Delay-Kondition die Rate von Überschneidungen von Refraktärzeiten im Vergleich zu den anderen Konditionen am geringsten ist.

Tatsächlich wurde in Klinzing et al. 2021 eine negative Korrelation zwischen Spindeln und IEDs gefunden. Außerdem konnten innerhalb von 1,5 s nach Stimulation IEDs mit durchschnittlich geringerer Amplitude aufgezeichnet werden. Diese könnten durch eine relative Refraktärzeit verursacht sein. All das macht den Mechanismus der Refraktärzeit mit gegenseitiger Hemmung von IEDs und Spindeln wahrscheinlicher als die anderen Erklärungsansätze.

Zusammenfassend gesagt, liegt vermutlich ein kompetitiver Effekt von Schlafspindeln und IEDs in thalamokortikalen Netzwerken vor, welcher mit einer Refraktärzeit einhergehen und dadurch zu einer Reduktion der Spikedichte führen könnte.

4.3 Limitationen

Der genaue Mechanismus der Spikereduktion ist, wie viele Mechanismen in den Neurowissenschaften, ungeklärt. Im vorherigen Kapitel wurden Hypothesen aufgestellt und diskutiert, die für oder gegen den jeweiligen Ansatz sprechen. Diese Hypothesen sollten in der Zukunft durch weitere Studien genauer untersucht werden.

Es gibt wenige gute Studien über die Behandlung von Teilleistungsstörungen bei Rolando-Epilepsie, und diese beziehen sich hauptsächlich auf den Effekt von Medikamenten. Mehr randomisierte kontrollierte Studien auf diesem Gebiet wären wünschenswert.

Auch diese Studie hat wegen der geringen Versuchspersonenzahl eine begrenzte Aussagekraft und Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung. Daher sollten die Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden. Ob die Reduktion der IEDs tatsächlich einen Effekt auf die Kognition der Kinder hat, sollte auch untersucht werden.

Die Reduktion der Spikes war nur mäßig, und es sollte überprüft werden, ob sie sich steigern ließe, da bei einer geringen Reduktion auch wenig Effekt zu erwarten ist. Außerdem müsste die Stimulation über einen längeren Zeitraum hinweg präsentiert werden und begleitend kognitive Tests durchgeführt werden, um festzustellen, ob es eine positive Wirkung auf die Teilleistungsstörungen oder sogar auf die epileptischen Anfälle der Kinder gibt.

4.4 Potenzial und klinische Relevanz

Die auditorische Stimulation als Therapie hat ein großes Potenzial, weil sie ein nicht-verletzendes und relativ unkompliziertes Verfahren ist. Die Stimulation ist nicht mit den Nebenwirkungen der antiepileptische Medikamente belastet. Daher könnte es bei den Kindern mit Rolando-Epilepsie auch angewandt werden, wenn sie keine oder wenig einschränkende Anfälle haben.

Da das Auftreten von IEDs u. a. mit dem Auftreten von Teilleistungs-, Verhaltensstörungen sowie psychischen Störungen korreliert (Sarco et al. 2011; Wickens et al. 2017) (genauere Ausführung: siehe 1.3.3 Auswirkungen auf die Entwicklung), könnte die Stimulation potenziell therapeutisch zur Reduktion dieser Störungen eingesetzt werden. Durch antiepileptische Medikamente können IEDs reduziert werden. Die Auswirkung dieser auf die kognitiven Fähigkeiten der Kinder wird jedoch kontrovers diskutiert, da die Medikamente auch Nebenwirkungen mit Einfluss auf die Kognition haben (siehe 1.3.4 Bisherige Therapien). Negative Wirkungen der auditorischen Stimulation auf kognitive Fähigkeiten sind nicht zu erwarten.

Die anfallsorientierte Therapie ist symptomorientiert, während eine Therapie, welche die IEDs reduziert und ein eventuelles Spindeldefizit ausgleichen würde, vermutlich an der Ursache der Teilleistungsstörungen ansetzen würde.

Die auditorische Therapie hätte möglicherweise auch unabhängig von der Spikereduktion einen positiven Einfluss auf das Gedächtnis der Kinder. Die Stimulation hat bei gesunden erwachsenen Versuchspersonen das Gedächtnis positiv beeinflusst, indem sie SOs und in deren Up-State Spindeln auslöste (Ngo et al. 2013a; Ngo et al. 2013b). SOs und Schlafspindeln stehen mit einem positiven Effekt auf die Gedächtnisleistung in Verbindung (Rasch & Born 2013). Dieser Effekt könnte zusätzlich den Teilleistungsstörungen der Kinder entgegenwirken.

Ein weiterer potenzieller Effekt (der jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit steht) wäre eine Reduktion der epileptischen Anfälle durch eine Verminderung von IEDs. Ob es einen Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und der IED-Dichte gibt, wird kontrovers diskutiert und sollte in weiteren Studien festgestellt werden (Chvojka et al. 2019). Auch bei Rolando-Epilepsie ist nicht geklärt, ob die Spikedichte mit dem Anfallsrisiko korreliert (Xie et al. 2018). Auch wenn die Anfälle meistens selten sind (Panayiotopoulos et al. 2008; Wickens et al. 2017), wäre eine durch die Stimulation bewirkte Anfallsreduktion ein weiterer klinisch relevanter Effekt, der in Folgestudien mituntersucht werden sollte.

Bei Erfolg der Methode, auch in Folgestudien, sollte diese Art der Therapie bei Rolando-Epilepsie eingeführt werden. Außerdem sollte in weiteren Studien bei ähnlichen Epilepsieerkrankungen mit gut strukturierten Sharp-Waves im Schlaf überprüft werden, ob diese Art der Therapie auch dort wirkt. Eine Entstehung der IEDs im thalamokortikalen System wäre Voraussetzung, wenn die Refraktärzeits-Hypothese zutrifft. Langfristige Auswirkungen der Stimulation wären bei Kindern wahrscheinlicher, weil deren Gehirne eine höhere Plastizität haben (Johnston 2004). Diese Epilepsien wären u. a. das Panayiotopoulos-Syndrom, das Landau-Kleffner-Syndrom und das Pseudo-Lennox-Syndrom (Neubauer & Hahn 2014, S. 164-176). Bei diesen Erkrankungen gibt es meines Wissens bis jetzt keine klaren Therapieempfehlungen in Bezug auf die Behandlung der epileptischen Wellen. Da bei auditorischer Stimulation nicht mit

Nebenwirkungen zu rechnen ist, wäre die Behandlung im Gegensatz zu einer nebenwirkungsreichen medikamentösen Therapie besser vertretbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die auditorische Stimulation eine wirksame Methode zur Spikereduktion ist. Sie hat Vorteile durch ihre einfache und nicht-verletzende Durchführbarkeit ohne bedeutsame Nebenwirkungen, sodass sie auch bei Kindern ohne beeinflussende Anfälle zur Therapie infrage kommen würde. Das Ausmaß der Wirksamkeit auf die Teilleistungsstörungen und eventuell sogar auf die epileptischen Anfälle sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.5 Mögliche Folgestudien

Im Folgenden wird genauer darauf eingegangen, wie Folgestudien aussehen könnten, die auf den Ergebnissen dieser Arbeit beruhen und bei denen die auditorische Stimulation in einer effektiveren Weise durchgeführt werden könnte. So könnten weitere Erkenntnisse zur Effektivität der Stimulation und deren Einfluss auf Kognition, Verhalten und auch auf epileptische Anfälle gewonnen werden.

Die Studien sollten für eine bessere Aussagekraft mit mehr Versuchspersonen durchgeführt werden. Am besten wäre eine Durchführung bei den Kindern zu Hause, weil eine Therapie mit auditiver Stimulation auf Dauer auch bei den Kindern zu Hause durchgeführt werden würde. Das Vorgehen wäre auch mit weniger Aufwand für die Familien verbunden.

In der ersten Folgestudie sollte zunächst überprüft werden, ob sich die Ergebnisse dieser Arbeit reproduzieren lassen. Dazu könnte durchgehend eine Random-Stimulation im Non-REM-Schlaf durchgeführt werden, ohne Spikedetektion, nur in Bezug auf die Schlafstadien. Dieses Vorgehen würde die technische Durchführung der Stimulation erheblich erleichtern, weil eine Spikeerkennung und eine Stimulation in Bezug darauf nicht notwendig wäre. Hierfür wäre es ausreichend, Kinder mit Rolando-Epilepsie zu rekrutieren, randomisiert eine Nacht mit und ohne Stimulation durchzuführen und die Ergebnisse zu vergleichen. Eine solche Stimulation wäre wahrscheinlich effektiver als die Stimulation mit wechselnden Stimulationsbedingungen in Bezug auf die IEDs.

Es ist möglich, dass sich die Spikedichte durch angepasste Stimulationszeiten noch weiter verringern ließe (genauere Erklärung in 4.2.3 Reduktion der fokalen Spikes durch Schlafspindeln und die Theorie der Refraktärzeit). Wenn als Mechanismus der Spikereduktion von einer Refraktärzeit ausgegangen wird, in der nach Spikes oder Spindeln für eine bestimmte Zeit weniger leicht IEDs entstehen, könnten verschiedene Abstände der Tonstimulation in Bezug auf die Spikes ausgewählt und auf Effektivität hin analysiert werden. Wenn dabei die relative Refraktärzeit nach den IEDs ermittelt und jedes Mal kurz nach dieser Zeit stimuliert würde, wäre die Stimulation wahrscheinlich am effektivsten. Dafür könnten bei den Kindern der ersten Studie in einer oder weiteren Nächten Stimulationsbedingungen mit verschiedenen Abständen zu den Spikes untersucht werden. Diese müssten dann im Vergleich zueinander und zur Random- und Sham-Stimulation überprüft werden.

Es sollte möglichst einfach sein, die Kinder zu Hause zu stimulieren. Es könnten kabellose Knochenleitungskopfhörer mit z. B. zwei EEG-Elektroden (einer fokusnahen Elektrode und einer zur Referenz) verwendet werden. Der Vorteil von Knochenleitungskopfhörern ist, dass sie angenehmer zu tragen sind, weil sie nicht in den Ohren stecken und weniger leicht verrutschen können. Außerdem wären die Kinder nicht von ihren normalen Umgebungsgeräuschen abgeschirmt. Die Elektroden könnten über die Befestigung der Knochenleitungskopfhörer in Verbindung stehen.

Für Erwachsene gibt es bereits eine Art Stirnband mit EEG-Ableitung, welches durch eine closed-loop auditorische Stimulation den Schlaf vertieft und so zu mehr Energie und einer besseren Gedächtnisleistung während des Tages führen kann (Garcia-Molina et al. 2018). Ein ähnliches auf den Stimulationsmechanismus und die Größe angepasstes System für Kinder mit Rolando-Epilepsie wäre sinnvoll.

In einer nachfolgenden Langzeitstudie wären eine möglichst große Experimental- (mit nächtlicher Stimulation) und Kontrollgruppe (ohne Stimulation) mit Kindern mit Rolando-Epilepsie ideal. Diese sollten miteinander und mit gesunden Kindern (mit und ohne Stimulation) verglichen werden.

Die Kinder sollten zusammen mit ihren erziehungsberechtigten Personen Fragebögen zu Teilleistungs- und Verhaltensstörungen und zum bisherigen Verlauf ihrer Erkrankung ausfüllen und an validierten Gedächtnistests teilnehmen. Auch die gesunden Kinder

sollten diese Dokumente (abgesehen von Fragebögen über die Erkrankung) mit ihren Erziehungsberechtigten ausfüllen und an den Gedächtnistests teilnehmen.

Es sollte jederzeit für die Familien eine Kontaktmöglichkeit bei Fragen oder technischen Problemen geben. Im Verlauf der Studie sollten regelmäßige (zum Beispiel dreimonatige) Kontrolltermine mit Auswertung der Schlaf- und Stimulationsdaten durchgeführt werden. Diese sollten eine erneute Durchführung von Gedächtnistests sowie Fragebögen zur persönlichen und schulischen Entwicklung und zum Krankheitsverlauf mit Anfallsart und -häufigkeit der Kinder beinhalten. Sinnvoll wären auch regelmäßige Kontaktaufnahmen (z. B. einmal im Monat, am Anfang häufiger), um die Compliance der Familien zu unterstützen. Eine gute Zusammenarbeit mit dem behandelnden ärztlichen Personal wäre wünschenswert und würde zu einer erleichterten Rekrutierung und einer besseren Beurteilung des Erkrankungsverlaufs führen.

