

Aus der Neurologischen Universitätsklinik
Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Epileptologie

**Beeinflussung kardiorespiratorischer Parameter bei
Patienten mit Epilepsie**

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

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

**vorgelegt von
Kusch, Nicole**

2019

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. Y. Weber

2. Berichterstatter:

Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

Tag der Disputation

25.04.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1 Definitionen epileptischer Anfall und Epilepsie.....	9
1.1.1 Epileptischer Anfall	9
1.1.2 Epilepsie	10
1.2 Epilepsie: Ätiologie, Diagnostik, Klassifikation, Therapie, Prognose, Mortalität	10
1.2.1 Ätiologie.....	10
1.2.2 Diagnostik.....	11
1.2.3 Klassifikation.....	11
1.2.4 Therapie	12
1.2.5 Prognose	13
1.2.6 Mortalität und plötzlicher Tod.....	13
1.3 SUDEP	14
1.4 Physiologie des Schlafs	16
1.4.1 REM- (Rapid Eye Movement-) und Non-REM Schlaf	16
1.4.2 Autonomes Nervensystem und Schlaf.....	18
1.5 HRV (Herzratenvariabilität)	19
1.6 Aktuelle Erkenntnisse aus der Forschung – periiktual und interiktual	20
1.6.1 Autonome Dysfunktion periiktual	21
1.6.2 Autonome Dysfunktion interiktual	23
1.6.3 Respiratorisches Versagen.....	24
1.6.4 Einflussfaktor Medikamente.....	25
1.6.5 Hypothese der unentdeckten Ionenkanalerkrankung	26
1.6.6 Hindernisse.....	27
1.7 Ziele und Fragestellung der retrospektiven Studie „Beeinflussung kardiorespiratorischer Parameter bei Patienten mit Epilepsie“	27
2. Material und Methoden.....	28
2.1 Patientenkollektiv	28
2.2 Ausschlusskriterien	28
2.3 Methoden	29
2.4 Statistische Analyse	32
2.5 Ethikvotum	33
3. Ergebnisse	34

3.1 Vergleich von Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes	34
3.1.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie	35
3.1.1.1 Atemfrequenz	35
3.1.1.2 Variabilität der Atemfrequenz	36
3.1.1.3 Variabilität der Atemamplitude	37
3.1.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie	38
3.1.2.1 Herzfrequenz	39
3.1.2.2 Variabilität der Herzfrequenz	39
3.1.2.3 VK.....	40
3.1.2.4 RMSSD.....	40
3.1.2.5 pNN50	40
3.2 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes.....	41
3.2.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.....	42
3.2.1.1 Atemfrequenz	43
3.2.1.2 Variabilität der Atemfrequenz	44
3.2.1.3 Variabilität der Atemamplitude	44
3.2.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.....	46
3.2.2.1 Herzfrequenz	47
3.2.2.2 Variabilität der Herzfrequenz	47
3.2.2.3 VK.....	48
3.2.2.4 RMSSD.....	48
3.2.2.5 pNN50	49
3.3 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes	49
3.3.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.....	51
3.3.1.1 Atemfrequenz	51
3.3.1.2 Variabilität der Atemfrequenz	52
3.3.1.3 Variabilität der Atemamplitude	52

3.3.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.....	54
3.3.2.1 Herzfrequenz	55
3.3.2.2 Variabilität der Herzfrequenz	55
3.3.2.3 VK.....	55
3.3.2.4 RMSSD.....	56
3.3.2.5 pNN50	56
3.4 Vergleich erste Nacht des stationären Aufenthaltes (Ausgangsmedikation) mit der Nacht, in der die Antikonvulsiva am stärksten reduziert bzw. ausdosiert waren, für verschiedene Substanzen	57
3.4.1 Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.....	58
3.4.1.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Levetiracetam	58
3.4.1.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Levetiracetam	59
3.4.2 Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.....	60
3.4.2.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Lamotrigin	61
3.4.2.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Lamotrigin	62
3.4.3 Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin	63
3.4.3.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.....	64
3.4.3.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.....	66
3.4.4 Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate)	67
3.4.4.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate)	68
3.4.4.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate)	70
4. Diskussion	72
4.1 Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes	73
4.2 Vergleich von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes.....	76

4.3 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes	77
4.4 Vergleich erste Nacht des stationären Aufenthaltes (Ausgangsmedikation) mit der Nacht, in der die Antikonvulsiva am stärksten reduziert bzw. ausdosiert waren.....	78
4.5 Vergleich Non-REM-Schlaf mit REM-Schlaf	79
4.6 Limitationen.....	79
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	80
5. Zusammenfassung.....	81
6. Anhang: Tabellen 2-57	83
7. Abbildungsverzeichnis.....	94
8. Tabellenverzeichnis.....	96
9. Literaturverzeichnis	99
10. Erklärung zum Eigenanteil.....	106

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
ANS	Autonomes Nervensystem
ASCII	American Standard Code for Information Interchange
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
Bpm	Beats per minute
bzw.	beziehungsweise
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EDF	European Data Format
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulographie
FLE	Frontallappenepilepsie
GTKA	Generalisiert Tonisch-Klonischer Anfall
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IGE	Idiopathische Generalisierte Epilepsie
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
mm	Millimeter
MORTEMUS	Mortality in Epilepsy Monitoring Units Study
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NN-Intervalle	Intervalle zwischen R-Zacken
O ₂	Sauerstoff
OXC	Oxcarbazepin
p	P-Wert, Signifikanzwert
PAP	Positive Airway Pressure

pNN50	Prozentualer Anteil der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung
RR	Blutdruck
REM	Rapid Eye Movement
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
s	Sekunde
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SpCO ₂	Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUDEP	Sudden Unexplained Death in Epilepsy
Tab.	Tabelle
TLE	Temporallappenepilepsie
TPM	Topiramat
TTE	Transthorakales Echokardiogramm
VK	Variationskoeffizient
ZNS	Zonisamid
μV	Mikrovolt

1. Einleitung

Die Epilepsie ist keine seltene Erkrankung. Sie betrifft 0,5-1% der Bevölkerung (Ekmekçi und Kaptan 2017). Die Lebenszeitinzidenz beträgt 2-3% (Bradley und Lindsay 2008). Patienten mit Epilepsie haben, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, ein mehr als 20-fach erhöhtes Risiko, unerwartet zu versterben (Latreille et al. 2017; Shorvon und Tomson 2011; Kothare und Singh 2014). Als Todesursache wird eine chronische und akute (während des epileptischen Anfalls) Fehlregulation des vegetativen Nervensystems, die final zum kardiorespiratorischen Arrest führt, angenommen (Schuele 2009). Gehäuft tritt der plötzliche Tod bei Patienten mit Epilepsie in der Nacht auf (Latreille et al. 2017). Die Untersuchung nächtlicher kardiorespiratorischer Auffälligkeiten ist daher von besonderem Interesse. Iktuale und postiktuale Bradykardien, Tachykardien und Asystolien werden gehäuft bei Patienten mit Epilepsie beobachtet (Velagapudi et al. 2012). Es gibt aber auch Hinweise für interiktuale kardiorespiratorische Störungen bei Patienten mit Epilepsie (Velagapudi et al. 2012). Eine systematische Auswertung kardialer und respiratorischer Parameter bei Patienten mit Epilepsie ist daher als notwendig anzusehen, um die Bedeutung von Auffälligkeiten besser einordnen zu können. Spezifische Muster der kardiorespiratorischen Parameter können in Zukunft genutzt werden, um mit Hilfe von Detektionssystemen vital bedrohliche Situationen frühzeitig zu identifizieren und eine Intervention zu ermöglichen.

1.1 Definitionen epileptischer Anfall und Epilepsie

1.1.1 Epileptischer Anfall

Ein epileptischer Anfall ist ein transienter Zustand, hervorgerufen durch exzessive, synchrone Aktivität der Neuronen im Gehirn. Klinisch äußert sich ein Anfall, zum Beispiel, in Form von motorischen Aktionen und/oder sensorischen, vegetativen oder psychischen Empfindungen. Bewusstseinsstörungen sind möglich, jedoch kein obligater Bestandteil eines Anfalls. (Mattle und Mumenthaler 2013)

1.1.2 Epilepsie

Bei einer Epilepsie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die durch eine Prädisposition für epileptische Anfälle gekennzeichnet ist. (Mattle und Mumenthaler 2013; Fisher et al. 2014)

Um die Diagnose Epilepsie zu stellen, müssen mehrere Anfälle aufgetreten sein oder nach einem einzelnen Anfall muss ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bestehen (Fisher et al. 2014). Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind Methoden, die eine für Epilepsie relevante Funktionsstörung oder eine Läsion aufdecken können.

Aktuell muss für die Diagnose eines dieser drei Kriterien zutreffen: Erstens zwei nicht provozierte Anfälle (ohne besondere Umstände, die einen Anfall wahrscheinlicher machen, wie z.B. Alkoholentzug) mit einem zeitlichen Abstand von mehr als 24 Stunden. Zweitens ein nicht provozierter Anfall mit einem Wiederholungsrisiko von mindestens 60% (so hoch wie das Risiko für eine Wiederholung nach zwei nicht provozierten Anfällen) für die nächsten zehn Jahre. Drittens die Diagnose eines Epilepsiesyndroms. (Fisher et al. 2014)

Eine Epilepsie gilt als geheilt, wenn das Alter für ein altersspezifisches Epilepsiesyndrom überschritten ist oder bei zehn Jahren Anfallsfreiheit, ohne Einnahme von Antikonvulsiva in den letzten fünf Jahren. (Fisher et al. 2014)

1.2 Epilepsie: Ätiologie, Diagnostik, Klassifikation, Therapie, Prognose, Mortalität

1.2.1 Ätiologie

Die Ursachen für eine Epilepsie sind verschieden. Genetische Veränderungen und erworbene Hirnschädigungen können Auslöser darstellen. Man unterscheidet fokal läsionelle, fokal nicht-läsionelle, genetische und unklare Epilepsien (Scheffer et al. 2017). Es gibt zwei Altersgipfel, einer im Kindes- und Jugendalter und einer im späten Erwachsenenalter (Mattle und Mumenthaler 2013). Im Alter dominieren erworbene Hirnschäden als Ursache der Epilepsie.