Nach einer vorher festgelegten Dauer (z. B. von einem Jahr) sollten die Daten der Kinder ausgewertet, miteinander und mit den anderen Gruppen verglichen werden und je nach Resultat Rückschlüsse für die weitere Behandlung dieser Erkrankung gezogen werden. Hier sollten Schlafqualität, Spikedichte, Teilleistungs- und Verhaltensstörungen, Leistungen in Gedächtnistests und Anfallssemiologie begutachtet werden. Zusätzlich könnte die Spindelhäufigkeit analysiert werden und daraus geschlossen werden, ob es einen Zusammenhang zwischen IED- oder Spindelhäufigkeit mit den Teilleistungsstörungen gibt. Dafür könnte die Detektionstechnik der Studie von Kramer et al. 2021 verwendet werden (siehe 4.1 Vorangegangene Studien).

Schwierigkeiten könnten durch Rekrutierungsprobleme, Aufwand und Kosten der Folgestudie entstehen.

Zusammengefasst gibt es noch viele offene Fragen zu diesem vielversprechenden Therapieansatz, die durch Folgestudien näher erörtert und geklärt werden könnten.

4.6 Verschiedene Stimulationsmöglichkeiten

Im Folgenden werden verschiedene Arten der nicht-verletzenden Gehirnstimulation dahingehend diskutiert, ob sie zur Stimulation bei Kindern mit Rolando-Epilepsie im Non-REM-Schlaf sinnvoll wären.

Eine auditorische Stimulation für gerade diese Epilepsieerkrankung ist naheliegend, weil das kortikale Hörzentrum im Bereich der Fokusse der Rolando-Epilepsie liegt (Panzer et al. 2015, S. 213; Sobotta & Becher 1973, S. 121). Es ist noch ungeklärt, ob die Art der Stimulation und die zugehörigen Gehirnbereiche einen Einfluss auf die Effektivität der Stimulation haben. Es gibt u. a. Hinweise auf Sprachverarbeitungsstörungen bei der Rolando-Epilepsie. Diese könnten in einem Zusammenhang mit einer leichten Latenzverzögerung und hoher Amplitude von auditorisch evozierten Potenzialen stehen (Tomé et al. 2014). Während die hohe Amplitude in mehreren Studien als ein Zeichen der Übererregbarkeit bei Rolando-Epilepsie gesehen wird, wurde die Latenzveränderung nicht konsequent in anderen Studien festgestellt (Boatman et al. 2008; Liasis et al. 2006). Bei einer Stimulation mit reinen Tönen kam es jedoch nur zu einer nicht-signifikanten Latenzverzögerung der auditorisch evozierten Potenziale (Tomé et al. 2014). Die Kinder mit Rolando-Epilepsie zeigen eine normale Funktion des primären auditiven Kortex, jedoch Störungen in nicht-primären auditiven Kortexarealen und eine nicht vorhandene oder verlangsamte Mismatch-Negativität, welche im Zusammenhang mit einer Sprachverarbeitungsstörung stehen (Boatman et al. 2008). All dies lässt keine Schlüsse auf das Ausmaß der Effektivität der auditorischen Stimulation im Vergleich zu anderen Stimulationsarten zu. Es könnte in weiteren Studien exploriert werden, ob ein ähnlicher oder besserer Effekt durch andere Arten der nicht-verletzenden Gehirnstimulation erzielt werden kann.

Andere sensorische Stimulationsansätze sind denkbar. Es konnte gezeigt werden, dass neben auditorischer Stimulation auch somatosensorische und visuelle Stimulation die Spindelaktivität signifikant in Dauer und Häufigkeit erhöhen (Sato et al. 2007). In einer aktuellen Studie bei gesunden Erwachsenen wurde eine schwache closed-loop Vibrationsstimulation (Frequenz < 1 Hz), welche sich an der Herzfrequenz der Versuchspersonen orientierte, über die ganze Nacht hinweg (schlafstadienunabhängig) durchgeführt. Die Stimulation hatte einen vertiefenden Effekt auf den SWS, einen beruhigenden Effekt auf das autonome Nervensystem über eine Herzfrequenzsynchronisation und verbesserte das Erinnerungsvermögen (Choi et al. 2020). In der Studie von Choi et al. 2020 standen die SOs im Vordergrund der Auswertung und nicht die Schlafspindeln. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Schlafspindeln in den Up-States der SOs ausgelöst wurden.

Eine Transkranielle Elektrische Stimulation (TES) zur Behandlung der Rolando-Epilepsie ist denkbar, da es sich um eine wenig-invasive, nicht-verletzende Stimulationsmethode handeln kann. In vorhergehenden Studien konnte auch mit diesem Verfahren ein Einfluss auf epileptische Wellen gezeigt werden (Del Felice et al. 2015; Palm et al. 2016). Eine Wirksamkeit einer TES auf die Häufigkeit von epileptischen Potenzialen, wie sie im Tierversuch mit closed-loop Stimulation bei Ratten durchgeführt wurde, ist möglich (genauere Erklärung 1.5 Hypothese und Fragestellung). Dort wurde eine TES mit auf dem Schädelknochen fixierten Elektroden mit einer Intensität von (10 mV/mm) angewandt. Es ist ungeklärt, ob eine wenig-invasive TES eine ähnliche Wirkung erzielt und inwieweit sich diese Ergebnisse auf Menschen übertragen lassen (Berenyi et al. 2012), wodurch ein Vergleich mit dieser Arbeit schwierig ist. TES wird bei verschiedenen neuropsychologischen Erkrankungen auch bei Kindern eingesetzt. Im Bereich der Epilepsiebehandlung konnte bei einigen therapieresistenten epileptischen Erkrankungen eine Verbesserung erreicht werden (Palm et al. 2016). Es gibt aber meines Wissens keine Studie mit dieser Behandlungsmethode zur Rolando-Epilepsie. Ob eine Behandlung der Rolando-Epilepsie mit nicht-verletzender TES wirksam ist, könnte in weiteren Studien geprüft werden.

Transkranielle Magnetische Stimulation (TMS) hat bei Epilepsien zu einer Reduktion von Anfällen und IEDs geführt (Joo et al. 2007; Tassinari et al. 2003). Da die Stimulation zu Muskelzuckungen führt (Hallett 2007) und von den Spulen Geräusche ausgehen (Dhamne et al. 2014), würde die Stimulation die Kinder beim Schlafen stören. Es ist ein teures Verfahren, dass nicht für die Stimulation der Kinder im Schlaf geeignet ist.

Ob eine andere Art der auditorischen Stimulation auch wirksam wäre, z. B. Musik, Meeresrauschen oder Gesprochenes, müsste in weiteren Studien überprüft werden. Diese Arten der auditorischen Stimulation sind jedoch schwerer messbar, und der direkte Effekt der Töne auf die IEDs ist nicht gut nachvollziehbar. Außerdem würden hier psychische Phänomene eine große Rolle spielen, weil diese Arten der auditorischen Stimulation einen emotionalen Effekt haben, der zusätzlich zur rein auditorischen Stimulation berücksichtigt werden muss.

Eine Reduktion von IEDs und epileptischen Anfällen durch Musik ist ein wenig beforschtes Gebiet. Der Mechanismus der Reduktion ist unbekannt, was eine

therapeutische Anwendung erschwert (Maguire 2017). Sie wird als mögliche Zusatztherapie bei refraktären Epilepsien angesehen und kann zu einer IED- und Anfallsreduktion führen (Rafiee et al. 2020; Sesso & Sicca 2020). In einer Langzeitstudie über drei Jahre bei Versuchspersonen mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen mit epileptischen Anfällen konnte durch nächtliches Vorspielen von Mozarts Sonate D-Dur für zwei Klaviere, KV 448 die Anfallshäufigkeit um 24 % reduziert werden (Bodner et al. 2012). Bei wachen Kindern mit Rolando-Epilepsie kam es zu einer Reduktion der Spikes durch Mozarts KV 448, aber nicht durch Beethovens Für Elise, was darauf schließen lässt, dass auch die Musik ausschlaggebend für die Behandlung ist (Turner 2004). Meines Wissens gibt es nur wenige Studien zum Bereich Musik-Stimulation bei Epilepsien und keine zur Stimulation im Schlaf bei Rolando Epilepsie. Jedoch hat Musik viele Eigenschaften und kann je nach Rhythmus, Geschwindigkeit und Tonleiter verschiedene Effekte u. a. auf Emotionen in weitreichenden neuronalen Netzwerken haben (Blood et al. 1999; Trimble & Hesdorffer 2017), sodass ein therapeutischer Effekt schwer auf eine einzelne Eigenschaft der jeweiligen Musik zurückgeführt werden kann. In dieser Arbeit wird der Wirkmechanismus ein anderer sein, weil es bei Musik nicht zur gezielten Triggerung von SOs oder Schlafspindeln kommt. Eine Aussage zu treffen, ob Musik sich positiv oder sogar positiver als die auditorische Stimulation mit 50 ms pink-noise Tönen auf die Rolando-Epilepsie auswirkt, ist also schwierig, denn Musik ist dafür zu vielschichtig und schlecht vergleichbar.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass andere Stimulationsmechanismen möglicherweise, ähnlich wie die auditorische Stimulation dieser Studie, zu einer Verringerung der IEDs und so zu einer Verringerung der Teilleistungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und vielleicht sogar der epileptischen Anfälle führen könnten.

Da die auditorische Stimulation dieser Studie wirksam war, ist es meiner Meinung nach zielführender, zunächst diese Art der Stimulation zu optimieren, auch weil sie vergleichsweise einfach bei den Kindern zu Hause angewendet werden könnte.

4.7 Herausforderungen bei der Betroffenenrekrutierung

Bei klinischen Studien ist die Suche nach Versuchspersonen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, häufig mit Schwierigkeiten verbunden. Gründe, welche gerade bei dieser Studie zu einer erschwerten Rekrutierung geführt haben, werden im Folgenden diskutiert.

Die erste Gruppe an Problemen ergibt sich aus der Teilnahmebereitschaft der Eltern. Es gibt viele Eltern, denen die Diagnose Epilepsie ängstliche und hilflose Gefühle bereitet, wobei es keinen Unterschied macht, ob die Prognose der Erkrankung gut oder schlecht ist (Bernhard et al. 2005). Diese Gefühle könnten zu einer abschirmenden Überfürsorglichkeit der Eltern führen, sodass sich Eltern von Kindern mit Erkrankungen wie der Rolando-Epilepsie trotz guter Prognose weniger oft zur Teilnahme an Studien entscheiden. Die Angst der Eltern kann durch Informationen aus dem Internet verstärkt werden (Shields & Snead 2009), da bei der Suche nach Erkrankungen auf viele mögliche negative Folgen der Erkrankungen und auch Medikamentennebenwirkungen hingewiesen wird, ohne dass eine Relation geschaffen wird, wie wahrscheinlich oder unwahrscheinlich diese Folgen sein können. Es werden auch Folgen oder Ursachen anderer epileptischer Erkrankungen mit häufig schwerwiegenderem klinischem Verlauf oder Ursachen wie Hirntumoren beschrieben. Die Ursachen oder Folgen werden so nicht durch medizinische Sachverständige in Beziehung gesetzt, auch nicht wie wahrscheinlich ein solcher Verlauf ist oder ob es überhaupt einen Zusammenhang mit der Rolando-Epilepsie gibt. Ein weiterer Grund könnte die Angst der Eltern sein, dass durch verschlechterten Schlaf während der Studiennacht ein epileptischer Anfall provoziert werden könnte. Schlafprobleme können einen negativen Einfluss auf Epilepsien haben (Al-Biltagi 2014), auch wenn die Wahrscheinlichkeit, insbesondere bei nur einer Versuchsnacht, vermutlich sehr gering sein wird.

Die Teilnahmebereitschaft der Eltern ist oft auch deshalb gering, weil die Studienteilnahme nicht mit direkten Vorteilen für die betroffenen Kinder verbunden ist. Es gibt nur einen indirekten Nutzen für die teilnehmenden Familien, da sie einen Beitrag zur Forschung an der Krankheit ihres Kindes leisten und so zu neuen Erkenntnissen über die Erkrankung und ihrer Behandlung beitragen können. Jedoch wurde allen Erziehungsberechtigten ausdrücklich gesagt, dass sie keinen Benefit für den Erkrankungsverlauf des eigenen Kindes erwarten können, denn: Auch wenn aus der

Studie möglicherweise eine neue therapeutische Methode entstehen sollte, müsste diese in Folgestudien konkretisiert werden und anschließend müssten geeignete Geräte zur Stimulation produziert werden. Um eine breitere Anwendung zu gewährleisten, müsste eine Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen sichergestellt werden. Das sind alles Gründe, warum es viele Jahre dauern kann, bis der Therapieansatz in der Praxis angewendet werden könnte. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Epilepsie ist also praktisch ausgeschlossen, dass den teilnehmenden Kindern ein Nutzen für ihren eigenen Erkrankungsverlauf aus der Teilnahme an der Studie entsteht.

Der Aufwand für Erziehungsberechtigte, mit ihrem Kind an der Studie teilzunehmen, war erheblich. Sie mussten mit ihrem Kind in einem Schlaflabor, also einer ungewohnten Umgebung, übernachten. Dazu kam eine Vorbereitungszeit von etwa zwei Stunden. Die Studiennächte fanden meist am Wochenende statt, weil die Erziehungsberechtigten in der Regel arbeiten müssen und die meisten Kinder schulpflichtig sind. Die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme von 20 € und einem 30 € Gutschein für Bücher oder Spielzeug ist gering, wenn bedacht wird, dass zwei Personen ungefähr 14 Stunden im Institut sein mussten, denn die Kinder haben in diesem Alter einen Schlafbedarf von etwa neun bis zwölf Stunden. Vorbereitungs- und Nachbereitungszeit, sowie Fahrtzeiten und Fahrtkosten kamen dazu, zusätzlich zu den vorherigen Aufklärungszeiten in der ärztlichen Sprechstunde und telefonisch durch die wissenschaftlich Mitarbeitenden.

Die Erziehungsberechtigten werden über die Studie aufgeklärt, jedoch hängt es zu einem großen Teil auch von den Kindern ab, ob diese an der Studie teilnehmen werden. Kinder benötigen einen besonders sensiblen Umgang. Gründe für die Kinder, nicht an der Studie teilnehmen zu wollen, könnte Angst vor der unbekanntem Situation während der Versuchsnacht sein. Außerdem wissen die Kinder, dass das Anbringen der Polysomnographie zeitaufwendig ist und sie lange still sitzen müssen. Auch die Kinder müssen gut mit altersentsprechend verständlichen Informationen darüber aufgeklärt werden, was bei der Studie genau auf sie zukommt, um eventuellen Ängsten entgegenzuwirken. Eine Motivation für die Kinder ist wahrscheinlich die Aufwandsentschädigung, welche jedoch verhältnismäßig gering ist (s. o.).

Es müssen immer mehr Versuchspersonen als vorgesehen gesucht werden, weil es häufig, wie auch in dieser Studie, dazu kommen kann, dass Versuchspersonen nicht in die Auswertung eingeschlossen werden können. Bei dieser Arbeit mussten wegen zu weniger IEDs oder technischen Problemen sechs Versuchspersonen von der Analyse ausgeschlossen werden.

Weitere Herausforderungen ergeben sich aus der zusätzlichen Belastung für das ärztliche Personal. Für dieses muss bei der Probandenrekrutierung neben der Zeit für die Behandlung weitere Zeit im Arbeitsalltag geschaffen werden, um die Betroffenen über die Studie zu informieren und ihnen Argumente für eine Teilnahme zu bieten. Dies kann in einem Arbeitsalltag mit vielen Betroffenen und oft wenigen Fachleuten für ein Krankheitsgebiet, in diesem Fall für Epilepsien im Kindesalter, schwierig sein. Außerdem müssen vom ärztlichen Personal die Betroffenen ausgeschlossen werden, die nicht den Einschlusskriterien der Studie entsprechen. Das sind z. B. Betroffene mit zusätzlichen Erkrankungen, wobei insbesondere psychische Komorbiditäten häufig sind (siehe 1.3.3 Auswirkungen auf die Entwicklung).

Briefe wurden an Kinderkliniken in Reutlingen, Waiblingen, Villingen und Stuttgart und an kinderärztliche Praxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen und bis nach Albstadt geschickt. Für die Angeschriebenen ergab sich kein Nutzen daraus, den von ihnen behandelten Kindern und deren Erziehungsberechtigten von der Teilnahmemöglichkeit an der Studie zu erzählen, sie zu überzeugen und aufzuklären, was sehr zeitintensiv ist.

Auch in anderen klinischen Studien, in denen Kinder mit Rolando-Epilepsie untersucht wurden, zeigen sich geringe Fallzahlen, insbesondere wenn ein zusätzlicher Aufwand für die Familien entsteht. Dies weist ebenfalls auf Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Kinder hin und schränkt die Aussagekraft der Studien ein (Ayaz et al. 2013; Fattinger et al. 2019; Tome et al. 2014; Wickens et al. 2017).

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollkinder war im Vergleich dazu einfach, weil es sehr viel mehr gesunde Kinder gibt und sie über einen Flyer, über den die Familien sich melden konnten oder über die Kinderdatenbank des Instituts für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie rekrutiert wurden. In der Kinderdatenbank finden Kinder, die bereits an Studien teilgenommen haben, deren Geschwister und

weitere Kinder, deren Erziehungsberechtigte sich mit einer Kontaktaufnahme zur Rekrutierung ihrer Kinder einverstanden erklärt haben. Es handelt sich also grundsätzlich um Familien, die einer Studienteilnahme offen gegenüberstehen.

Zusammenfassend gibt es eine große Anzahl von Gründen für eine recht aufwendige Probandenrekrutierung in dieser Studie. Die Hindernisse ergeben sich sowohl auf Seiten der betroffenen Kinder und ihrer Eltern als auch aus der Einbindung der Studie in die klinische Praxis. Nur durch die Entwicklung integrierter Prozesse zur nachhaltigen Probandenrekrutierung lassen sich diese Herausforderungen langfristig bewältigen.

4.8 Fazit

Abschließend lassen sich die wichtigsten Inhalte der Diskussion wie folgt zusammenfassen:

Durch die auditorische Stimulation wurde die Spikedichte bei Kindern mit Rolando-Epilepsie, besonders gut in der Random-Delay-Kondition, reduziert. Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, wie und warum es am deutlichsten in der Random-Delay-Stimulationsbedingung zur Spikereduktion kam. Ursächlich könnten ein Einfluss auf die Schlafphasen, eine Interaktion der IEDs mit den ausgelösten SOs oder eine gegenseitige Hemmung von IEDs und Schlafspindeln sein. Dass die Random-Delay-Kondition am effektivsten war, könnte an einer Refraktärzeit nach den IEDs liegen. Klinisch relevant ist, dass die Stimulation durch die Verringerung der IEDs zu einer Verringerung der Teilleistungsstörungen, Verhaltensstörungen und eventuell sogar der epileptischen Anfälle der Kinder führen könnte. Dazu müssten Folgestudien durchgeführt werden, durch die zunächst das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt werden sollte. Es ist wahrscheinlich, dass durch eine reine Random-Stimulation die Effektivität der Stimulation erhöht werden kann. Eine weitere Optimierung könnte durch Anpassung der Stimulationszeiten erfolgen. Es wurden praktische Überlegungen angestellt, wie Folgestudien aussehen könnten. Außerdem wurde die Möglichkeit erörtert, dass andere Arten der nicht-verletzenden Gehirnstimulation auch wirkungsvoll sein könnten. Am Ende wird diskutiert, dass die Herausforderungen bei der Probandenrekrutierung u. a. durch Ängste der Eltern und hohen Aufwand entstanden sein könnten.

5 Zusammenfassung

Die Rolando-Epilepsie, auch „Selbstlimitierende Epilepsie mit centrotemporalen Spikes“ ist die häufigste Epilepsie im Kindesalter. Oft ist sie assoziiert mit Teilleistungs- und Verhaltensstörungen, welche in manchen Fällen mit der Häufigkeit der epileptischen Spikes korrelieren. Da durch medikamentöse Therapien eingeschränkte und häufig nur vorübergehende Besserungen dieser Störungen gezeigt werden konnten und die Medikamente mit Nebenwirkungen behaftet sind, wird medikamentös in Bezug auf die in der Regel seltenen epileptischen Anfälle therapiert. Nicht-medikamentöse Therapieformen sind daher von großem Interesse. Pathologische Veränderungen der Hirnaktivität treten bei der Rolando-Epilepsie am prominentesten im Non-REM-Schlaf (Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf) auf. In vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass sich Hirnaktivität und vor allem oszillatorische Elemente im Schlaf durch auditorische Stimulation beeinflussen lassen (Ngo et al. 2013a; Ngo et al. 2013b). So wurde die Fragestellung entwickelt, ob sich die Häufigkeit der fokalen Spikes durch auditorische Stimulation beeinflussen ließe.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss einer auditorischen Stimulation mit 50 ms pink-noise Rauschtönen im Non-REM-Schlaf bei sieben Kindern mit Rolando-Epilepsie untersucht und mit sieben gesunden Kindern verglichen. Dabei wurden verschiedene Stimulationen in Bezug auf die epileptischen Spikes im Schlaf-EEG durchgeführt. Bei den Stimulationsbedingungen handelt es sich im Einzelnen um Stimulationen zum Zeitpunkt des negativen Peaks, des positiven Peaks, nach 0,5 s und in einem zufälligen Abstand von 1-3 s nach dem negativen Peak.

Durch die Stimulation kam es zu einer Reduktion der epileptischen Spikes, welche in der Random-Delay-Kondition im Vergleich zu Sham mit durchschnittlich 11,86 % am deutlichsten war. Die Schlafarchitektur der Kinder war normal und es zeigten sich keine Unterschiede der Schlafstruktur und der Schläfrigkeit der Kinder zwischen Betroffenen- und Kontrollgruppe.

Als Mechanismus der Spikereduktion wird vermutet, dass die Schlafspindeln und IEDs (Interictal Epileptic Discharges) um thalamokortikale Bahnen konkurrieren. Durch die auditorische Stimulation werden Slow Waves ausgelöst und in deren Up-States

Schlafspindeln. Nach den IEDs und Schlafspindeln könnte es durch eine Refraktärzeit dazu kommen, dass für eine kurze Zeit nach den ausgelösten Spindeln keine IEDs oder nur solche mit geringerer Amplitude ausgelöst werden können. In weiteren Studien wäre es sinnvoll, die Stimulation zu optimieren, z.B. indem lediglich in der Random-Bedingung stimuliert wird oder der zeitliche Abstand der Stimulation zu IEDs kontinuierlich kontrolliert wird. Die Ergebnisse der Arbeit können zu einer neuen Therapiestrategie führen. Sie werfen zusätzlich weitere Fragen auf, welche in zukünftigen Studien überprüft werden sollten.

Durch Herausforderungen bei der Versuchspersonenrekrutierung kam es zu einem verlängerten Rekrutierungszeitraum. Um dem entgegenzuwirken, wurden erfolgreich neue Strategien zur Rekrutierung von Kindern mit Rolando-Epilepsie entwickelt. In diesem Rahmen wurden Krankenhäuser und Kinderarztpraxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in die Rekrutierung einbezogen. Ein institutsübergreifendes Rekrutierungskonzept, das auch bei zukünftigen Studien angewandt werden kann, hat sich im Rahmen dieser Arbeit als zielführend erwiesen.

Zusammenfassend ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit, dass die auditorische Stimulation mit 50 ms pink-noise Tönen an zufälligen Zeitpunkten zu einer Verringerung von epileptischen Spikes führt. Diese Methode ist vielversprechend, da sie zur Entwicklung einer Behandlungsmethode zur Verringerung der Teilleistungs- und Verhaltensstörungen führen könnte, ohne dass bedeutsame Nebenwirkungen zu erwarten sind.

6 Literaturverzeichnis

Al-Biltagi, M. A. (2014): Childhood epilepsy and sleep. In: World journal of clinical pediatrics, 3, 43-45.

Antony, J. W., Piloto, L., Wang, M., Pacheco, P., Norman, K. A. & Paller, K. A. (2018): Sleep Spindle Refractoriness Segregates Periods of Memory Reactivation. In: Current Biology, 28, 1736-1743.

Askitopoulou, H. (2015): Sleep and Dreams: From Myth to Medicine in Ancient Greece. In: Journal of Anesthesia History, 1, 70-75.

Ayaz, M., Karakaya, I., Ayaz, A. B., Kara, B. & Kutlu, M. (2013): Psychiatric and neurocognitive evaluation focused on frontal lobe functions in rolandic epilepsy. In: Nöro Psikiyatri Arşivi/ Archives of Neuropsychiatry, 50, 209-215.

Baglietto, M. G., Battaglia, F. M., Nobili, L., Tortorelli, S., De Negri, E., Calevo, M. G., Veneselli, E. & De Negri, M. (2001): Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. In: Developmental Medicine & Child Neurology 43, 407-412.

Beelke, M., Nobili, L., Baglietto, M. G., De Carli, F., Robert, A., De Negri, E. & Ferrillo, F. (2000): Relationship of sigma activity to sleep interictal epileptic discharges: a study in children affected by benign epilepsy with occipital paroxysms. In: Epilepsy Research, 40, 179-186.