1.2.2 Diagnostik

Für die Diagnostik ist die Interpretation der klinischen Präsentation eines Anfalls essentiell. So ist die Klinik eines bilateral tonischen Anfalls im Sinne einer Haltungsschablone mit der typischen Wendebewegung ein starker Hinweis für eine Affektion des supplementär-motorischen Kortex. In der apparativen Diagnostik wird mittels EEG und MRT untersucht, ob sich spezifische Muster oder organische Korrelate finden, die einen weiteren Anfall wahrscheinlich machen. Die Diagnose wird bei wiederholten Anfällen, die ohne inneren oder äußeren Auslöser (wie beispielsweise Stoffwechsellentgleisungen oder Traumata) aufgetreten sind, gestellt, oder bei einem Anfall, wenn zusätzlich ein hinreichender Befund im EEG oder im MRT nachzuweisen ist. Auslöser für einen Gelegenheitsanfall, der nicht mit einer Epilepsie gleichzusetzen ist, sind zum Beispiel Traumata, Stoffwechsellentgleisungen, Medikamente, Entzug von Medikamenten/Alkohol und Entzündung. (Mattle und Mumenthaler 2013)

1.2.3 Klassifikation

Unterschieden wird zwischen generalisierten, fokalen (= partiellen) und unklassifizierbaren Anfällen, wobei der generalisierte Anfall beide Großhirnhälften vollständig betrifft. Zu den primär generalisierten Anfällen zählen tonisch-klonische Anfälle (Grand Mal), myoklonische Anfälle, atonische Anfälle und Absencen. Generalisierte Anfälle gehen immer mit einem Bewusstseinsverlust einher. (Diener und Ackermann 2012)

Fokale Anfälle können sich ausbreiten. Dabei kann es zu einer sekundären Generalisierung kommen. Tritt zusätzlich zum fokalen Anfall eine Bewusstseinsstörung auf, spricht man von einem komplex fokalen Anfall. Je nach Fokus werden verschiedene fokale Anfälle unterschieden. Die Temporallappenepilepsie ist die häufigste therapierefraktäre Epilepsie bei Erwachsenen und gleichzeitig der häufigste Typ von Epilepsie (Ahmadi et al. 2009). Die klinische Ausprägung eines Anfalls lässt Rückschlüsse auf die Topographie seines Anfallsherdes zu. Typisch für Temporallappenanfälle sind

beispielsweise epigastrische Auren, oroalimentäre Automatismen sowie Handautomatismen. Visuelle Halluzinationen können auf einen okzipitalen Herd hindeuten, Sprachstörungen auf einen parietalen Herd, Perseverationen auf einen frontalen Herd und tonische Haltungsschablonen auf einen Herd im supplementär motorischen Kortex. (Diener und Ackermann 2012)

1.2.4 Therapie

Unter medikamentöser Therapie kann bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Anfallskontrolle erzielt werden. Dabei haben genetische Epilepsien im Vergleich zu symptomatischen Epilepsien, in Bezug auf Anfallsfreiheit, eine deutlich bessere Prognose. (Kwan und Brodie 2000)

Zur Anfallsprophylaxe stehen mehr als 20 verschiedene Medikamente zur Verfügung. Diese werden grob eingeteilt in klassische und neue Antikonvulsiva. Klassische Medikamente sind zum Beispiel Phenytoin, Carbamazepin, Valproat und Phenobarbital. Unter den neuen Medikamenten sind Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Gabapentin, Pregabalin und Topiramal. Levetiracetam und Lamotrigin sind Mittel der Wahl bei fokalen Epilepsien, charakterisiert durch geringe Nebenwirkungsraten und gutes Ansprechen. Valproat ist Mittel der Wahl bei generalisierten Epilepsien. Die Erfolgsrate unter Monotherapie liegt bei etwa 50%. Bei unzureichender Anfallskontrolle unter Monotherapie mit einem zweiten Medikament, ist die Indikation für eine Polytherapie gegeben. Hierunter steigt die Erfolgsrate auf bis zu 75%. (Ekmekçi und Kaptan 2017; Diener und Ackermann 2012)

Weitere Therapiemöglichkeiten sind zum einen operative Verfahren, zum anderen Stimulationsverfahren. Operativ behandelt wird mit der Absicht der Resektion des Herdes oder in palliativer Intention mittels Kallosotomie. Patienten mit Epilepsie, die eine Therapieresistenz gegenüber zwei verschiedenen Medikationsversuchen gezeigt haben, sollen einem Spezialzentrum zugewiesen werden. In solchen Fällen soll die Operabilität überprüft werden (Kwan et al. 2010; Haneef et al. 2010). Die meisten Epilepsieoperationen (60%) betreffen den Temporallappen. Anfallsfrei sind nach

einer solchen Operation 60% der Patienten, die zusätzlich weiterhin medikamentös therapiert werden. (Diener und Ackermann 2012; Téllez-Zenteno et al. 2007)

Stimulationsverfahren, wie zum Beispiel die Vagusnervstimulation oder die Tiefe Hirnstimulation, sind weitere mögliche Verfahren, die bei therapierefraktären Patienten mit Epilepsie eingesetzt werden, die nicht operiert werden können. Darunter können weitere Patienten eine Verringerung der Anfallshäufigkeit oder eine Anfallskontrolle erreichen. Eine Vagusnervstimulation führt in seltenen Fällen zu einer Anfallsfreiheit, jedoch profitiert etwa die Hälfte der Patienten von einer verringerten Anfallsfrequenz (Ekmekçi und Kaptan 2017). Für die Tiefe Hirnstimulation existieren noch wenige Studien, die auf eine moderate Reduktion der Anfallsfrequenz hindeuten (Sprengers et al. 2017). (Diener und Ackermann 2012)

1.2.5 Prognose

Hinsichtlich der Prognose der Erkrankung muss bedacht werden, dass die Epilepsie eine chronische Erkrankung ist. Eine Heilung oder eine spontane Remission gibt es selten. Das Ziel der Therapie ist es, weitere Anfälle zu verhindern. (Diener und Ackermann 2012)

1.2.6 Mortalität und plötzlicher Tod

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Patienten mit Epilepsie eine 2- bis 2,6-fach erhöhte Mortalität (Goit et al. 2016). Ursächlich für die erhöhte Mortalitätsrate sind beispielsweise Herzinfarkte, Pneumonien, Neoplasien, ein unbehandeltes obstruktives Schlafapnoesyndrom (Cheng 2017), Suizid und Unfälle mit Todesfolge (Neligan et al. 2011; Nevalainen et al. 2013). Ursache für einen plötzlichen Tod ist unter anderem ein Status epilepticus, ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall von mehr als fünf Minuten mit einer Mortalität von 5-20%. Zentrale Temperaturerhöhung, Aspiration, Elektrolytstörung oder Hypoxie führen dabei zum Tod (Mattle und Mumenthaler 2013). Weitere Ursachen für das erhöhte Todesfallrisiko sind direkte Folgen eines Anfalls, wie

Herzrhythmusstörungen, und indirekte Folgen eines Anfalls, zum Beispiel ein Unfall mit Todesfolge, Suizid und SUDEP (Sudden Unexplained Death in Epilepsy). Depressionen und Angststörungen finden sich häufig bei Patienten mit Epilepsie (Kilinc et al. 2016).

1.3 SUDEP

Ein plötzlicher und unerwarteter Tod im Rahmen eines SUDEP stellt eine relevante Todesursache bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Epilepsie dar. Das SUDEP-Risiko wird je nach Autor auf 0,1-5,1 pro 1000 Patientenjahre geschätzt (Surges et al. 2009; Ryvlin et al. 2013). Unter Erwachsenen ist das Risiko höher als unter Kindern (Sarkis et al. 2015). Etwa 15% aller, auf Epilepsie bezogenen, Todesursachen werden dadurch verursacht. (Massey et al. 2014)

Ein erhöhtes SUDEP-Risiko haben vor allem Patienten mit therapieresistenter Epilepsie (Velagapudi et al. 2012), häufigen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Massey et al. 2014), nächtlichen Anfällen (Hesdorffer und Tomson 2013), Beginn der Epilepsie in jungem Alter (Hesdorffer und Tomson 2013), langer Dauer der Epilepsie (Bermeo-Ovalle et al. 2015), antikonvulsiver Polytherapie (Harden et al. 2017), einem durch eine Natriumkanalmutation verursachtem Epilepsie-Syndrom (Jansen und Lagae 2010) und mit Long-QT-Mutation (Hesdorffer und Tomson 2013).

Per Definitionem ist der Tod bei einem SUDEP nicht-traumatisch, kein Ertrinken, mit oder ohne vorangegangenen Anfall, kein Status epilepticus und ohne Anhalt für die Todesursache in der Obduktion (Massey et al. 2014).

Die Klassifikation des SUDEP unterscheidet zwischen sicherem, wahrscheinlichem und möglichem SUDEP. Als sicher wird das Ereignis klassifiziert, wenn alle Kriterien zutreffen und eine Obduktion post mortem stattgefunden hat. Als wahrscheinlich gilt der SUDEP, wenn alle Kriterien zutreffen, eine Obduktion jedoch nicht stattgefunden hat. Als möglich wird das Ereignis klassifiziert, wenn ein SUDEP nicht ausgeschlossen werden kann, aber auch andere Todesursachen in Frage kommen. Um einen unwahrscheinlichen

SUDEP handelt es sich, wenn eine andere Todesursache gefunden wurde oder die Umstände des Todes einen SUDEP unwahrscheinlich machen (Nashef et al. 2012). Als Beinahe-SUDEP ist ein kardiorespiratorischer Arrest klassifiziert, der die Kriterien eines SUDEP erfüllt, bei dem der Patient nach einer Reanimation für mindestens eine Stunde gelebt hat (Ryvlin et al. 2013). Bei einem fatalen Beinahe-SUDEP führen irreversible Hirnschädigungen, die durch den kardiorespiratorischen Arrest aufgetreten sind, mehr als eine Stunde nach dem Arrest zum Tod. (Ryvlin et al. 2013; Nashef et al. 2012)

Die Ursachen sind nicht vollständig geklärt. Kardiorespiratorische Unregelmäßigkeiten, die gehäuft während eines epileptischen Anfalls auftreten, stehen im Verdacht, ursächlich für den plötzlichen Tod zu sein (Kothare und Singh 2014). Vermutet wird eine autonome Dysfunktion als Auslöser einer Fehlregulation von Atmung und Herzrhythmus (Granbichler et al. 2015; Jansen und Lagae 2010). Eine verminderte Variabilität der Herzfrequenz, Veränderungen der Hautleitfähigkeit und kardiale Arrhythmien treten gehäuft bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf und erhärten den Verdacht einer autonomen Störung (Bozorgi et al. 2013).

Eine EEG-Suppression tritt oft im Zusammenhang mit einer postiktualen Hypoxämie und einem postiktualen Koma auf (Ryvlin et al. 2013; van der Lende et al. 2016). Bei der postiktualen EEG-Suppression ist das SUDEP-Risiko statistisch erhöht. Ob die EEG-Suppression eine mögliche Ursache oder einen Prozess im Rahmen einer Kaskade darstellt, ist unklar (Massey et al. 2014).

In einigen Fällen wurden neurogene Lungenödeme nach einem GTKA (generalisierten tonisch-klonischen Anfall) beobachtet, mutmaßlich ausgelöst durch eine sympathische Aktivierung mit einhergehender massiver Ausschüttung von Katecholaminen (Surges et al. 2009; Jansen und Lagae 2010). Bei Obduktionen in SUDEP-Fällen wird ein Lungenödem nicht selten gefunden (Kennedy und Seyal 2015; Massey et al. 2014).

Die MORTEMUS-Studie (Mortality in Epilepsy Monitoring Units Study) von 2013 wertete die Daten von Todesfällen und Beinahe-Todesfällen aus, die im Rahmen eines stationären Video-EEG-Monitorings aufgezeichnet worden sind. Dabei

konnten zehn Fälle von SUDEP dokumentiert werden. Auffällig war eine frühe kardiorespiratorische Dysfunktion innerhalb der ersten Minuten postiktal. Der kardiale Arrest folgte dem respiratorischen. In der Studie zeigte sich als häufigster Risikofaktor das vermehrte Auftreten von generalisierten tonisch-klonische Anfällen. (Ryvlin et al. 2013)

1.4 Physiologie des Schlafs

1.4.1 REM- (Rapid Eye Movement-) und Non-REM Schlaf

Schlaf kann grob in REM- und Non-REM-Schlaf eingeteilt werden. Non-REM-Schlaf wird weiter in Stadium I-III eingeteilt. Mit Erhöhung des Schlafstadiums nimmt die Tiefe des Schlafes zu. Dabei sinkt die Frequenz der Wellen im EEG, die Amplitude steigt.

Traumschlaf oder paradoxer Schlaf sind andere Begriffe für REM-Schlaf, der durch das Auftreten von 1-4 Hertz schnellen Augenbewegungen gekennzeichnet ist. Im Vergleich zum Non-REM-Schlaf sind die Träume dabei nicht abstrakt, sondern emotional und aktiv handelnd. Etwa alle 90 Minuten tritt REM-Schlaf auf, wobei die Dauer im Laufe der Nacht von etwa 5-10 Minuten auf bis zu 20 Minuten zunimmt. Charakteristisch ist die tonische Hemmung der spinalen Motoneuronen, die zu einer Paralyse während des Träumens führt. (Schmidt 2006)

Beispiele für EEG-Aufnahmen in Längsschaltung:

(mit EKG (Elektrokardiogramm), EOG (Elektrookulographie) und Atemkurve, aufgezeichnet bei $7\mu\text{V}/\text{mm}$, $30\text{ mm}/\text{s}$)

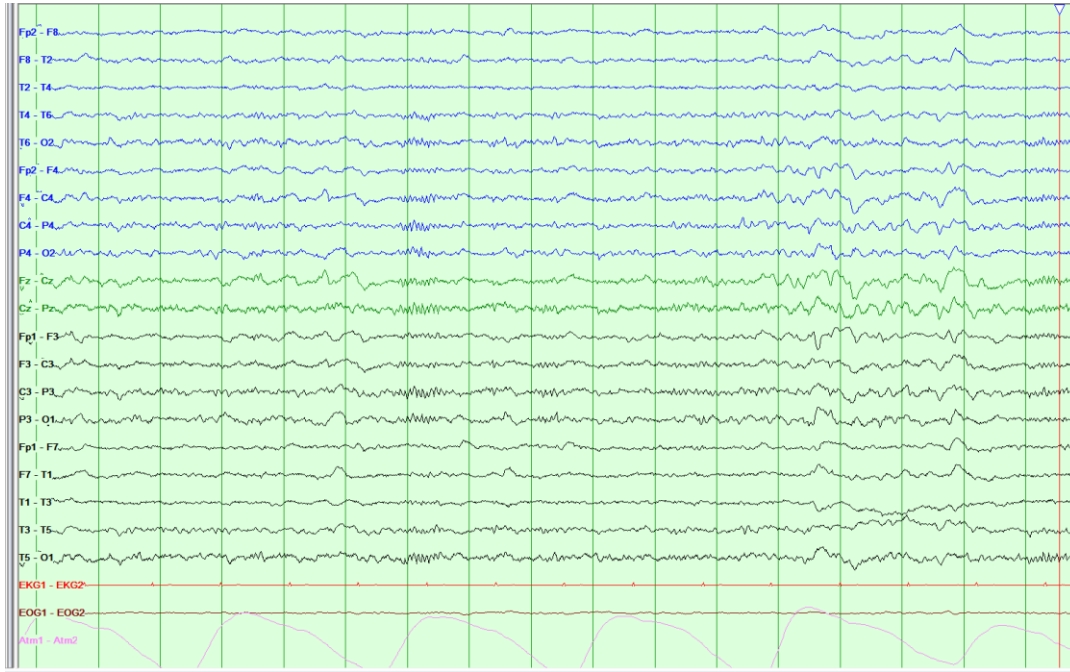


Abb. 1: Non-REM-Schlaf, Schlafstadium II, Schlafspindeln sind zu erkennen, Aufnahme von etwa 17 Sekunden.

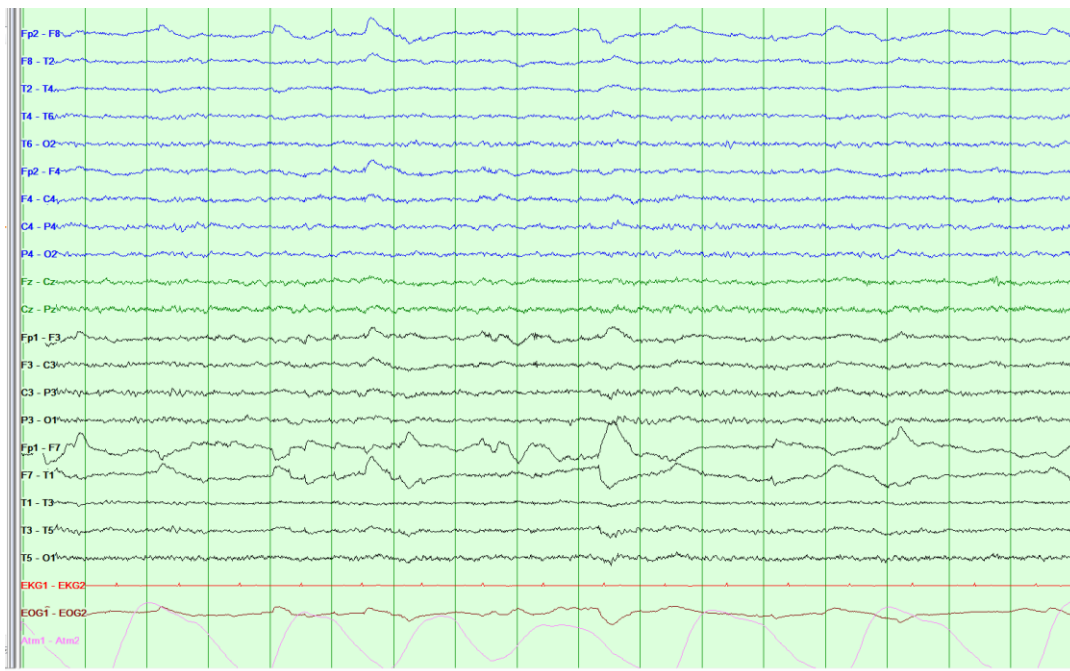


Abb. 2: REM-Schlafphase, Augenbewegungen sind zu sehen, das EEG entspricht fast dem einer wachen Person, Aufnahme von etwa 17 Sekunden.

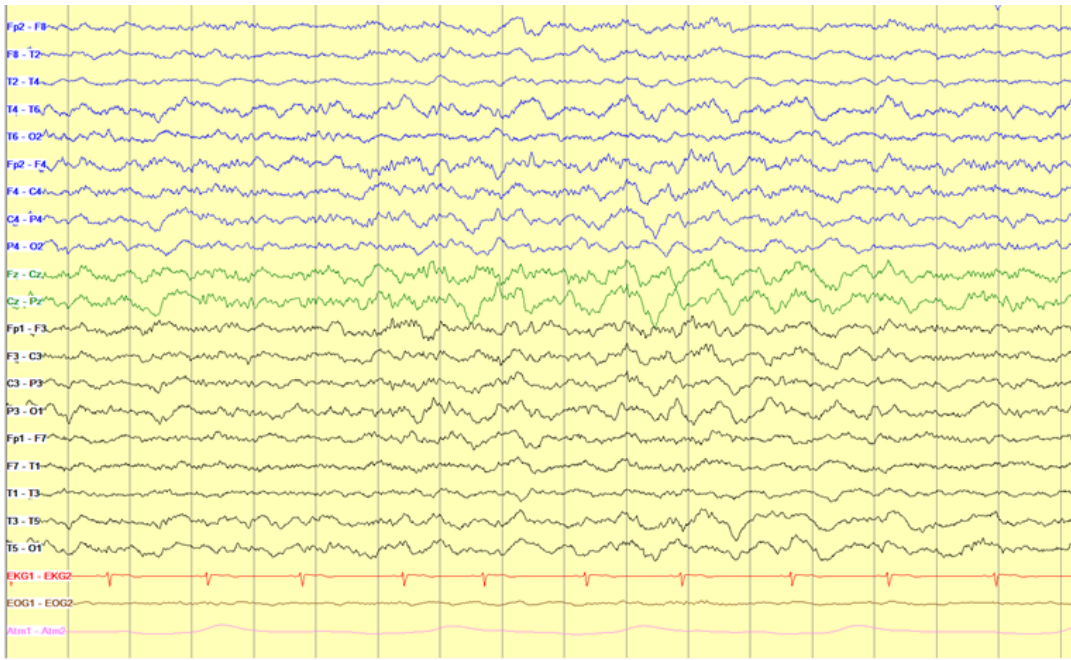


Abb. 3: Non-REM-Schlaf, Schlafstadium III. Aufnahme von etwa 17 Sekunden.