Beenhakker, M. P. & Huguenard, J. R. (2009): Neurons that Fire Together Also Conspire Together: Is Normal Sleep Circuitry Hijacked to Generate Epilepsy? In: Neuron, 62, 612-632.

Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., Tomson, T. & Hauser, W. A. (2010): Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. In: Epilepsia, 51, 671-675.

Ben-Zeev, B., Watemberg, N., Lerman, P., Barash, I., Brand, N. & Lerman-Sagie, T. (2004): Sulthiame in childhood epilepsy. In: Pediatrics International, 46, 521-524.

Berenyi, A., Belluscio, M., Mao, D. & Buzsaki, G. (2012): Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. In: Science, 337, 735-737.

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J. J., French, J., Glauser, T. A. & Mathern, G. W. (2010): Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. In: Aktuelle Neurologie, 37, 120-130.

Berger, H. (1934): Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 51, 1947-1949.

- Bernhard, M. K., Ohlenbusch, T., Struß, A.-K., Bergmann, L., Dalitz, E., Nickel, P. & Merckenschlager, A. (2005): Epilepsie–Elternwahrnehmung und Bewältigung einer chronischen Krankheit. In: *Kinder-und Jugendmedizin*, 5, 68-72.
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C. L. & Vaughn, B. V. (2012): *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Besedovsky, L., Lange, T. & Haack, M. (2019): The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. In: *Physiological Reviews*, 99, 1325-1380.
- Besedovsky, L., Ngo, H.-V. V., Dimitrov, S., Gassenmaier, C., Lehmann, R. & Born, J. (2017): Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. In: *Nature Communications*, 8.
- Blood, A. J., Zatorre, R. J., Bermudez, P. & Evans, A. C. (1999): Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. In: *Nature Neuroscience*, 2, 382-387.
- Boatman, D. F., Trescher, W. H., Smith, C., Ewen, J., Los, J., Wied, H. M., Gordon, B., Kossoff, E. H., Gao, Q. & Vining, E. P. (2008): Cortical auditory dysfunction in benign rolandic epilepsy. In: *Epilepsia*, 49, 1018-1026.
- Bodner, M., Turner, R. P., Schwacke, J., Bowers, C. & Norment, C. (2012): Reduction of seizure occurrence from exposure to auditory stimulation in individuals with neurological handicaps: a randomized controlled trial. In: *PLoS One*, 7.
- Borbely, A. A. & Achermann, P. (1999): Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: *Journal of biological rhythms*, 14, 559-570.
- Bouma, P. A., Bovenkerk, A. C., Westendorp, R. G. J. & Brouwer, O. F. (1997): The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. In: *Neurology*, 48, 430-437.
- Bruni, O., Novelli, L., Luchetti, A., Zarowski, M., Meloni, M., Cecili, M., Villa, M. & Ferri, R. (2010): Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Clinical Neurophysiology*, 121, 665-671.
- Buchhalter, J. R. (2012): The relationship between nocturnal discharges and language dysfunction in rolandic epilepsy: treat the child, not the adage. In: *Epilepsy Currents*, 12, 192-193.
- Buguet, A., Bourdon, L., Bouteille, B., Cespuglio, R., Vincendeau, P., Radomski, M. & Dumas, M. (2001): The duality of sleeping sickness: focusing on sleep. In: *Sleep medicine reviews*, 5, 139-153.
- Campbell, S. S. & Tobler, I. (1984): Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 8, 269-300.

Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J. R., Bromfield, E., Eross, L., Halasz, P., Karmos, G., Csercsa, R., Wittner, L. & Ulbert, I. (2009): The human K-complex represents an isolated cortical down-state. In: *Science*, 324, 1084-1087.

Chaddock, L., Hillman, C. H., Buck, S. M. & Cohen, N. J. (2011): Aerobic Fitness and Executive Control of Relational Memory in Preadolescent Children. In: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43, 344-349.

Choi, S. H., Kwon, H. B., Jin, H. W., Yoon, H., Lee, M. H., Lee, Y. J. & Park, K. S. (2020): Weak Closed-Loop Vibrational Stimulation Improves the Depth of Slow-wave Sleep and Declarative Memory Consolidation. In: *Sleep*.

Chvojka, J., Kudlacek, J., Chang, W. C., Novak, O., Tomaska, F., Otahal, J., Jefferys, J. G. R. & Jiruska, P. (2019): The role of interictal discharges in ictogenesis - A dynamical perspective. In: *Epilepsy & Behavior*.

Cirelli, C. & Tononi, G. (2008): Is sleep essential? In: *PLoS Biology*, 6.

Cirelli, C. & Tononi, G. (2017): The Sleeping Brain. In: *Cerebrum*, 2017, 1-11.

Clemens, B. & Majoros, E. (1987): Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. In: *Epilepsia*, 28, 24-27.

Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G. & Wang, Y. T. (2010): Long-term depression in the CNS. In: *Nature Review Neuroscience*, 11, 459-473.

Davis, F. C., Frank, M. G. & Heller, H. C. (1999): Ontogeny of sleep and circadian rhythms. Turek, F. (Hrsg.), In: *Regulation of sleep and circadian rhythms*. Boca Raton: CRC Press, 45-106.

Deboer, T. (2015): Behavioral and Electrophysiological Correlates of Sleep and Sleep Homeostasis. Meerlo, P., Benca, R. M. & Abel, T. (Hrsg.), In: *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Funktion*. Heidelberg: Springer Verlag, 1-24.

Del Felice, A., Magalini, A. & Masiero, S. (2015): Slow-oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Memory in Temporal Lobe Epilepsy by Altering Sleep Spindle Generators: A Possible Rehabilitation Tool. In: *Brain Stimulation*, 8, 567-573.

Deonna, T., Roulet-Perez, E., Cronel-Ohayon, S. & Mayor-Dubois, C. (2010): Correspondence on “Deterioration in Cognitive Function in Children With Benign Epilepsy of Childhood With Central Temporal Spikes Treated With Sulthiame”. In: *Journal of Child Neurology*, 25, 127-128.

Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (2006a) Empfehlungen für die Durchführung von EEG-Ableitungen in Klinik und Praxis bei Erwachsenen. Darmstadt: Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (2006b) Empfehlungen für die Durchführung von EEG-Ableitungen in Klinik und Praxis bei Kindern. Darmstadt: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung.

Dhamne, S. C., Kothare, R. S., Yu, C., Hsieh, T.-H., Anastasio, E. M., Oberman, L., Pascual-Leone, A. & Rotenberg, A. (2014): A Measure of Acoustic Noise Generated From Transcranial Magnetic Stimulation Coils. In: *Brain Stimulation*, 7, 432-434.

Diamond, A. (2013): Executive Functions. In: *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.

Diamond, A. & Lee, K. (2011): Interventions Shown to Aid Executive Function Development in Children 4 to 12 Years Old. In: *Science*, 333, 959-964.

Diekelmann, S. & Born, J. (2010): The memory function of sleep. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 114-126.

Dorn, T. & Witte, O. W. (1995): Refractory periods following interictal spikes in acute experimentally induced epileptic foci. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 80-85.

Drosopoulos, S., Schulze, C., Fischer, S. & Born, J. (2007): Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. In: *Journal of Experimental Psychology: General*, 136, 169.

Dryżałowski, P., Józwiak, S., Franckiewicz, M. & Strzelecka, J. (2018): Benign epilepsy with centrotemporal spikes – Current concepts of diagnosis and treatment. In: *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 52, 677-689.

Dudai, Y. (2012): The Restless Engram: Consolidations Never End. In: *Annual Review of Neuroscience*, 35, 227-247.

El Shakankiry, H. M. (2010): Epileptiform discharges augmented during sleep: Is it a trait with diverse clinical presentation according to age of expression? In: *Epilepsy research*, 89, 113-120.

El Shakankiry, H. M. (2011): Sleep physiology and sleep disorders in childhood. In: *Nature and Science of Sleep*, 3, 101.

Engler, F., Maeder-Igvar, M., E., R. & Deonna, T. (2003): Treatment with Sulthiame (Ospolot®) in Benign Partial Epilepsy of Childhood and Related Syndromes: An Open Clinical and EEG Study. In: *Neuropediatrics*, 34, 105-109.

Erler, M. (2006): Platon. München: C. H. Beck oHG Verlag.

Espy, K. A. (2004): Using Developmental, Cognitive, and Neuroscience Approaches to Understand Executive Control in Young Children. In: *Developmental Neuropsychology*, 26, 379-384.

- Everson, C. A. (1993): Sustained sleep deprivation impairs host defense. In: *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 265, R1148-R1154.
- Fallone, G., Owens, J. A. & Deane, J. (2002): Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. In: *Sleep medicine reviews*, 6, 287-306.
- Fattering, S., Heinzle, B. B., Ramantani, G., Abela, L., Schmitt, B. & Huber, R. (2019): Closed-Loop Acoustic Stimulation During Sleep in Children With Epilepsy: A Hypothesis-Driven Novel Approach to Interact With Spike-Wave Activity and Pilot Data Assessing Feasibility. In: *Frontiers in Human Neuroscience*, 13.
- Fernandez, L. M. & Lüthi, A. (2020): Sleep spindles: mechanisms and functions. In: *Physiological Reviews*, 100, 805-868.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Peruca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. & Wiebe, S. (2014): A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 55, 475-482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L. & Moshé, S. L. (2018): Anleitung („instruction manual“) zur Anwendung der operationalen Klassifikation von Anfallsformen der ILAE 2017. In: *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 282-295.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshe, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E. & Zuberi, S. M. (2017): Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia*, 58, 522-530.
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. J. (2005): Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia*, 46, 470-472.
- Frankland, P. W. & Bontempi, B. (2005): The organization of recent and remote memories. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119-130.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K. & Born, J. (2002): Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. In: *The Journal of Neuroscience*, 22, 6830-6834.
- Garcia-Molina, G., Tsoneva, T., Jasko, J., Steele, B., Aquino, A., Baher, K., Pastoor, S., Pfundtner, S., Ostrowski, L. & Miller, B. (2018): Closed-loop system to enhance slow-wave activity. In: *Journal of neural engineering*, 15.
- Gkampeta, A. & Pavlou, E. (2012): Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes – BECTS. In: *Epilepsy Research*, 101, 197-201.

Gross-Selbeck, G., Wegener, A., Benkel-Herrenbrück, I. & Schmitz, N. (2004): Das EEG bei den idiopathischen fokalen Epilepsien—wann behandeln? In: *Zeitschrift für Epileptologie*, 17, 90-102.

Hakim, F., Wang, Y., Zhang, S. X., Zheng, J., Yolcu, E. S., Carreras, A., Khalyfa, A., Shirwan, H., Almendros, I. & Gozal, D. (2014): Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. In: *Cancer Research*, 74, 1329-1337.

Hallett, M. (2007): Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. In: *Neuron*, 55, 187-199.

Hemmeter, U. M. & Kundermann, B. (2020): Leistung. Peter, H., Penzel, T., Peter, J. H. & Peter, J. G. (Hrsg.), In: *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1-4.

Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. & Tononi, G. (2004): Local sleep and learning. In: *Nature*, 430, 78-81.

Hughes, J. R. (2010): Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. In: *Epilepsy & Behavior*, 19, 197-203.

Imeri, L. & Opp, M. R. (2009): How (and why) the immune system makes us sleep. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 199-210.

Institute of Medicine of the National Academies (2006): *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington, DC: The National Academies Press.

Jessen, N. A., Munk, A. S., Lundgaard, I. & Nedergaard, M. (2015): The Glymphatic System: A Beginner's Guide. In: *Neurochemical Research*, 40, 2583-2599.

Johnston, M. V. (2004): Clinical disorders of brain plasticity. In: *Brain and Development*, 26, 73-80.

Joo, E. Y., Han, S. J., Chung, S.-H., Cho, J.-W., Seo, D. W. & Hong, S. B. (2007): Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. In: *Clinical Neurophysiology*, 118, 702-708.

Kellaway, P. (2000): The Electroencephalographic Features of Benign Centrotemporal (Rolandic) Epilepsy of Childhood. In: *Epilepsia*, 41, 1053-1056.

Kim, E.-H., Yum, M.-S., Kim, H.-W. & Ko, T.-S. (2014): Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: 37, 54-58.

Kim, H., Kim, S. Y., Lim, B. C., Hwang, H., Chae, J. H., Choi, J., Kim, K. J. & Dlugos, D. J. (2018): Spike persistence and normalization in benign epilepsy with centrotemporal spikes - Implications for management. In: *Brain & Development*, 40, 693-698.