1.4.2 Autonomes Nervensystem und Schlaf

Die Regulation essentieller körperlicher Prozesse wie Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung, Verdauung, Miktion und Schweißproduktion wird maßgeblich durch das autonome Nervensystem (ANS) gesteuert. Informationen aus Medulla oblongata und Cortex haben wiederum Einfluss auf das ANS. In der Medulla oblongata werden Informationen aus respiratorischen, kardialen und vasomotorischen Zentren verarbeitet. Eine erhöhte parasympathische Aktivität wirkt negativ chronotrop (Senkung der Frequenz) und negativ dromotrop (Verlangsamung der Erregungsleitung) auf das Herz. (Jansen und Lagae 2010)

Die Herzfrequenz sinkt im REM-Schlaf und im Non-REM-Schlaf im Vergleich zu dem Wachzustand. Die Sensitivität des Baroreflexes ist im REM-Schlaf höher als im Non-REM-Schlaf. Atemfrequenz und Variabilität der Atemfrequenz sind im REM-Schlaf physiologisch höher als im Non-REM-Schlaf. (Ganten und Borbély 1982; Stålberg und Young 1981)

Schlafstörungen kommen bei Patienten mit Epilepsie häufig vor. Schlaf und Anfallskontrolle beeinflussen sich gegenseitig. Zusätzlich hat eine antikonvulsive Medikation Einfluss auf die Schlafarchitektur. (Jain und Glauser 2014)

1.5 HRV (Herzratenvariabilität)

Der gesunde Herzrhythmus ist variabel. Sympathische und parasympathische Reize des autonomen Nervensystems wirken modulierend auf den Rhythmus (Goit et al. 2016).

Die Herzfrequenzvariabilität oder Herzratenvariabilität (HRV) ist eine simple, etablierte und non-invasive Methode, die das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus im Sinusknoten erfasst. Voraussetzung für diese Methode ist, dass die Patienten im Sinusrhythmus sind und nur wenige ektope Schläge haben. (Sztajzel 2004)

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität korreliert mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod (Massey et al. 2014). Eine erniedrigte HRV gilt zum Beispiel bei Patienten mit diabetischer Neuropathie als ein Risikofaktor für einen Herzinfarkt (Jansen und Lagae 2010).

Bei gesundem Herzen mit normaler vegetativer Funktion zeigt sich eine Variabilität der Herzfrequenz, die eine balancierte Reagibilität widerspiegelt. Eine erniedrigte HRV ist ein Hinweis für eine autonome Funktionsstörung. Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die HRV haben, sind zum Beispiel Alter, Geschlecht und Körperposition. RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) und pNN50 (prozentualer Anteil der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen) sind die am häufigsten verwendeten Parameter der HRV. Beide bilden vor allem, durch den Nervus vagus verursachte, kurzfristige Veränderungen ab. Der RMSSD-Wert wird als beständiger angesehen und daher oft favorisiert. (Sztajzel 2004)

Wichtige Abkürzungen der HRV:

NN-Intervall: Intervall zwischen benachbarten R-Zacken. (Seely und Macklem 2004)

VK: Variationskoeffizient, Standardabweichung geteilt durch den Mittelwert, wird in Prozent angegeben. (Kohn und Öztürk 2011)

RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadrierten Differenzen von aufeinanderfolgenden NN-Intervallen, wird in Millisekunden angegeben. (Seely und Macklem 2004)

pNN50: Prozentualer Anteil der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, wird in Prozent angegeben. (Seely und Macklem 2004)

1.6 Aktuelle Erkenntnisse aus der Forschung – periiktual und interiktual

Bislang gibt es wenige systematische Studien zu kardiorespiratorischen Parametern von Patienten mit Epilepsie, iktual und vor allem interiktual. Als Parameter für die Atmung wurden, in verschiedenen Studien, Daten aus Videoaufnahmen verwendet, seltener wurden Sauerstoffsättigung und Atemgurt als Methode zur Quantifizierung der Atmung angewandt. Aufzeichnungen von EKG und Blutdruck wurden als Maß für die kardiale Aktion verwendet. (Campos et al. 2003; Goldenholz et al. 2017; Hampel et al. 2016; Bozorgi et al. 2013; Nashef et al. 1996)

Einig sind sich viele Autoren, dass eine kardiopulmonale Dysfunktion bei Patienten mit Epilepsie, interiktual und iktual, beobachtet werden kann (Granbichler et al. 2015; Jansen et al. 2013; Sivakumar et al. 2016). Dabei müssen die iktualen und die interiktualen Muster nicht unbedingt miteinander in Verbindung stehen. (Granbichler et al. 2015; Jansen et al. 2013)

Seit Kurzem wird vermutet, dass eine Epilepsie ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod birgt. Arrhythmien stehen bei Patienten mit Epilepsie im Verdacht, Auslöser eines plötzlichen unerwarteten Todes zu sein. Eine

niederländische Studie von 2015 zeigte, dass Patienten mit Epilepsie ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod haben. Ein inverser Zusammenhang zwischen einer hochfrequenten Herzfrequenzvariabilität und dem SUDEP-Risiko wird diskutiert (Massey et al. 2014). (Bardai et al. 2015)

1.6.1 Autonome Dysfunktion periiktual

Im Jahr 2013 zeigte die MORTEMUS-Studie (Mortality in Epilepsy Monitoring Units Study) ein Muster für den kardiorespiratorischen Arrest auf, der in SUDEP-Fällen nach generalisierten Anfällen auftrat: Postiktual kam es zu einer Tachypnoe, innerhalb von drei Minuten trat eine kardiorespiratorische Dekompensation auf, in manchen Fällen transient (Ryvlin et al. 2013). Es folgte innerhalb von elf Minuten postiktual zunächst eine terminale Apnoe, danach der finale kardiale Arrest (Ryvlin et al. 2013). Auch eine andere Studie bestätigte die Erfahrung, dass eine respiratorische Störung früh postiktual auftritt und dem kardialen Versagen vorausgeht (Kennedy und Seyal 2015). (van der Lende et al. 2016; Ryvlin et al. 2013)

Bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sinkt die Herzratenvariabilität regelmäßig und es kommt gehäuft zu kardialen Arrhythmien (Bozorgi et al. 2013). Die Herzfrequenz ist noch postiktual regelhaft erhöht, während sich der Blutdruck schon nach wenigen Minuten normalisiert (Hampel et al. 2016; Opherk und Hirsch 2002). Die Herzfrequenz scheint bei fokalen Anfällen mit Bewusstseinsstörung signifikant höher anzusteigen als bei Anfällen ohne Bewusstseinsstörung. Dieser Anstieg bleibt oft bis in die postiktuale Phase erhalten. Szurhaj et al. zeigten, dass die parasympathische Aktivität mit Beginn eines Anfalls schnell abnimmt, um im Anschluss an den Anfall langsam wieder auf Ausgangsniveau zu steigen; Diese postiktuale Periode der Erholung dauert mindestens zehn Minuten. (Hampel et al. 2016)

Es besteht der Verdacht, dass die direkte iktuale Beteiligung von zentral liegenden autonomen Zentren eine Fehlfunktion von Atmung und Kreislauf herbeiführt (Jansen et al. 2013). Mehrere Studien zeigten, dass eine anhaltende Sinustachykardie und eine gesteigerte Atmung bei generalisierten Anfällen sehr

häufig sind. Iktuale Bradykardien treten weitaus seltener auf als tachykarde Rhythmusstörungen. (Surges und Elger 2014; van der Lende et al. 2016; Leutmezer et al. 2003; Son et al. 2016; Koseoglu et al. 2009)

Einige Studien haben nahegelegt, dass Tachykardien typischerweise bei Anfällen des rechten Temporallappens auftreten, während Bradykardien häufiger bei links temporalen Anfällen auftreten. Teilweise traten die Rhythmusstörungen vor Beginn des Anfalls auf. Oft gingen Bradykardien in Asystolien über. (Britton et al. 2006; Sevcencu und Struijk 2010; Jansen und Lagae 2010; Tényi et al. 2017; Romigi et al. 2016)

In einer Studie von 2002 hat man eine Tendenz zu Auffälligkeiten im EKG für nächtliche Anfälle, für Anfälle mit Beginn links hemisphärisch und bei Hippocampussklerose gefunden (Opherk et al. 2002). Son und Kollegen haben gezeigt, dass der ikturnale Frequenzanstieg bei Patienten mit TLE (Temporallappenepilepsie), im Vergleich zu Patienten mit FLE (Frontallappenepilepsie), stärker und länger andauernd ist. Die Autoren vermuteten als Ursache die Beteiligung des limbischen Systems mit Amygdala, Hippocampus und der Insula als wichtige Zentren der autonomen Regulation. (Son et al. 2016)

Es konnte gezeigt werden, dass die ikturnale Asystolie und die vasovagale Asystolie ähnliche Eigenschaften haben (Schuele et al. 2008). Vermutet wird eine gemeinsame Pathophysiologie, die durch den vagalen Tonus ausgelöst wird. Bozorgi et al. haben eine Korrelation zwischen einer lange andauernden (> 60 s) Hypotension und einer postiktalen generalisierten EEG-Suppression gefunden, die beide auch bei Patienten mit vasovagaler Synkope auftraten. Eine schwere und lang andauernde Hypotension wurde als potentieller Risikofaktor für einen SUDEP klassifiziert. (Nashef et al. 1996; Bozorgi et al. 2013)

Van der Lende et al. vermuten einen Unterschied in der Bedeutung ikturnaler und postiktualer Arrhythmien. Dabei scheinen ikturnale Rhythmusstörungen, wie Asystolien, Bradykardien und AV-Blockierungen (atrioventrikuläre Blockierungen), in den meisten Fällen selbstlimitierend zu sein, während

postiktuale Arrhythmien, vor allem postiktuale Asystolie, oft mit einem (Beinahe-)SUDEP in Verbindung standen. (van der Lende et al. 2016)

In einer Studie zeigten sich in 10-57% der Anfälle EKG-Veränderungen bereits vor klinischem und EEG-Anfallsbeginn (Leutmezer et al. 2003).

1.6.2 Autonome Dysfunktion interiktual

Bei Patienten mit einer refraktären Epilepsie wird, im Vergleich zu Patienten mit einer kontrollierten Epilepsie, ein höherer Sympathikotonus und ein niedrigerer Parasympathikotonus gefunden. Vermutet wird eine negative Auswirkung auf das autonome Nervensystem durch multiple Anfälle, möglicherweise in Form einer strukturellen Schädigung. Die HRV scheint bei Patienten mit einer refraktären Epilepsie mit langer Erkrankungsdauer eingeschränkt zu sein und somit die These zu bestätigen. Die Abnahme der HRV ist vermutlich progressiv. Für Patienten mit chirurgischer Therapie der Temporallappenepilepsie konnte gezeigt werden, dass die HRV nach der Operation weiterhin reduziert bleibt, während der Sympathikotonus erhöht bleibt. (Jansen und Lagae 2010; Szurhaj et al. 2015; Jaychandran et al. 2016; Goit et al. 2016; Mukherjee et al. 2009; Koseoglu et al. 2009)

Als Risikofaktor für einen SUDEP und für einen kardialen Tod gilt ein chronisch erhöhter Sympathikotonus. Ein Erklärungsmodell für den kardialen Tod ist eine Schädigung des Herzens durch den Sympathikus, indem er ein Remodelling des Herzmuskels und Arrhythmien induziert (Sztajzel 2004; Taggart et al. 2011). Nei et al. verglichen interiktuale Werte von Blutdruck und Herzfrequenz bei Patienten, die im Verlauf einen SUDEP erlitten, mit den Werten von anderen Patienten mit Epilepsie. Als Hinweis für eine autonome Störung zeigte sich die Tendenz zu einer stabileren Herzfrequenz bei Patienten mit SUDEP im Verlauf. (Nei et al. 2016)

Es gibt außerdem die Hypothese der sympathischen Denervierung. Es gibt Hinweise, dass konvulsive Anfälle mögliche Auslöser einer sympathischen Denervierung sein können. Dadurch kann eine Hypersensitivität entstehen, die

in der Folge zu einer verstärkten sympathischen Antwort in Form von Tachykardien führen kann. (Massey et al. 2014)

Für Patienten mit Epilepsie wurden signifikant erniedrigte RMSSD- und pNN50-Werte gefunden. Diese Ergebnisse werden als Ausdruck einer autonomen Regulationsstörung betrachtet, die sich als verringerte parasympathische Aktivität äußert. (Goit et al. 2016; Kilinc et al. 2016)

1.6.3 Respiratorisches Versagen

Es gibt starke Hinweise für eine Beteiligung des respiratorischen Systems in der Pathophysiologie des SUDEP. Atmungsstörungen treten in Fällen von SUDEP früh postiktual auf, bevor sich eine Bradykardie oder eine terminale Asystolie zeigt. Pathophysiologisch von Bedeutung ist die iktuale und die periiktuale Beeinträchtigung von serotonergen und glutaminergen Neuronen, die den Atemrhythmus und ein Arousal beeinflussen. (Kennedy und Seyal 2015; Ryvlin et al. 2013)

Serotonin ist ein Neurotransmitter, der unter anderem für den Atemantrieb zuständig ist. Kardiorespiratorische Funktionen, Thermoregulation, Schmerz und Arousal werden über Serotonin vermittelt. Massey et al. sehen in Serotonin einen kritischen Punkt der Atemregulation, dessen Defekt eine Rolle in der Pathophysiologie des SUDEP spielen könnte. Im Mausversuch erlitten Tiere mit Serotonindefekt Anfälle gefolgt von einem plötzlichen Tod. Bei Mäusen konnte der SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) Fluoxetin den postiktualen respiratorischen Arrest verzögern. Die Substanzgruppe der SSRI steht im Verdacht, die Wahrscheinlichkeit einer iktualen Hypoxämie bei Patienten mit Epilepsie zu reduzieren. Massey und Kollegen vermuten, dass ein relativer Serotoninmangel zu einer gestörten Weckreaktion (Arousal) führt. Ein Defekt in der Serotoninregulation ist für SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) ebenfalls bedeutsam. Bei Opfern von SIDS wurden reduzierte Konzentrationen von Serotonin im Hirnstamm gefunden, während serotoninerge Neuronen weiter produziert wurden. (Muhammad et al. 2018; Massey et al. 2014)

Das Nukleotid Adenosin ist ein weiterer bedeutender Faktor in der Pathophysiologie eines, durch einen Anfall getriggerten, plötzlichen Todes. Einerseits wird Adenosin während eines Anfalls ausgeschüttet, um die Anfallsaktivität zu unterbrechen. Andererseits führt Adenosin durch Suppression der Hirnstammfunktionen zu einer respiratorischen Depression. Im Mausversuch war ein erhöhtes Adenosin mit einem tödlichen postiktualen Ausgang assoziiert. (Massey et al. 2014)

Fokale Anfälle mit Apnoe haben oft einen temporalen Ursprung. Daher wird eine Beteiligung des limbischen Systems bei Anfällen mit einer respiratorischen Depression in Betracht gezogen (Jansen und Lagae 2010).

Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom kommt bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie gehäuft vor. Vermutlich hängt diese Komorbidität mit einer Erhöhung der Anfallshäufigkeit zusammen (Chihorek et al. 2007). Bei Patienten mit Epilepsie und einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom konnte die Anfallskontrolle mit einer PAP-Therapie (Positive Airway Pressure) verbessert werden (Somboon et al. 2017).

1.6.4 Einflussfaktor Medikamente

Antikonvulsiva, die Natriumkanäle blockieren, könnten durch Blockade kardialer Natriumkanäle Arrhythmien auslösen (Bardai et al. 2015). Für Carbamazepin, einen Natriumkanalblocker, wurde ein Zusammenhang mit dem Auftreten von plötzlichem Herztod gefunden (Bardai et al. 2015). Unter Einnahme von Natriumkanalblockern, wie Carbamazepin und Lacosamid, sowie unter Kombination mehrerer Natriumkanalblocker, wurden PQ-Zeit-Verlängerungen und symptomatische atrioventrikuläre Überleitungsstörungen beobachtet (Nizam et al. 2011).

Carbamazepin kann in zu hoher Dosierung, durch seine Eigenschaft als Natriumkanalblocker, zu einer Verlängerung der QRS-Dauer führen und so eine ventrikuläre Arrhythmie und eine Hypotension triggern (Starmer et al. 1991).

Bei Frauen mit einer primär generalisierten Epilepsie steht Lamotrigin im Verdacht, in Form von Arrhythmien, das Risiko für einen SUDEP zu erhöhen (Aurlen et al. 2012). Andere Studien konnten, unter Berücksichtigung der Häufigkeit der GTKA, keinen Zusammenhang eines erhöhten SUDEP-Risikos mit der Einnahme von Lamotrigin nachweisen (Tomson et al. 2013; Hesdorffer et al. 2012). Patienten mit Epilepsie und antikonvulsiver Polytherapie haben möglicherweise ein höheres Risiko für einen SUDEP (Hesdorffer et al. 2011). Allerdings kann dies möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass eine Therapierefraktärität per se zu einer Polytherapie führt.

Zu beachten ist, dass auch andere Medikamente als Antikonvulsiva eine Wirkung auf das kardiale System haben können. Eine Depression ist, zum Beispiel, eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Epilepsie. Trizyklische Antidepressiva können beispielsweise eine QT-Verlängerung bewirken. (Alvarez und Pahissa 2010)

1.6.5 Hypothese der unentdeckten Ionenkanalerkrankung

Andere Autoren unterstützen die Hypothese, dass eine unentdeckte Ionenkanalerkrankung, die neuronale und myokardiale Kanäle betrifft, eine Rolle in der Pathophysiologie des SUDEP spielen könnte. Beispiele für Gene, die Natrium- oder Kaliumkanäle betreffen, sind: KCNQ1, dessen Mutation ein Long-QT-Syndrom auslösen kann, SCN1A, das Gen eines neuronalen Natriumkanals, und SCN5A, das Gen eines kardialen Natriumkanals und Ursache des Brugada-Syndroms. (Bardai et al. 2015; Garcia-Elias und Benito 2018)

Unterstützt wird die Hypothese durch Untersuchungen, die bestätigen, dass bei Patienten mit einem Long-QT-Syndrom überdurchschnittlich häufig zusätzlich die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden kann. In einer Fallbeschreibung eines Patienten, der durch einen SUDEP zu Tode kam, konnte posthum eine SCN5A-Mutation nachgewiesen werden. (Burghaus et al. 2011)

Das Long-QT-Syndrom und das Dravet-Syndrom sind Kanalopathien, die bekanntermaßen das Risiko für einen SUDEP erhöhen (Muhammad et al. 2018). Im Mausmodell, bei dem die Mäuse eine Mutation im KCNQ1-Gen trugen,

zeigten die Mäuse, zusätzlich zu den erwarteten kardialen Problemen und dem plötzlichen Tod, fokale und generalisierte epileptische Anfälle mit einem dazu passenden EEG-Korrelat. Eine Epilepsie und ein Long-QT-Syndrom könnten so verschiedene Ausprägungen derselben Erkrankung sein. Im Mausmodell einer Mutation des SCNA1-Gens (Natriumkanal, für Dravet-Syndrom verantwortlich) wurde eine supprimierte Herzfrequenzvariabilität gefunden. (Muhammad et al. 2018; Massey et al. 2014)

1.6.6 Hindernisse

Etablierter Standard in der Epileptologie ist eine Video-EEG-Langzeitableitung mit dem 10-20-System und ein EKG. Standardmäßig nutzt man zwei EKG-Elektroden. Nur in wenigen Zentren weltweit wird darüber hinaus die Atmung über einen Atemgurt, die Messung der Sauerstoffsättigung oder der Blutdruck aufgezeichnet. Daher ist die Datenlage zu atmungsassoziierten Parametern noch unzureichend. (Surges und Elger 2014; Massey et al. 2014)

Bislang hat die respiratorische Dysfunktion weniger Aufmerksamkeit erhalten als die kardiovaskuläre, obwohl eine periiktuale Hypoventilation kein seltenes Phänomen darstellt. (Massey et al. 2014)

1.7 Ziele und Fragestellung der retrospektiven Studie „Beeinflussung kardiorespiratorischer Parameter bei Patienten mit Epilepsie“

1. Gibt es einen Unterschied in den Parametern von Atmung und Herzrhythmus zwischen Patienten mit und ohne Epilepsie (in Non-REM- und REM-Schlaf)?
2. Hat der Ursprung der Epilepsie einen Effekt auf die Parameter von Atmung und Herzrhythmus (in Non-REM- und REM-Schlaf)?
3. Welchen Effekt haben Antikonvulsiva auf die Parameter von Atmung und Herzrhythmus (in Non-REM- und REM-Schlaf)?
4. Welchen Effekt hat die Ab- oder Ausdosierung von Antikonvulsiva auf Parametern von Atmung und Herzrhythmus (in Non-REM- und REM-Schlaf)?

2. Material und Methoden

Für diese retrospektive Studie sind, nach Bewilligung durch die Ethikkommission, Daten aus dem stationären Video-EEG-Monitoring der Epileptologie des Universitätsklinikums Tübingen verwendet worden. Vor Auswertung der Daten haben die Patienten eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

Begründung für ein Video-EEG-Monitoring sind zum Beispiel Diagnostik bei Verdacht auf Epilepsie, medikamentöse Einstellung der Epilepsie oder präoperative Untersuchung bei chirurgischer Therapie der Epilepsie. Für jeden Patienten wurden 1-10 Nächte aufgezeichnet.