Kim, U., Bal, T. & McCormick, D. A. (1995): Spindle waves are propagating synchronized oscillations in the ferret LGNd in vitro. In: *Journal of Neurophysiology*, 74, 1301-1323.

Kimata, H. (2002): Enhancement of allergic skin responses by total sleep deprivation in patients with allergic rhinitis. In: *International Archives of Allergy and Immunology*, 128, 351-352.

Klinzing, J. G., Molle, M., Weber, F., Supp, G., Hipp, J. F., Engel, A. K. & Born, J. (2016): Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. In: *NeuroImage*, 134, 607-616.

Klinzing, J. G., Niethard, N. & Born, J. (2019): Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. In: *Nature Neuroscience*, 22, 1598-1610.

Klinzing, J. G., Tashiro, L., Ruf, S., Wolff, M., Born, J. & Ngo, H.-V., V. (2021): Auditory stimulation during sleep suppresses spike activity in benign epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Cell Reports Medicine*, 2 100432.

Knischek, S. (2007): *Lebensweißeiten berühmter Philosophen*. 6. Auflage: Humboldt Verlags GmbH.

Kramer, M. A., Stoyell, S. M., Chinappen, D., Ostrowski, L. M., Spencer, E. R., Morgan, A. K., Emerton, B. C., Jing, J., Westover, M. B. & Eden, U. T. (2021): Focal sleep spindle deficits reveal focal thalamocortical dysfunction and predict cognitive deficits in childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Journal of Neuroscience*.

Krosigk, M. v., Bal, T. & McCormick, D. A. (1993): Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. In: *Science*, 261, 361-364.

Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B. & Pietrowsky, R. (2008): An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. In: *Journal of Sleep Research*, 17, 3-10.

Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T., Diekelmann, S. & Born, J. (2011): Sleep after vaccination boosts immunological memory. In: *Journal of Immunology*, 187, 283-290.

Lemke, J. R., Lal, D., Reinthaler, E. M., Steiner, I., Nothnagel, M., Alber, M., Geider, K., Laube, B., Schwake, M., Finsterwalder, K., Franke, A., Schilhabel, M., Jahn, J. A., Muhle, H., Boor, R., Van Paesschen, W., Caraballo, R., Fejerman, N., Weckhuysen, S., De Jonghe, P., Larsen, J., Moller, R. S., Hjalgrim, H., Addis, L., Tang, S., Hughes, E., Pal, D. K., Veri, K., Vaher, U., Talvik, T., Dimova, P., Guerrero Lopez, R., Serratos, J. M., Linnankivi, T., Lehesjoki, A.-E., Ruf, S., Wolff, M., Buerki, S., Wohlrab, G., Kroell, J., Datta, A. N., Fiedler, B., Kurlmann, G., Kluger, G., Hahn, A., Haberlandt, D. E., Kutzer, C., Sperner, J., Becker, F., Weber, Y. G., Feucht, M., Steinbock, H., Neophythou, B., Ronen, G. M., Gruber-Sedlmayr, U., Geldner, J., Harvey, R. J., Hoffmann, P., Herms, S., Altmuller, J., Toliat, M. R., Thiele, H., Nurnberg, P., Wilhelm, C., Stephani, U., Helbig, I., Lerche, H., Zimprich, F., Neubauer, B. A., Biskup, S. & von Spiczak, S. (2013):

Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. In: *Nature Genetics*, 45, 1067-1072.

Liasis, A., Bamiou, D., Boyd, S. & Towell, A. (2006): Evidence for a neurophysiologic auditory deficit in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Journal of Neural Transmission*, 113, 939-949.

Lüthi, A. (2014): Sleep Spindles. In: *The Neuroscientist*, 20, 243-256.

Lüthi, A. & McCormick, D. A. (1998): Periodicity of thalamic synchronized oscillations: the role of Ca²⁺-mediated upregulation of I_h. In: *Neuron*, 20, 553-563.

Maguire, M. (2017): Epilepsy and music: practical notes. In: *Practical Neurology*, 17, 86-95.

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M. & Born, J. (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. In: *Nature*, 444, 610-613.

McGaugh, J. L. (2000): Memory – a century of consolidation. In: *Science*, 287, 248-251.

Milnik, V. (2009): *Elektrophysiologie in der Praxis*. München: Elsevier & Fischer Verlag.

Miranda, M. J. & Ahmad, B. B. (2017): Treatment of rolandic epilepsy. In: *Ugeskr Laeger*, 179.

Mirandola, L., Cantalupo, G., Vaudano, A. E., Avanzini, P., Ruggieri, A., Pisani, F., Cossu, G., Tassinari, C. A., Nichelli, P. F. & Benuzzi, F. (2013): Centrottemporal spikes during NREM sleep: the promoting action of thalamus revealed by simultaneous EEG and fMRI coregistration. In: *Epilepsy & behavior case reports*, 1, 106-109.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000): The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. In: *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.

Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L. & Born, J. (2011): Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. In: *Sleep*, 34, 1411-1421.

Navarrete, M., Schneider, J., Ngo, H.-V. V., Valderrama, M., Casson, A. J. & Lewis, P. A. (2020): Examining the optimal timing for closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep in young and older adults. In: *Sleep*, 43, 1-14.

Nayrac, P. & Beaussart, M. (1958): Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases. In: *Nature Reviews Neurology*, 99, 201-206.

Neske, G. T. (2015): The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. In: *Front Neural Circuits*, 9.

Neubauer, B. A., Fiedler, B., Himmelein, B., Kampfer, F., Lassker, U., Schwabe, G., Spanier, I., Tams, D., Bretscher, C., Moldenhauer, K., Kurlemann, G., Weise, S., Tedroff, K., Eeg-Olofsson, O., Wadelius, C. & Stephani, U. (1998): Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. In: *Neurology*, 51, 1608-1612.

Neubauer, B. A. & Hahn, A. (2014): *Dooses Epilepsien im Kindes-und Jugendalter*. Springer.

Neumann, H., Helmke, F., Thiels, C., Polster, T., Selzer, L. M., Daseking, M., Petermann, F. & Lucke, T. (2016): Cognitive Development in Children with Benign Rolandic Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes - Results of a Current Systematic Database Search. In: *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 84, 617-632.

Ngo, H.-V. V., Claussen, J. C., Mölle, M. & Born, J. (2013a): Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. In: *Journal of Sleep Research*, 22, 22-31.

Ngo, H.-V. V., Martinetz, T., Born, J. & Mölle, M. (2013b): Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. In: *Neuron*, 78, 545-553.

Ngo, H. V., Seibold, M., Boche, D. C., Mölle, M. & Born, J. (2019): Insights on auditory closed-loop stimulation targeting sleep spindles in slow oscillation up-states. In: *Journal of Neuroscience Methods*, 316, 117-124.

Ngo, H. V. V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Molle, M. & Born, J. (2015): Driving Sleep Slow Oscillations by Auditory Closed-Loop Stimulation – A Self-Limiting Process. In: *Journal of Neuroscience*, 35, 6630-6638.

Niethard, N., Ngo, H.-V. V., Ehrlich, I. & Born, J. (2018): Cortical circuit activity underlying sleep slow oscillations and spindles. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115, E9220-E9229.

Nobili, L., Baglietto, M. G., Beelke, M., Carli, F., Negri, E., Tortorelli, S. & Ferrillo, F. (2000): Spindles-Inducing Mechanism Modulates Sleep Activation of Interictal Epileptiform Discharges in the Landau-Kleffner Syndrome. In: *Epilepsia*, 41, 201-206.

Nobili, L., Baglietto, M. G., Beelke, M., De Carli, F., De Negri, E., Gaggero, R., Rosadini, G., Veneselli, E. & Ferrillo, F. (2001): Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWSS syndrome: relationship with sigma and delta activities. In: *Epilepsy Research*, 44, 119-128.

Nobili, L., Ferrillo, F., Baglietto, M. G., Beelke, M., De Carli, F., De Negri, E., Schiavi, G., Rosadini, G. & De Negri, M. (1999): Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. In: *Clinical Neurophysiology*, 110, 39-46.

Oguni, H. (2011): Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? In: *Brain & Development*, 33, 207-212.

Operto, F. F., Pastorino, G. M. G., Mazza, R., Roccella, M., Carotenuto, M., Margari, L. & Verrotti, A. (2019): Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: A 2-year follow-up. In: *Epilepsy & Behavior*, 97, 187-191.

Opp, M. R. (2005): Cytokines and sleep. In: *Sleep Medicine Reviews*, 9, 355-364.

Owens, J. A., Spirito, A., McGuinn, M. & Nobile, C. (2000): Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. In: *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 21, 27-36.

Pal, D. K., Li, W., Clarke, T., Lieberman, P. & Strug, L. J. (2010): Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. In: *Genes, Brain and Behavior*, 9, 1004-1012.

Palm, U., Segmiller, F. M., Epple, A. N., Freisleder, F.-J., Koutsouleris, N., Schulte-Körne, G. & Padberg, F. (2016): Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. In: *Journal of Neural Transmission*, 123, 1219-1234.

Panayiotopoulos, C. P., Michael, M., Sanders, S., Valeta, T. & Koutroumanidis, M. (2008): Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. In: *Brain*, 131, 2264-2286.

Panzer, A., Polster, T. & Siemens, H. (2015): *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*. 3. Auflage: Bern: Hans Huber Verlag.

Pape, H.-C. (2019): *Wachheit und Schlaf*. Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (Hrsg.), In: *Physiologie*. 9. Auflage: Stuttgart: Thieme, 931-939.

Parmeggiani, P. L. (2003): Thermoregulation and sleep. In: *Frontiers in Bioscience*, 8.

Paruthi, S., Brooks, L. J., D'Ambrosio, C., Hall, W. A., Kotagal, S., Lloyd, R. M., Malow, B. A., Maski, K., Nichols, C., Quan, S. F., Rosen, C. L., Troester, M. M. & Wise, M. S. (2016): Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12, 1549-1561.

Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X. & Maquet, P. (2001): Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. In: *Neuroreport*, 12, A111-A124.

Penzel, T. (2020): *Polysomnographie und Hypnogramm*. Peter, H., Penzel, T., Peter, J. H. & Peter, J. G. (Hrsg.), In: *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1-6.

Plihal, W. & Born, J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 534-547.

Prather, A. A., Hall, M., Fury, J. M., Ross, D. C., Muldoon, M. F., Cohen, S. & Marsland, A. L. (2012): Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. In: *Sleep*, 35, 1063-1069.

Rafiee, M., Patel, K., Groppe, D. M., Andrade, D. M., Bercovici, E., Bui, E., Carlen, P. L., Reid, A., Tai, P. & Weaver, D. (2020): Daily listening to Mozart reduces seizures in individuals with epilepsy: A randomized control study. In: *Epilepsia Open*.

Rasch, B. & Born, J. (2013): About sleep's role in memory. In: *Physiological Reviews*, 93, 681-766.

Rating, D., Wolf, C. & Bast, T. (2000): Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. In: *Epilepsia*, 41, 1284-1288.

Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda (Maryland): US Department of Health, Education and Welfare.

Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. & Press, D. Z. (2004): Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. In: *Current Biology*, 14, 208-212.

Rote Liste (2019): *Rote Liste 2019*. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH.

Sadeh, A., Hauri, P. J., Kripke, D. F. & Lavie, P. (1995): The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders. In: *Sleep*, 18, 288-302.

Sánchez Fernández, I., Loddenkemper, T., Galanopoulou, A. S. & Moshé, S. L. (2015): Should epileptiform discharges be treated? In: *Epilepsia*, 56, 1492-1504.

Şanlıdağ, B., Köken, Ö. Y., Temel, E. Ü., Arhan, E., Aydın, K. & Serdaroğlu, A. (2020): Benign epilepsy with centrotemporal spikes: Is there a thalamocortical network dysfunction present? In: *Seizure*, 79, 44-48.

Sarco, D. P., Boyer, K., Lundy-Krigbaum, S. M., Takeoka, M., Jensen, F., Gregas, M. & Waber, D. P. (2011): Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. In: *Epilepsy and Behavior*, 22, 298-303.

Sato, Y., Fukuoka, Y., Minamitani, H. & Honda, K. (2007): Sensory Stimulation Triggers Spindles During Sleep Stage 2. In: *Sleep*, 30, 511-518.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W. & Moshé, S. L. (2018): ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. In: *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 296-306.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2017): ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia*, 58, 512-521.

Sesso, G. & Sicca, F. (2020): Safe and Sound: meta-analyzing the Mozart Effect on epilepsy. In: *Clinical Neurophysiology*, 1610-1620.