2.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden Daten aus dem Video-EEG-Monitoring von 139 Personen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen 05/2014 und 11/2016 in der Neurologie der Universitätsklinik Tübingen Patienten waren.

In die Auswertung der nächtlichen Vitalparameter gingen die Daten von 102 der 139 Patienten ein. Davon hatten 75 eine Epilepsie, 27 hatten keine Epilepsie. Keinen REM-Schlaf hatten 10 der 102 Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind. Daher gehen in die Auswertung des REM-Schlafes 92 der Patienten ein. Von den 92 Patienten mit REM-Schlaf hatten 65 eine Epilepsie, 27 nicht. Gründe für den Ausschluss von 37 Patienten aus der Analyse waren: kein Atemgurt, artefaktreiches EKG. Die Patienten blieben zwischen 1 und 10 Nächten stationär, im Mittel 5,04 Nächte. Das Alter lag zwischen 16 und 80 Jahren, im Durchschnitt waren die Patienten 37,9 Jahre alt. Insgesamt 39 der 139 Patienten hatten keine Epilepsie. Im Mittel wurde die Erstdiagnose Epilepsie bei den Patienten vor 13,9 Jahren gestellt.

2.2 Ausschlusskriterien

Gründe für einen Ausschluss aus der Studie waren vor allem technisch bedingt: Keine ausreichende REM-Schlaf-Phase, kein Atemgurt und Artefakte in der

Aufzeichnung führten zum Ausschluss. Eine absolute Arrhythmie war außerdem Ausschlusskriterium, da hier eine HRV-Analyse nicht möglich ist.

2.3 Methoden

Im Monitoring wurden Video-EEG (mit 10-20-System), 2-Kanal-EKG, EOG und Atembewegungen, die mittels Atemgurt aufgenommen wurden, aufgezeichnet. Die sample rate war 256, 500 oder 1024 Punkte pro Sekunde, abhängig von der Headbox.

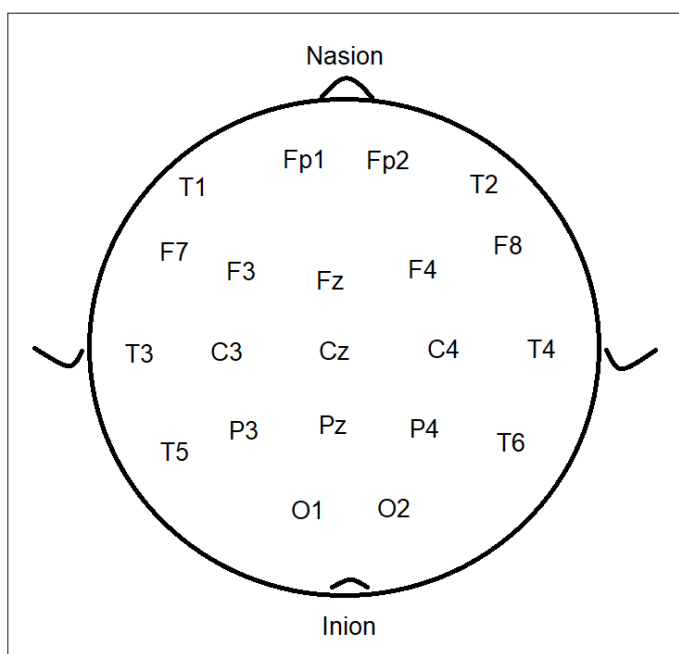


Abb. 4: Position der Elektroden in der EEG Aufzeichnung.

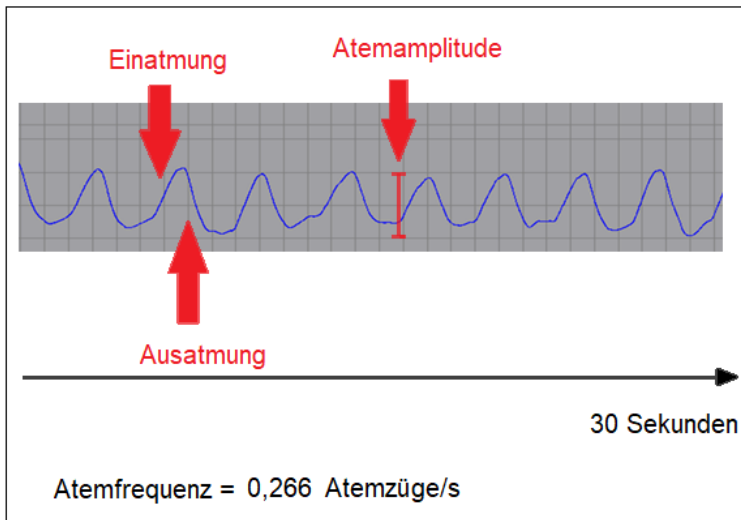


Abb. 5: Darstellung der Aufzeichnung der Atmung.

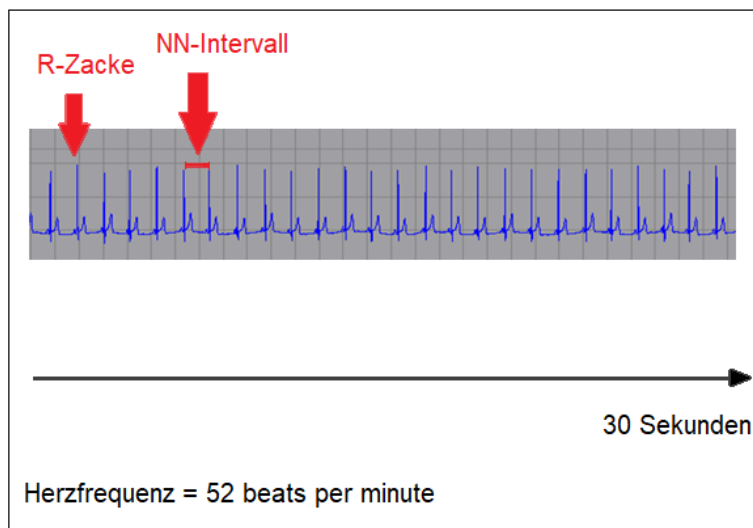


Abb. 6: Darstellung der EKG-Aufzeichnung.

In einigen Fällen wurde die Sauerstoffsättigung aufgenommen. Diese Methode ist nicht etabliert und wird daher nicht routinemäßig eingesetzt. Für die Datensammlung wurden jeweils Ausschnitte von insgesamt 10 Minuten während der REM-Schlafphase bzw. 20 Minuten im Non-REM-Schlaf ausgeschnitten. Die geschnittenen Daten wurden als EDF (European Data Format) gespeichert. Mit dem EDFbrowser wurde die Qualität der Aufzeichnungen kontrolliert. Textdateien im Format ASCII (American Standard Code for Information Interchange) wurden

erstellt. Mit Hilfe von Matlab R2014b wurden die Daten in Abschnitten von 5 Minuten ausgewertet. Herzfrequenz, Atemfrequenz, Variabilität der Atemamplitude, Variabilitäten von Herz- und Atemfrequenz, VK, RMSSD und pNN50 wurden berechnet. Die Mittelwerte der Vitalparameter aus den 300-Sekunden-Abschnitten waren Basis der weiteren Analyse. Wesentliche Parameter für die Studie sind Atemfrequenz und Herzfrequenz. Daraus lassen sich weitere Parameter berechnen, die die Variabilität von Herzfrequenz und Atmung abbilden und ein Maß für die autonome Regulation darstellen. Hierzu zählen Variabilität der Atemfrequenz, Variabilität der Herzfrequenz, VK, RMSSD und pNN50.

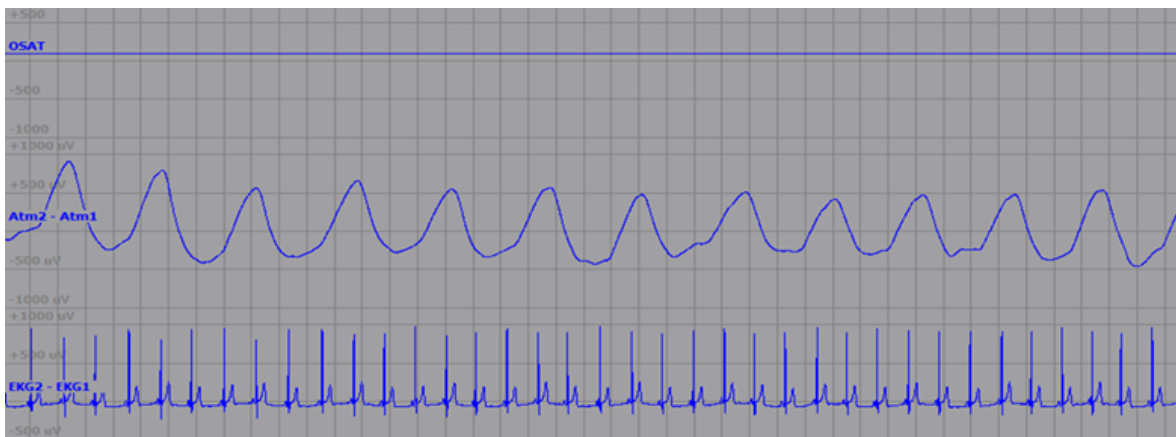


Abb. 7: Ansicht der Aufzeichnung von Atmung, EKG und Sauerstoffsättigung mit dem EDFbrowser.

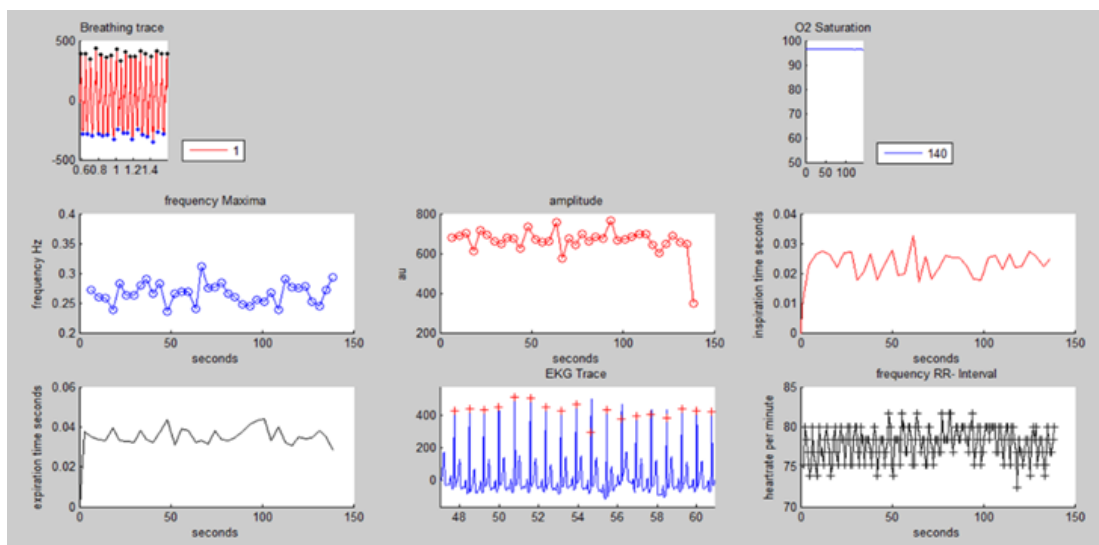


Abb. 8: Darstellung von Atmung und Herzfrequenz in Matlab R2104b.

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde GraphPad Prism 7 verwendet.

In der deskriptiven Statistik wurden Anzahl der Werte, Mittelwert bzw. Median, Standardabweichung und Standardfehler angegeben. Der D'Agostino-Pearson-Test wurde angewandt, um auf eine Normalverteilung zu prüfen.

Vergleiche zweier ungepaarter Proben wurden für normalverteilte Werte mit dem t-Test (ungepaarter t-Test mit Welchs Korrektur), für nicht normalverteilte Proben mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Gepaarte Proben wurden im Falle von Normalverteilung mit dem gepaarten t-Test, im Falle keiner Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Gruppenvergleiche für normalverteilte Werte wurden mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und mit dem Tukey Test durchgeführt. Für nicht normalverteilte Werte wurden der nicht-parametrische Kruskal-Wallis Test und der Dunns Test verwendet.

Werte $p \leq 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

Die Ergebnisse werden im Folgenden \pm dem mittleren Standardfehler angegeben.

Signifikante Unterschiede werden in den Abbildungen mit einem Stern markiert. Der Grad der Signifikanz wird angegeben in vier Stufen:

Tab. 1: Einteilung: Grade der Signifikanz.

Signifikanzwert	Symbol
$p \leq 0,05$	*
$p \leq 0,01$	**
$p \leq 0,001$	***
$p \leq 0,0001$	****

2.5 Ethikvotum

Die Studie wurde vor der Durchführung von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen genehmigt (329/2015BO2).

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich von Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

(Zugehörige Tabellen: siehe 6. Anhang, Tabellen 2-9)

Die erste Frage, die diese Arbeit beantworten soll, lautet: Gibt es einen Unterschied zwischen Menschen mit Epilepsie und Menschen ohne Epilepsie in Bezug auf Atmung und Herzrhythmus?

Dafür wurden die Daten von 27 Patienten ohne Epilepsie und 75 Patienten mit Epilepsie in Bezug auf kardiorespiratorische Parameter verglichen.

Als signifikanter Unterschied wurde ein $p \leq 0,05$ gewertet. Der Fehlerbalken in den Abbildungen entspricht dem 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

In der Untersuchung fand sich kein Unterschied zwischen Menschen mit Epilepsie und Menschen ohne Epilepsie in Bezug auf die Atmung. Beide Gruppen zeigten einen physiologischen signifikanten Anstieg der Atemfrequenz, der Variabilität der Atemfrequenz und der Variabilität der Atemamplitude im REM-Schlaf, verglichen mit Non-REM-Schlaf.

Ein Anstieg der Herzfrequenz im REM-Schlaf, verglichen mit Non-Rem-Schlaf, konnte weder für Patienten ohne Epilepsie noch für Patienten mit Epilepsie gefunden werden. Die Untersuchung der weiteren kardialen Parameter zeigte isoliert einen Anstieg des Variationskoeffizienten für Patienten mit Epilepsie im REM-Schlaf, verglichen mit Non-REM-Schlaf.

3.1.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie

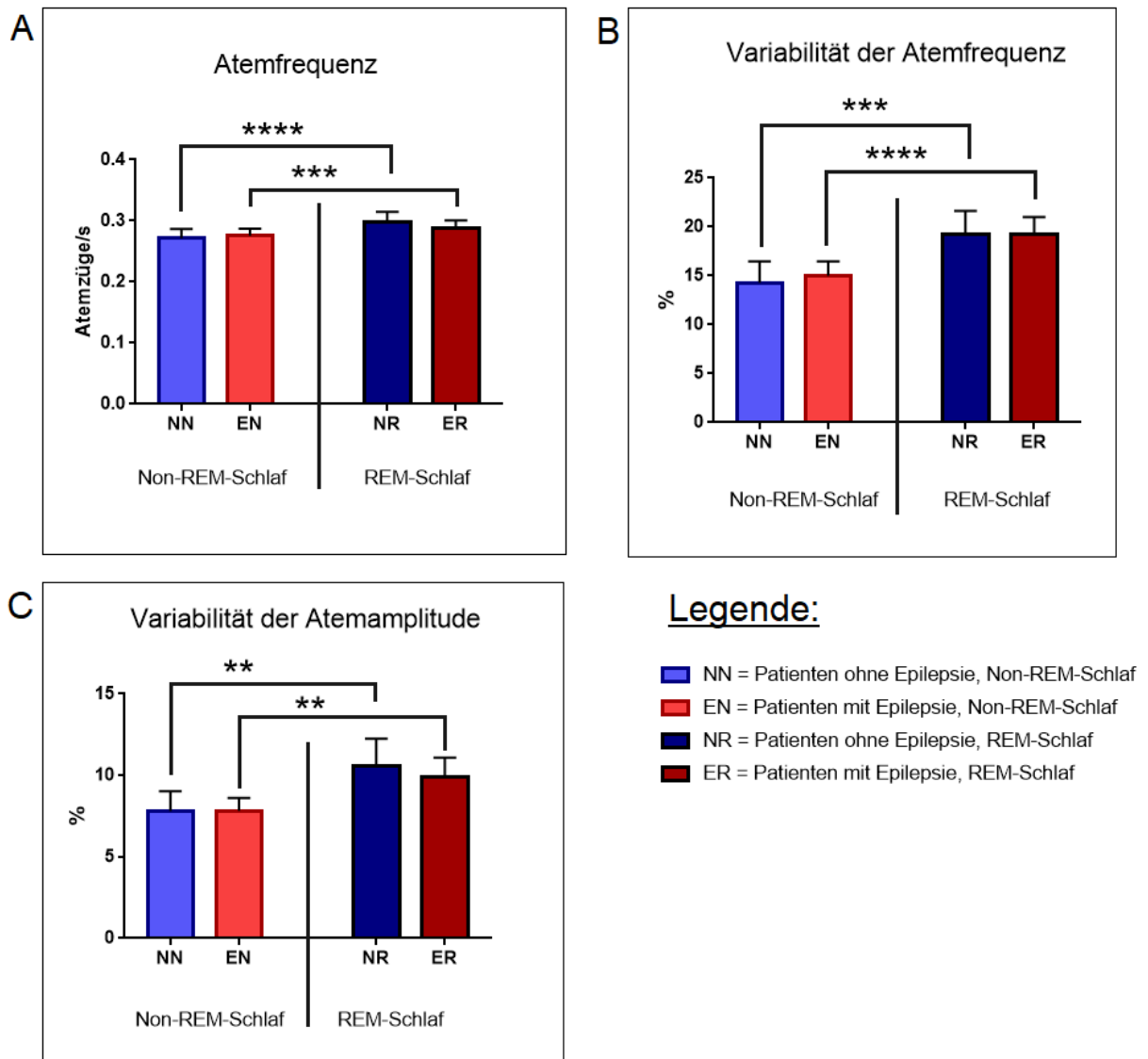


Abb. 9: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

3.1.1.1 Atemfrequenz

Die mittlere Atemfrequenz der Patienten ohne Epilepsie betrug $0,27 \pm 0,01$ Atemzüge/s im Non-REM-Schlaf. Für Patienten mit Epilepsie betrug die mittlere Atemfrequenz im Non-REM-Schlaf $0,28 \pm 0,01$ Atemzüge/s. Während des REM-

Schlafes: Für Patienten ohne Epilepsie betrug der Mittelwert der Atemfrequenz $0,30 \pm 0,01$ Atemzüge/s, für Patienten mit Epilepsie $0,29 \pm 0,01$ Atemzüge/s.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Atemfrequenz zwischen dem Patientenkollektiv mit und dem ohne Epilepsie für REM-Schlaf und für Non-REM-Schlaf. Der gepaarte t-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem $p < 0,0001$ zwischen Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf bei Patienten ohne Epilepsie: Die Atemfrequenz war im REM-Schlaf durchschnittlich $0,03 \pm 0,01\%$ Atemzüge/s höher. Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests war für Patienten mit Epilepsie ebenfalls ein statistischer Unterschied zwischen REM- und Non-REM-Schlaf nachzuweisen: Mit einem $p = 0,0003$ war die Atemfrequenz des REM-Schlafes $0,02$ Atemzüge/s (Median) größer.

3.1.1.2 Variabilität der Atemfrequenz

Die Variabilität der Atemfrequenz war für Patienten ohne Epilepsie im Mittel $14,29 \pm 1,06\%$ im Non-REM-Schlaf und $19,21 \pm 1,19\%$ im REM-Schlaf. Für Patienten mit Epilepsie betrug die mittlere Variabilität der Atemfrequenz im Non-REM-Schlaf $14,99 \pm 0,74\%$ und im REM-Schlaf $19,21 \pm 0,90\%$.

Für die Variabilität der Atemfrequenz fand man mit dem Mann-Whitney-U-Test keinen Unterschied im REM- und im Non-REM-Schlaf zwischen den Patienten mit Epilepsie und den Patienten ohne Epilepsie. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Der Unterschied zwischen REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf bei Patienten ohne Epilepsie war signifikant mit einem $p = 0,0002$: Mit einem Median von $3,61\%$ war die Variabilität im REM-Schlaf größer als im Non-REM-Schlaf. Mit einem $p < 0,0001$ zeigte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ebenfalls für Patienten mit Epilepsie eine signifikant höhere Variabilität der Atemfrequenz für REM-Schlaf-Phasen: der Median der Erhöhung war $5,19\%$.

3.1.1.3 Variabilität der Atemamplitude

Für Patienten ohne Epilepsie war die mittlere Variabilität der Atemamplitude $7,81 \pm 0,59\%$ im Non-REM-Schlaf und $10,56 \pm 0,82\%$ im REM-Schlaf. Für Patienten mit Epilepsie war die mittlere Variabilität der Atemamplitude $7,83 \pm 0,40\%$ im Non-REM-Schlaf und $9,86 \pm 0,61\%$ im REM-Schlaf.