- Shields, W. D. & Snead, O. C. (2009): Benign epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Epilepsia*, 50 Suppl 8, 10-15.
- Shinnar, S., Berg, A. T., Moshé, S. L., Kang, H., O'Dell, C., Alemany, M., Goldensohn, E. S. & Allen Hauser, W. (1994): Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. In: *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 35, 534-545.
- Shoukry, I., Azmy, A., Shakankiry, H., Sebaie, W. & Gamal, N. (2003): Childhood Sleep-Related Seizures. In: *Epilepsia*, 44.
- Siegel, J. M. (2009): Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 747-753.
- Smith, C. (2001): Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. In: *Sleep Medicine Reviews*, 5, 491-506.
- Sobotta, J. & Becher, H. (1973): *Atlas der Anatomie des Menschen 17. Auflage*: München: Urban und Schwarzenberg Verlag.
- Sokoloff, L. (1960): The metabolism of the central nervous system in vivo. Field, J., Magoun, H. W. & Hall, V. E. (Hrsg.), In: *Handbook of physiology – Neurophysiology Vol. III*. Washington DC: American Physiological Society, 1843-1864.
- Spohr, H. L. (2008) *Rolando-Epilepsie - Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrottemporalen Spikes*. Berlin: Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.
- Staudt, F. (2014): *Kinder-EEG*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Steriade, M. & Llinás, R. R. (1988): The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. In: *Physiological reviews*, 68, 649-742.
- Strine, T. W. & Chapman, D. P. (2005): Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. In: *Sleep medicine*, 6, 23-27.
- Swiderska, N., Hawcutt, D., Eaton, V., Stockton, F., Kumar, R., Kneen, R. & Appleton, R. (2011): Sulthiame in refractory paediatric epilepsies: An experience of an 'old' antiepileptic drug in a tertiary paediatric neurology unit. In: *Seizure*, 20, 805-808.
- Tacke, M., Borggraefe, I., Gerstl, L., Heinen, F., Vill, K., Bonfert, M., Bast, T., Neubauer, B. A., Baumeister, F., Baethmann, M., Bentele, K., Blank, C., Blank, H. M., Bode, H., Bosch, F., Brandl, U., Brockmann, K., Dahlem, P., Ernst, J. P., Feldmann, E., Fiedler, A., Gerigk, M., Hess, S., Hikel, C., Hoffmann, H. G., Kieslich, M., Klepper, J., Kluger, G., Koch, H., Koch, W., Korinthenberg, R., Krois, I., Kuhne, H., Kurlemann, G., Mandl, M., Mause, U., Navratil, P., Opp, J., Penzien, J., Prietsch, V., Quattlander, A., Rating, D., Schara, U., Shamdeen, M. G., Sprinz, A., Wendker-Magrabi, H., Stephani, U., Muhle, H., Strassburg, H. M., Topke, B., Trollmann, R., Tuschen-Hofstatter, E., Waltz, S., Weber, G., Wien, F. U., Wolff, M., Polster, T., Freitag, H., Sonmez, O., Reinhardt, K., Traus, M.

- & Hoovey, Z. (2018): Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. In: *Seizure*, 56, 115-120.
- Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J. & Gaskell, M. G. (2010): Sleep Spindle Activity is Associated with the Integration of New Memories and Existing Knowledge. In: *Journal of Neuroscience*, 30, 14356-14360.
- Taner, Y., Erdogan-Bakar, E., Turanli, G. & Topçu, M. (2007): Psychiatric evaluation of children with CSWS (continuous spikes and waves during slow sleep) and BRE (benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes/rolandic epilepsy) compared to children with absence epilepsy and healthy controls. In: *Turkish Journal of Pediatrics*, 49, 397-403.
- Tassinari, C. A., Cincotta, M., Zaccara, G. & Michelucci, R. (2003): Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. In: *Clinical Neurophysiology*, 114, 777-798.
- Tome, D., Sampaio, M., Mendes-Ribeiro, J., Barbosa, F. & Marques-Teixeira, J. (2014): Auditory event-related potentials in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Epilepsy Research*, 108, 1945-1949.
- Tomé, D., Sampaio, M., Mendes-Ribeiro, J., Barbosa, F. & Marques-Teixeira, J. (2014): Auditory event-related potentials in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Epilepsy Research*, 108, 1945-1949.
- Tononi, G. & Cirelli, C. (2014): Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. In: *Neuron*, 81, 12-34.
- Trimble, M. & Hesdorffer, D. (2017): Music and the brain: the neuroscience of music and musical appreciation. In: *BJPsych. International*, 14, 28-31.
- Trimmel, M. (2015): *Einführung in die Psychologie: Motivation, Emotion und Lernprinzipien*. Wien: LIT Verlag.
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S. & Lowenstein, D. H. (2015): A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. In: *Epilepsia*, 56, 1515-1523.
- Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A. & Fishbein, W. (2006): A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. In: *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241-247.
- Turner, R. P. (2004): The acute effect of music on interictal epileptiform discharges. In: *Epilepsy & Behavior*, 5, 662-668.
- Ujma, P. P., Bódizs, R., Gombos, F., Stintzing, J., Konrad, B. N., Genzel, L., Steiger, A. & Dresler, M. (2015): Nap sleep spindle correlates of intelligence. In: *Scientific Reports*, 5, 1-8.

- Van Bogaert, P., Urbain, C., Galer, S., Ligot, N., Peigneux, P. & De Tiège, X. (2012): Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. In: *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 42, 53-58.
- Van Cauter, E. & Knutson, K. L. (2008): Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. In: *European journal of endocrinology*, 159, S59-S66.
- Vinayan, K. P., Biji, V. & Thomas, S. V. (2005): Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes (BECTS). In: *Seizure*, 14, 207-212.
- Wellach, I. (2015): *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*. Georg Thieme Verlag.
- Wetter, T. C., Popp, R., Arzt, M. & Pollmächer, T. (2019): *Elsevier Essentials Schlafmedizin*. München: Elsevier Verlag.
- Wheless, J. W., Clarke, D. F. & Carpenter, D. (2005): Treatment of Pediatric Epilepsy: Expert Opinion, 2005. In: *Journal of Child Neurology*, 20, S1-S56.
- Wickens, S., Bowden, S. C. & D'Souza, W. (2017): Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. In: *Epilepsia*, 58, 1673-1685.
- Wilmschurst, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Van Bogaert, P., Carrizosa, J., Elia, M., Craiu, D., Jovic, N. J., Nordli, D., Hirtz, D., Wong, V., Glauser, T., Mizrahi, E. M. & Cross, J. H. (2015): Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. In: *Epilepsia*, 56, 1185-1197.
- Wirrell, E., Sherman, E. M. S., Vanmastrigt, R. & Hamiwka, L. (2007): Deterioration in Cognitive Function in Children With Benign Epilepsy of Childhood With Central Temporal Spikes Treated With Sulthiame. In: *Journal of Child Neurology*, 23, 14-21.
- Wirrell, E. C. (1998): Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes. In: *Epilepsia*, 39, S32-S41.
- Wirrell, E. C., Camfield, P. R., Gordon, K. E., Dooley, J. M. & Camfield, C. S. (1995): Benign Rolandic Epilepsy: Atypical Features Are Very Common. In: *Journal of Child Neurology*, 10, 455-458.
- Witte, O. W. (2000): Physiological basis of pathophysiological brain rhythms. In: *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 60, 289-297.
- Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E., Preissl, H., Birbaumer, N. & Kraegeloh - Mann, I. (2005): Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. In: *Epilepsia*, 46, 1661-1667.

Worrell, G. A., Parish, L., Cranstoun, S. D., Jonas, R., Baltuch, G. & Litt, B. (2004): High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. In: *Brain*, 127, 1496-1506.

Xie, W., Ross, E. E., Kramer, M. A., Eden, U. T. & Chu, C. J. (2018): Timing matters: Impact of anticonvulsant drug treatment and spikes on seizure risk in benign epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Epilepsia Open*, 3, 409-417.

Zschocke, S. & Hansen, H.-C. (2012): *Klinische Elektroenzephalographie*. 3. Auflage: Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

7 Anhang

7.1 Aushang Versuchspersonenrekrutierung

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie

Junge Proband/innen gesucht!

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13 Jahren

Für eine Epilepsie- und Schlafstudie suchen wir **gesunde**
Vergleichsprobanden!

Voraussetzungen zur Teilnahme:

- zwischen 6 und 13 Jahren
- **keine** akuten oder chronischen Erkrankungen
- **keine** Medikamenteneinnahme
- **normaler** Schlaf-Wach-Rhythmus
(keine Schlafstörungen etc.)

Aufwandsentschädigung: 50 €

... davon 30 € als Buch- oder Spielwarengutschein

**Helfen Sie mit, Epilepsie bei Kindern besser
zu verstehen.**

Weitere Informationen und Terminabsprache:

Lilian Tashiro

lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Tel: [REDACTED]

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13
Lilian Tashiro
[REDACTED]
lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13
Lilian Tashiro
[REDACTED]
lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13
Lilian Tashiro
[REDACTED]
lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13
Lilian Tashiro
[REDACTED]
lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Schlafstudie für Kinder zw. 6 und 13
Lilian Tashiro
[REDACTED]
lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

7.2 Brief an Kinderkliniken und Kinderarztpraxen mit neuropädiatrischem Schwerpunkt in der Umgebung von Tübingen

Adresse

Klinik für Kinder-
und
Jugendmedizin

Abteilung Kinderheilkunde III
Neuropädiatrie, Entwicklungsneu-
rologie,
Sozialpädiatrie

Prof. Dr. med. Ingeborg Kräge-
loh-Mann
Ärztliche Direktorin



Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA

Neuropädiatrische Ambulanz/EEG
SPZ

Anfragen und Terminvereinbarungen

Tel. 07071 – 29 83806

Fax 07071 – 29 5253

ki4feeg@med.uni-tuebingen.de

10.03.2021

Sehr geehrte Frau/Herr Dr. XXXX (individuelle Anrede),

das Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie führt momentan zusammen mit der Abteilung für Neuropädiatrie zwei wissenschaftliche Studien an Patienten mit Rolando-Epilepsie und Kindern, die ausschließlich monomorphe Sharp waves im EEG zeigen, durch. Beide Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen von epileptischer Aktivität im Schlaf auf Gedächtnisprozesse. Die beiden Studien ergänzen sich thematisch, werden aber unabhängig voneinander durchgeführt. Für beide Studien suchen wir dringend noch potentielle Teilnehmer, wir möchten Sie daher hiermit gerne um Ihre Unterstützung bei der Rekrutierung bitten. Im Folgenden finden Sie weitere Details zu den beiden Studien. Im Anhang finden Sie zusätzlich die Elterninformationen, die Sie gerne an die Eltern betroffener Kinder weiterleiten können.

Mit Dank für Ihre Unterstützung und freundlichen Grüßen

Dr. med. Markus Wolff
Leitender Oberarzt

Dr. med. Susanne Ruf
Ärztin

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Dr. Simone Schwanitz
(Vorsitzende)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Klaus Tischler

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST600
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Studie 1: Der Einfluss auditorischer Stimulation auf die Häufigkeit fokaler Spike-Entladungen im Schlaf von Patienten mit Rolando-Epilepsie

In dieser Studie wird die Wirkung akustischer Stimulation auf die epileptische Hirnaktivität erforscht. Dabei spielen wir Kindern (m/w) mit Rolando-Epilepsie, sowie Kindern, bei denen lediglich monomorphe Sharp waves centro-temporal im EEG auftraten, im Alter **zwischen 6 und 13 Jahren** im Schlaf Töne über Kopfhörer vor. Wir vergleichen die dadurch ausgelösten EEG-Potentiale mit denjenigen von gesunden Kinder.

Studienablauf: Das Kind übernachtet zusammen mit einem Elternteil für eine Nacht in einem Schlaflabor des Medizinischen Instituts. Während der gesamten Nacht wird ein EEG abgeleitet. Um die Lautstärke der akustischen Stimulation an die Hörschwelle Ihres Kindes anzupassen, wird diese vor dem Schlafengehen bestimmt.

Aufwandsentschädigung: 50 Euro, davon 30 Euro als Gutschein. Die geringere Entschädigung im Vergleich zur zweiten Studie ergibt sich aus dem geringeren zeitlichen Aufwand.

Studie 2: Schlaf und Gedächtnis bei Kindern mit Rolando-Epilepsie

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob die Verarbeitung von Gedächtnisinhalten während des Schlafes bei Kindern mit Rolando-Epilepsie/Kindern mit monomorphen Sharp waves im Vergleich zu gesunden Probanden verändert ist. Dazu suchen wir Kinder (m/w) mit Rolando-Epilepsie, sowie Kinder mit monomorphen Sharp waves ohne Anfälle im Alter **zwischen 7 und 11 Jahren**.

Studienablauf: Die Studie besteht aus einem Vorberechungs-Termin in der Kinderklinik; in diesem Rahmen wird auch eine standardisierte Intelligenzdiagnostik durchgeführt. Die eigentliche Studie findet dann bei den Familien zu Hause statt und besteht aus drei Terminen im Abstand von 12 Stunden (Dauer jeweils ca. 1 – 2 ½ Stunden), beginnend morgens oder abends. Dabei bearbeiten die Kinder verschiedene Gedächtnisaufgaben und schlafen eine Nacht mit einem portablen EEG.

Aufwandsentschädigung: 100 Euro, davon 30 Euro als Gutschein.

Die wichtigsten **Einschlusskriterien** für beide Studien:

- a) Rolando Epilepsie oder monomorphe Sharp waves centro-temporal
- b) das Fehlen struktureller Veränderungen oder psychischer Erkrankungen,
- c) Alter zwischen 6 und 13 (Studie 1) bzw. 7 und 11 Jahren (Studie 2).

Die Familien können nach Belieben an beiden oder auch nur an einer der Studien teilnehmen. Bei Fragen können Sie sich jederzeit gerne bei den entsprechenden Projektverantwortlichen melden.

Ansprechpartner/innen Studie 1 (auditorische Stimulation):

Lilian Tashiro

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie

Otfried Müller-Straße 25, 72076 Tübingen

Tel.: [REDACTED] Email: lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

Dr. med. Susanne Ruf

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung III

Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Tel.: +49 7071 29 83806 Email: susanne.ruf@med.uni-tuebingen.de

Ansprechpartner/innen Studie 2 (Schlaf und Gedächtnis):

Eva-Maria Kurz

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie (Kinderschlaflabor)

Silcherstr. 5, 72076 Tübingen

Tel: +49 7071 29 80722 Email: eva-maria.kurz@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Marko Wilke

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung III

Hoppe-Seyler-Straße 1, 72076 Tübingen

Tel: +49 7071 29 83416 Email: marko.wilke@med.uni-tuebingen.de

7.3 Elterninformation



Universität Tübingen · Inst. Med. Psych. · FiN-Gebäude, Ebene 6 · Otfried-Müller-Str. 25 · 72074 Tübingen

Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensneurobiologie

Institutsleitung: Prof. Dr. Jan Born
Telefon: +49 7071 29-88924
Fax: +49 7071 29-25016
E-Mail: jan.born@uni-tuebingen.de

Studieninformationen für Eltern

**Der Einfluss auditorischer Stimulation auf die Häufigkeit fokaler
Spike-Entladungen im Schlaf von Patienten mit benigner
centrotemporaler Epilepsie im Kindesalter**



Liebe Eltern,

wir bedanken uns für Ihr Interesse an der oben genannten Studie des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen in Kooperation mit der Neuropädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin. Bevor Sie sich für die Teilnahme entscheiden, möchten wir Sie über die Ziele, den Nutzen und die Risiken unserer Studie informieren. Wir bitten Sie, sich Zeit zu nehmen, um die nachfolgenden Informationen zu lesen. Im Falle von Unklarheiten wenden Sie sich bitte jederzeit an die Versuchsleiter.

Wir möchten Sie besonders darauf aufmerksam machen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und Sie diese jederzeit und ohne Angabe von Gründen beenden können, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht.

Wissenschaftliche Hintergründe der Studie

In den letzten Jahren konnte eine wachsende Zahl von Studien einen förderlichen Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisbildung beschreiben. Die Stadien des Schlafes fördern die Gedächtnisbildung verschiedener Inhalte in unterschiedlicher Weise. So profitiert das Erlernen von sensomotorischen Fertigkeiten (z.B. Zeichnen, Fahrradfahren) vor allem von REM-Schlaf (Rapid Eye Movement), einer Schlafphase, die durch schnelle Augenbewegungen charakterisiert wird und vorwiegend im späteren Teil des Nachtschlafes vorkommt. Das Erinnern von Fakten, Episoden und Ereignissen wird hingegen vorwiegend von Tiefschlafphasen, die den ersten Teil des Nachtschlafes dominieren, verstärkt.

Seite 1/4

In einer kürzlich erfolgten Studie wurde gezeigt, dass es möglich ist, den Tiefschlaf und seine Rolle bei der Gedächtnisbildung zu verstärken, in dem akustische Reize synchron, d.h. im gleichen Rhythmus, zur eigenen Gehirnaktivität gesetzt wurden. Speziell der geringe praktische Aufwand und die nicht vorhandenen Nebenwirkungen legen eine klinische Anwendung nahe, um Hirnaktivität zu verstärken oder asynchron mit einem „falschen“ Rhythmus aus dem Takt zu bringen und damit zu vermindern. Für Letzteres kommen insbesondere die Benignen Epilepsien mit Sharp-Wave-Aktivierung (kurze hochamplitudige Ausschläge in der Hirnaktivität) im Schlaf in Frage (z.B. Rolando-Epilepsie), da diese Epilepsien durch ein vermehrtes Auftreten epilepsietypischer Entladungen während des Tiefschlafes gekennzeichnet sind und eine Beeinträchtigung kognitiver und motorischer Funktionen, wie z.B. Sprache, zeitliche und visuell-räumliche Orientierung und Gedächtnis, mit sich bringen können.

In der vorliegenden Studie wird die Wirkung akustischer Stimulation auf die epileptische Hirnaktivität während des Tiefschlafes erforscht. Zu diesem Zwecke applizieren wir eine akustische Stimulation bei einer Gruppe von acht Kindern im Alter von 6-13 Jahren, die derartige Entladungen im Tiefschlaf aufweisen, und vergleichen diese mit einer entsprechenden Kontrollgruppe mit gesunden Kindern im gleichen Alter.

Studienablauf

Falls Sie an der Studie teilnehmen, werden Sie und Ihr Kind für eine Nacht in den Schlaflaboren des Medizinischen Instituts übernachten. Dabei werden unterschiedliche physiologische Parameter bei Ihrem Kind gemessen: Neben einem EEG (Elektroenzephalogramm, d.h. Aufzeichnung der Hirnströme) werden die Anspannung der Muskeln unter dem Kinn sowie Augenbewegungen erfasst. Beim EEG handelt es sich um eine Methode um elektrische Gehirnaktivität zu messen. Aktive Gehirnzellen produzieren elektrische Aktivität, die von Elektroden auf der Kopfhaut erfasst und mithilfe eines Computers aufgezeichnet wird. Die Übertragung der akustischen Reize findet über In-Ohr Kopfhörer statt. Um die Lautstärke der akustischen Stimulation an die Hörschwelle Ihres Kindes anzupassen, wird diese vor dem Schlafengehen bestimmt. Der ermittelte Wert wird für die spätere Stimulation etwas erhöht, so dass der Reiz wahrgenommen wird, ohne Ihr Kind aufzuwecken. Die Lautstärke beträgt im Durchschnitt 45 dB (Dezibel) und ist vergleichbar mit einem sprechenden Mensch bei einer normalen Unterhaltung.

Nachdem die Elektroden für die EEG-Aufnahme angebracht sind, die Hörschwelle bestimmt ist und einige Fragebögen ausgefüllt wurden, beginnt die Schlafphase. Sobald Ihr Kind für mindestens 5-

10 Minuten stabilen Tiefschlaf aufweist, wird die akustische Stimulation aktiviert. Verlässt Ihr Kind den Tiefschlaf oder erwacht, wird die Stimulation unterbrochen und erneut gestartet, sobald wieder Tiefschlaf erreicht ist. Die gesamte Dauer der Stimulationsphase beläuft sich auf ungefähr 3 Stunden. Ihr Kind kann im Anschluss jedoch ungestört weiterschlafen, so dass es je nach Wunsch insgesamt 8-10 Stunden Schlaf bekommt. Der Versuch findet in der Regel von 21 Uhr bis 8 Uhr des nächsten Tages statt, wodurch der gesamte zeitliche Aufwand ca. 11 Stunden beträgt.

Mögliche Risiken und Datenschutz

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft birgt das Messen von Gehirnaktivität mit Hilfe des EEGs sowie das Darbieten von Tönen keinerlei Risiken für das Kind. Auch wenn es keinerlei Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gibt, kann das Auslösen eines epileptischen Anfalls durch die akustische Stimulation jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenfalls können die Laborbedingungen zu einer verminderten Schlafqualität führen. Dennoch ist das Risiko des Auftretens von Anfällen trotz möglichen Schlafentzugs gering.

Durch ihre Teilnahme entsteht für Sie und für ihr Kind eventuell **kein direkter individueller Nutzen**. Ihre Mitwirkung in der Studie kann jedoch helfen, die Dynamik epileptischer Aktivität zu verstehen und einen Grundstein zu Behandlung mit sensorischen Reizen zu legen.

Alle im Laufe der Untersuchung erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt. Die Speicherung erfolgt pseudonymisiert und ohne eine persönliche Kennung. Die ärztliche Schweigepflicht gilt für alle Mitarbeiter des Projektes und auch die nicht-ärztlichen Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Zu Beginn der Studie bekommen Sie einen Studienteilnehmer-Code zugewiesen, unter dem Ihre Daten gespeichert werden. Dies bedeutet, dass eine Zuweisung der Daten zu Ihrer Person grundsätzlich nur über eine Liste erfolgen kann, die verschlossen aufbewahrt wird und zu der nur die Versuchsleitung Zugang hat. Andere mit der Datenanalyse beauftragte Mitarbeiter können erhobene Daten nur in codierter Form einsehen, d.h. Rückschlüsse bezüglich Ihrer Person sind für diese nicht möglich. Die Aufbewahrungsdauer der Daten beträgt 10 Jahre. Es werden keine Daten an Dritte außerhalb des Projekts weitergegeben. Auf Ihren Wunsch hin können die EEG-Aufnahmen allerdings an Ihre/n Arzt/Ärztin in der Kinderklinik Tübingen weitergeleitet werden.

Aufwandsentschädigung

Für die Teilnahme an den Untersuchungen erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von pauschal 50 Euro, davon 30 Euro in Form eines Spielzeug- oder Buch-Gutscheins.

Für **weitere Fragen oder Informationen zur Studie** wenden Sie sich bitte an:

- Lilian Tashiro, Doktorandin
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Otfried-Müller-Straße 25, 72076 Tübingen
Tel.: [REDACTED] Email: lilian.tashiro@student.uni-tuebingen.de

- Jens Klinzing, MSc Neuro- und Verhaltenswissenschaften
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Otfried-Müller-Straße 25, 72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29-88932 Email: jens.klinzing@uni-tuebingen.de

- Dr. med. Susanne Ruf
Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie (Abteilung III)
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29-83806 Email: susanne.ruf@med.uni-tuebingen.de

- Dr. med. Markus Wolff
Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie (Abteilung III)
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29-83806 E-Mail: markus.wolff@med.uni-tuebingen.de

7.4 Einverständniserklärung

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Universität Tübingen · Inst. Med. Psych. · FiN-Gebäude, Ebene 6 · Otfried-Müller-Str. 25 · 72076 Tübingen

**Medizinische
Fakultät**

Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensneurobiologie

Institutsleitung:
Prof. Dr. Jan Born

Einverständniserklärung

Studienbezeichnung: Der Einfluss auditorischer Stimulation auf die Häufigkeit fokaler Spike-Entladungen im Schlaf von Patienten mit benigner centrotemporaler Epilepsie im Kindesalter

Versuchsleiter:

Aufwandsentschädigung: _____ Versuchsdatum: _____

| | | | |
|---------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Name, Vorname | _____ | Geburtsdatum: | _____ |
| Straße | _____ | | |
| PLZ, Ort | _____ | | |
| Tel.: | _____ | | |
| Name, Vorname des Kindes: | _____ | | |
| Geburtsdatum des Kindes: | _____ | <input type="checkbox"/> männlich | <input type="checkbox"/> weiblich |

Mit dieser Unterschrift bestätige ich, über die möglichen Risiken sowie die Bedeutung der o. g. Studie aufgeklärt worden zu sein. Ich und mein Kind nehmen freiwillig an der Studie teil. Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Teilnahme an der Untersuchung jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen werden. Meine Daten werden vertraulich behandelt und alle Mitarbeiter des Projektes stehen unter der ärztlichen Schweigepflicht.

Hiermit nehme ich zur Kenntnis, dass die Datenerhebung im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie zum Zweck des oben genannten Studienziels erfolgt. Erhoben werden die folgenden Daten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Kontaktmöglichkeiten, und studienbezogene Messungsdaten. Die Daten werden in pseudonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu meinem Namen, auf Papier und elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu meiner Person ist nur anhand einer Probandenliste möglich, die getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur Mitarbeitern der Studie zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie aufbewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Auf Ihren Wunsch hin können die EEG-Aufnahmen an Ihre/n Arzt/Ärztin in der Kinderklinik Tübingen weitergeleitet werden. Sollte ich von der Studie zurücktreten, kann ich entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen. Ich kann jederzeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Ich habe die aufgeführten Bedingungen zur Kenntnis genommen und bin damit einverstanden, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt. ja nein

| | |
|---------------------|---|
| Tübingen, den _____ | Unterschrift gesetzl. Vertreter/in: _____ |
| Tübingen, den _____ | Unterschrift Versuchsleiter/in: _____ |

7.5 Fragebogen zu Versuchspersonendaten

Fragebogen zu Probandendaten

- Code:
 - Datum:
-

- Alter:
- Geschlecht: w m
- Brillenträger: ja nein
- Größe:
- Gewicht:

- Gesundheit heute?
- Heute Medikamente eingenommen?
- Wann zum letzten Mal Kaffee oder Cola getrunken?
- Heute besonderen Stress gehabt?

- Zu welcher Uhrzeit normalerweise abends zum Schlafen ins Bett?
- Wieviel Stunden Schlaf normalerweise pro Nacht?
- Üblicherweise auch Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?

- Zu welcher Uhrzeit letzte Nacht zum Schlafen ins Bett?
- Wann heute aufgestanden?
- Wieviel Stunden Schlaf letzte Nacht?
- Heute Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?
- Vorherige Schlafexperimente mitgemacht? Wenn ja, wann, welche, bei wem?

- Besonderheiten:

7.6 Händigkeits-Fragebogen

Händigkeits – Fragebogen

Experiment: Reactivated Connectivity

Datum: _____ Pb – Code: _____

Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bei den folgenden Aktivitäten bevorzugen, indem Sie in die entsprechende Spalte ein Kreuz machen. Wo die Handbevorzugung so groß ist, dass Sie nie versuchen würden, die andere Hand zu benutzen, machen Sie bitte zwei Kreuze. Falls Sie sich wirklich nicht schlüssig sind, machen Sie ein Kreuz in beide Spalten.

Einige Aktivitäten erfordern zwei Hände. In diesem Fall ist der Teil der Aufgabe, für den die Bevorzugung gefragt ist, in Klammern gesetzt.

Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten. Nur wenn sie keinerlei Erfahrung mit dem Objekt oder der Aufgabe haben, lassen Sie die Spalte frei.

| | | links | rechts |
|----|--|-------|--------|
| 1 | Schreiben | | |
| 2 | Zeichnen | | |
| 3 | Werfen | | |
| 4 | Schere | | |
| 5 | Zahnbürste | | |
| 6 | Messer (ohne Gabel) | | |
| 7 | Löffel | | |
| 8 | Besen (obere Hand) | | |
| 9 | Zündholz anzünden (Zündholz) | | |
| 10 | Schachtel öffnen (Deckel) | | |
| | | | |
| i | Mit welchem Fuß treten Sie bevorzugt einen Gegenstand? | | |
| ii | Welches Auge benutzen Sie, wenn sie nur eins benutzen? | | |

7.7 Medizinischer Fragebogen

Medizinischer Fragebogen

Bisherige Erkrankungen und Behandlungen

Bei diesen Fragen geht es um Ihre aktuelle und frühere Gesundheit. Wenn Sie eine Frage mit „nein“ oder „weiß nicht“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten fort.

Sollten Sie bei der Beantwortung Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter/Arzt bzw. die Versuchsleiterin/Ärztin.

Besteht bei Ihnen oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

Blutdruck: zu hoch / zu niedrig

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja: zu hoch → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> ja: zu niedrig → wann bzw. seit wann? _____ | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> nein _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Herzinfarkt

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Andere Herzerkrankungen (z.B. Koronare Herzerkrankung (KHK), Bradykardie, ...)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Verengung der Blutgefäße

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Krampfadern oder Thrombosen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erhöhter Blutzucker

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |
-

Diabetes

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Übergewicht

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Hohe Blutfettwerte

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Magen-, Gallenblasen- oder Lebererkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Nierenerkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Asthma oder chronische Lungenerkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Heuschnupfen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Sulfitüberempfindlichkeit (Sulfite sind z.B. in Trockenobst oder Wein enthalten)

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein
-
-

Sonstige Allergien (z.B. Hausstaubmilben, Lebensmittelunverträglichkeit)

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Medikamentenunverträglichkeit

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Welche Medikamente?
 weiß nicht _____
 nein _____

Neurodermitis

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Schlafstörungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Chronische Schmerzen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Gelenk- oder Muskelerkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Erkrankungen des Magen- Darm-Traktes

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Erkrankungen der Lunge

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein
-
-

Erkrankungen der Leber

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Erkrankungen der Knochen (z.B. Osteoporose)

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Gicht oder Rheuma

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Pilzinfektionen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Prostata

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Erkrankungen der Schilddrüse (Über- / Unterfunktion)

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein

Andere Hormonstörungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
 weiß nicht
 nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
 nein
-
-

Infektionserkrankungen (z.B. Grippe, Fieber, Husten mit Auswurf, eitriger Schnupfen, Erbrechen, Durchfall, Herpes, Hepatitis)

- in den letzten zwei Wochen, wenn ja, welche? _____
- sehr häufig häufig
- selten nie

Tropische Erkrankungen (z.B. Malaria)

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Welche? _____
- weiß nicht Nehmen Sie Medikamente ein?
- nein ja → welche: _____
- nein

Schlaganfall

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
- weiß nicht ja → welche: _____
- nein nein

Hirnblutung

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
- weiß nicht ja → welche: _____
- nein nein

Epilepsie

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
- weiß nicht ja → welche: _____
- nein nein

Krebserkrankung, Tumore

- ja → wo und wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
- gutartig bösartig ja → welche: _____
- weiß nicht nein
- nein

Schwangerschaft:

Besteht bei Ihnen eine Schwangerschaft / Verdacht auf eine Schwangerschaft?

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein
-

Psychische Störungen:

Depression, Stimmungsschwankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht _____ ja → welche: _____
 nein _____ nein _____

Manische Phasen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht _____ ja → welche: _____
 nein _____ nein _____

Angststörungen, Panikattacken

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht _____ ja → welche: _____
 nein _____ nein _____

Schizophrenie; Wahnvorstellungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht _____ ja → welche: _____
 nein _____ nein _____

Platzangst oder Angst vor engen Räumen (Klaustrophobie)

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht _____
 nein _____

Waren Sie schon mal in psychotherapeutischer Behandlung?

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht _____
 nein _____

Waren Sie schon einmal in stationärer psychiatrischer Behandlung?

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht _____
 nein _____

Sonstige Krankheiten, Besonderheiten, die hier nicht aufgeführt sind:

Tübingen, den _____ Unterschrift: _____

7.8 Stanford-Schläfrigkeitsskala

Stanford Schläfrigkeitsskala

Probanden - Code:

Datum:

Uhrzeit:

Dies ist ein kurzer Fragebogen, um zu erfassen wie munter Sie sich fühlen. Bitte schätzen Sie ein, wie Sie sich jetzt im Moment fühlen, indem Sie die jeweilige Zahl ankreuzen (es ist nur ein Kreuz möglich)!

| Grad der Schläfrigkeit | Einschätzung |
|---|--------------|
| Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach | 1 |
| Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich kann mich konzentrieren | 2 |
| Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam | 3 |
| Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp | 4 |
| Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben | 5 |
| Ich fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen | 6 |
| Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken | 7 |
| Schlafen | X |

8 Erklärung zum Eigentel

Die Arbeit wurde im Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Professor Dr. Jan Born und Dr. Jens Klinzing durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. Jan Born, Dr. Jens Klinzing, Dr. Susanne Ruf, Dr. Markus Wolff und Dr. Hong-Viet Ngo.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. Jens Klinzing von mir eigenständig durchgeführt. Ich rekrutierte die Betroffenen in enger Zusammenarbeit mit Dr. Susanne Ruf. Sie klärte die Betroffenen auf, die ihr teilweise von anderen Ärztinnen und Ärzten der Neuropädiatrischen Ambulanz und von auswärtigen Ärzten und Ärztinnen zugewiesen wurden. Die Herausforderungen, die bei der Rekrutierung auftraten, habe ich in Zusammenarbeit mit Dr. Susanne Ruf, Dr. Markus Wolff und Dr. Jens Klinzing durch die Entwicklung einer neuen Rekrutierungsstrategie bewältigt. Die Hauptbetreuung der Eltern und der Kinder vor und während der Experimentalnächte wurde von mir übernommen. Ich habe alle Experimentalnächte selbst durchgeführt, elektrophysiologische Daten aufgenommen und online die auditorische Stimulation ausgeführt. Ich habe die Schlafphasen der Versuchspersonen anhand der Polysomnographie selbstständig während der Versuchsnacht bewertet, um die Stimulation nur im Non-REM Schlaf durchzuführen, und sie anschließend in detaillierter Form für die weitere Analyse ausgewertet. Des Weiteren habe ich die Schlafstruktur der Betroffenenengruppe und der Kontrollgruppe sowie die Bewertungen auf der Stanford-Schläfrigkeitsskala miteinander verglichen.

Sämtliche in den Resultaten aufgeführten Analysen wurden von mir durchgeführt mit Ausnahme der Detektion und Extraktion der epileptischen Spikes aus den elektrophysiologischen Rohdaten. Dies wurde von Dr. Hong-Viet Ngo durchgeführt, die darauf basierenden Spikedichten wurden anschließend an mich übermittelt. Das Stimulationsprogramm für diese Studie wurde von Dr. Hong-Viet Ngo geschrieben.

Im Rahmen der Diskussion beziehe ich mich in Teilen auf Daten, die über meine Arbeit hinausgehen und in einer zur Veröffentlichung angenommen Publikation stehen (Klinzing et al. 2021). In dieser Publikation bin ich Mitautorin neben Dr. Jens Klinzing, Dr. Susanne Ruf, Dr. Markus Wolff, Professor Dr. Jan Born und Dr. Hong-Viet Ngo.

Die statistische Auswertung der von mir erhobenen Daten erfolgte nach Anleitung von Dr. Jens Klinzing eigenständig durch mich. Abbildung 4 und Abbildung 8 habe ich an Abbildungen von Dr. Jens Klinzing adaptiert.

Ilona Wang-Richter hat Abbildung 5 & Abbildung 6 nach meiner Skizze für diese Dissertation illustriert.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Kiel, den 24.03.2021

9 Veröffentlichung

Klinzing, J. G., Tashiro, L., Ruf, S., Wolff, M., Born, J. & Ngo, H.-V., V. (2021): Auditory stimulation during sleep suppresses spike activity in benign epilepsy with centrotemporal spikes. In: Cell Reports Medicine, 2 100432, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100432>.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die mich bei der Durchführung der zugrundeliegenden Studie und dem schriftlichen Prozess dieser Dissertation unterstützt oder mir seelischen Bestand dabei geleistet haben.

Meinem Doktorvater Professor Jan Born danke ich für das Dissertationsthema sowie für die Bereitstellung der für die Studie notwendigen Räumlichkeiten und finanziellen Mittel und für seine freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank geht an Dr. Jens Klinzing für seine hervorragende Betreuung. Er hat mich in allen Phasen der Arbeit, bei der Durchführung der Studie und beim schriftlichen Prozess betreut. Er stand mir zuverlässig und immer zeitnah mit vielen hilfreichen Tipps zur Seite. Vielen Dank!

Mein Dank geht auch an Dr. Markus Wolff und Dr. Susanne Ruf als ärztliches Fachpersonal der Studie und beratende Personen bei medizinischen Fragen. Dr. Susanne Ruf hat außerdem für eine Verbindung zur Praxis und für ein besseres Verständnis der Erkrankung gesorgt. Insbesondere danke ich ihr für die Koordination der Zuweisung von potenziellen Versuchspersonen.

Dr. Hong-Viet Ngo danke ich besonders die Erstellung des Stimulationsprogrammes und beratende Funktionen, insbesondere im technischen Bereich.

Ich danke ebenfalls allen beteiligten Mitarbeitenden der medizinischen Psychologie und Verhaltensneurobiologie und der Kinderklinik der Universität Tübingen und weiteren an der Rekrutierung beteiligten Menschen.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihre Ermutigungen.

Und ich danke allen teilnehmenden Kindern und ihren Erziehungsberechtigten, ohne die die Studie und diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.