Mann-Whitney-U-Test: Kein signifikanter Unterschied im REM- und im Non-REM-Schlaf bezüglich der Variabilität der Atemamplitude zwischen Patienten mit Epilepsie und Patienten, die keine Epilepsie hatten. Unter Zuhilfenahme des gepaarten t-Tests fand man bei Patienten ohne Epilepsie: Bei einem $p = 0,0015$ war die Variabilität der Atemamplitude im REM-Schlaf im Mittel $2,75 \pm 0,78\%$ höher als im Non-REM-Schlaf. Es zeigte sich für Patienten mit Epilepsie im REM-Schlaf eine signifikant höhere Variabilität der Atemamplitude als im Non-REM-Schlaf mit $p = 0,0031$. Der Median des Unterschieds war $1,71\%$.

3.1.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie

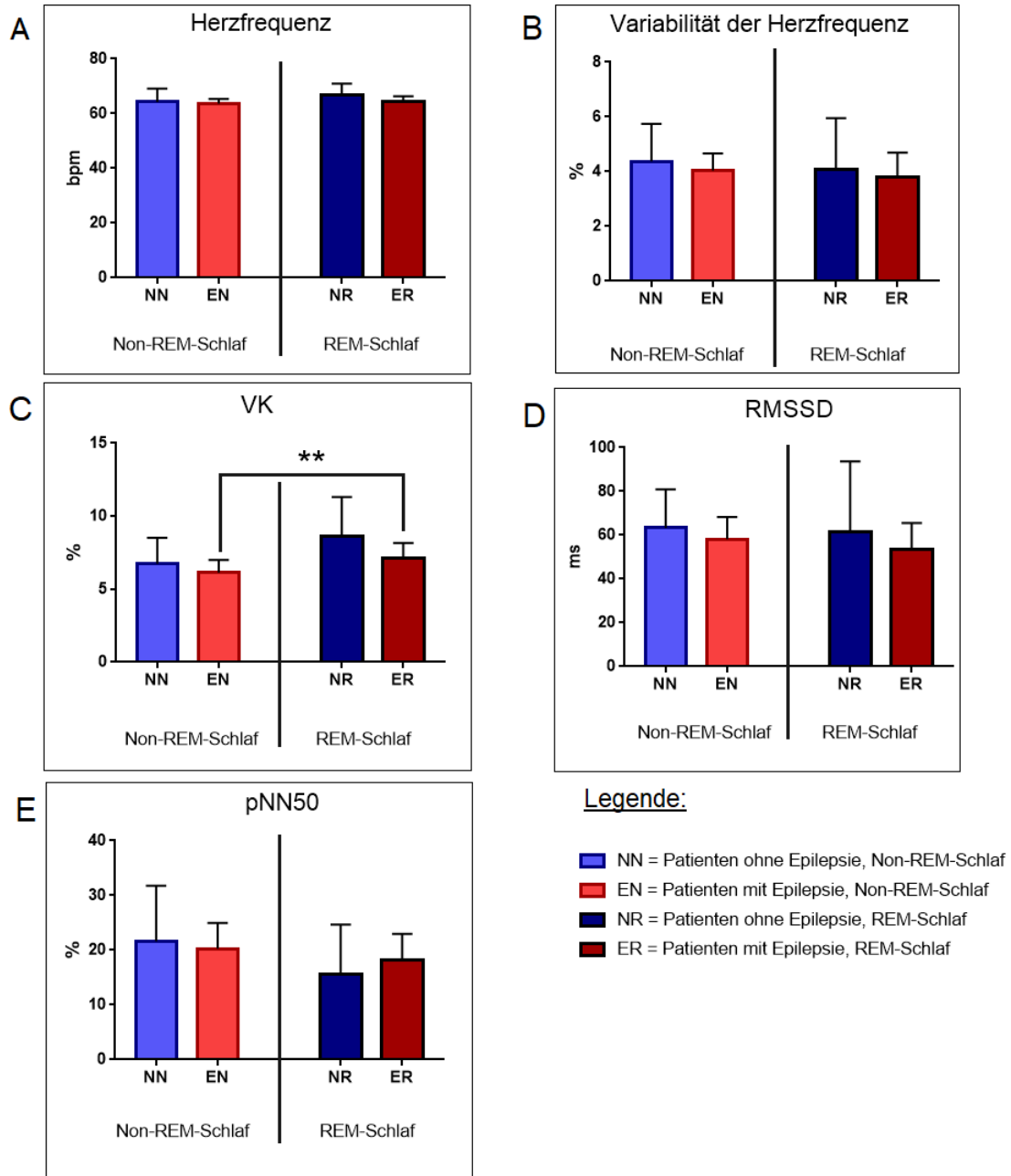


Abb. 10: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

3.1.2.1 Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz im Non-REM-Schlaf war bei Patienten mit Epilepsie $63,63 \pm 0,87$ beats per minute (bpm) und bei Patienten ohne Epilepsie $64,26 \pm 2,38$ bpm. Im REM-Schlaf war die Herzfrequenz bei Patienten ohne Epilepsie im Mittel $66,60 \pm 2,09$ bpm und bei Patienten mit Epilepsie im Mittel $64,24 \pm 1,03$ bpm.

Der Vergleich der Herzfrequenz zwischen den Patientengruppen mit und ohne Epilepsie mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab keinen signifikanten Unterschied. Für Non-REM-Schlaf fand der ungepaarte t-Test mit „Welch-Korrektur“ keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten ohne und mit Epilepsie. Bei Patienten ohne Epilepsie konnte mit Hilfe des gepaarten t-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen REM- und Non-REM-Schlaf gefunden werden. Unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte sich bei Patienten mit Epilepsie kein Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Non-REM- und REM-Schlaf.

3.1.2.2 Variabilität der Herzfrequenz

Die mittlere Variabilität der Herzfrequenz war für Patienten ohne Epilepsie im Non-REM-Schlaf $4,38 \pm 0,66\%$ und im REM-Schlaf $4,08 \pm 0,91\%$. Für Patienten mit Epilepsie betrug die Variabilität der Herzfrequenz im Non-REM-Schlaf durchschnittlich $4,05 \pm 0,31\%$ und im REM-Schlaf $3,81 \pm 0,44\%$.

Für die Variabilität der Herzfrequenz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie gefunden, sowohl im REM- als auch im Non-REM-Schlaf. Es fand sich kein Unterschied zwischen REM- und Non-REM-Schlaf.

3.1.2.3 VK

Die Gruppe der Patienten ohne Epilepsie hatte im Non-REM-Schlaf einen mittleren Variationskoeffizienten von $6,74 \pm 0,87\%$, im REM-Schlaf betrug der VK im Mittel $8,63 \pm 1,31\%$. Die Gruppe der Patienten mit Epilepsie hatte einen mittleren Variationskoeffizienten von $6,14 \pm 0,44\%$ im Non-REM-Schlaf und $7,16 \pm 0,50\%$ im REM-Schlaf.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ließ sich im REM- und im Non-REM-Schlaf kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Epilepsie finden. Patienten ohne Epilepsie: Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test fand keinen signifikanten Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Für Patienten mit Epilepsie zeigte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Mit einem $p = 0,0097$ war der VK-Wert im REM-Schlaf durchschnittlich $1,35\%$ höher als im Non-REM-Schlaf.

3.1.2.4 RMSSD

Im Non-REM-Schlaf war der mittlere RMSSD-Wert für Patienten ohne Epilepsie $63,30 \pm 8,56$ ms und für Patienten mit Epilepsie $58,19 \pm 5,06$ ms. Im REM-Schlaf war der mittlere RMSSD-Wert für Patienten ohne Epilepsie $61,54 \pm 15,61$ ms und für Patienten mit Epilepsie $53,44 \pm 6,06$ ms.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests im Non-REM- und im REM-Schlaf zeigten: Der RMSSD-Wert der Patienten ohne Epilepsie unterschied sich nicht signifikant von dem der Patienten ohne Epilepsie. Unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde kein signifikanter Unterschied zwischen REM- und Non-REM-Schlaf gefunden, sowohl für Patienten ohne Epilepsie, als auch für Patienten mit Epilepsie.

3.1.2.5 pNN50

Im Mittel betrug der pNN50-Wert im Non-REM Schlaf $21,63 \pm 4,92\%$ für Patienten ohne Epilepsie und $20,25 \pm 2,35\%$ für Patienten mit Epilepsie. Während des

REM-Schlafs war der mittlere pNN50-Wert für Patienten ohne Epilepsie $15,57 \pm 4,44\%$ und für Patienten mit Epilepsie $18,21 \pm 2,37\%$.

In Bezug auf den pNN50-Wert fand sich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Epilepsie und den Patienten ohne Epilepsie. Im REM- und im Non-REM-Schlaf unterschieden sich die pNN50-Werte nicht signifikant, sowohl bei Patienten mit Epilepsie, als auch bei Patienten ohne Epilepsie.

3.2 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

(Zugehörige Tabellen: siehe 6. Anhang, Tabellen 10-17)

Weiterhin stellt sich die Frage, ob innerhalb der inhomogenen Gruppe der Patienten mit Epilepsie eine Untergruppe hinsichtlich der kardiorespiratorischen Parameter auffällig ist. Ist möglicherweise der Anfallsursprung ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen Gruppen mit intakter und gestörter kardiorespiratorischer Funktion?

Die Vitalparameter von 102 Patienten wurden ausgewertet. Dafür wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt: 18 Patienten mit Anfallsursprung links temporal, 15 Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal, 14 Patienten mit Anfallsursprung frontal, 11 Patienten mit einem generalisierten Anfallsursprung, 17 Patienten mit einem anderen fokalen Ursprung als die anderen genannten und 27 Patienten ohne Epilepsie. Als signifikanter Unterschied wurde ein $p \leq 0,05$ angesehen. Der Fehlerbalken in den Abbildungen entspricht dem 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

Auffällig war in der Untersuchung der Atemfrequenz und der Herzfrequenz der Unterschied zwischen Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal und generalisiertem Ursprung. Hierbei zeigten sich bereits im Non-REM-Schlaf in der Gruppe mit Anfallsursprung rechts temporal eher niedrige Frequenzen und in der Gruppe mit generalisierten Anfällen, im Vergleich zu den anderen Subgruppen, höhere Frequenzen. In Bezug auf die Herzfrequenz zeigte sich ein Unterschied

zwischen der Gruppe mit Ursprung links temporal und der Gruppe mit Ursprung rechts temporal. Im Wesentlichen war pro Subgruppe in mindestens einem Parameter von Atmung oder Herzfrequenz ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf zu finden.

3.2.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen

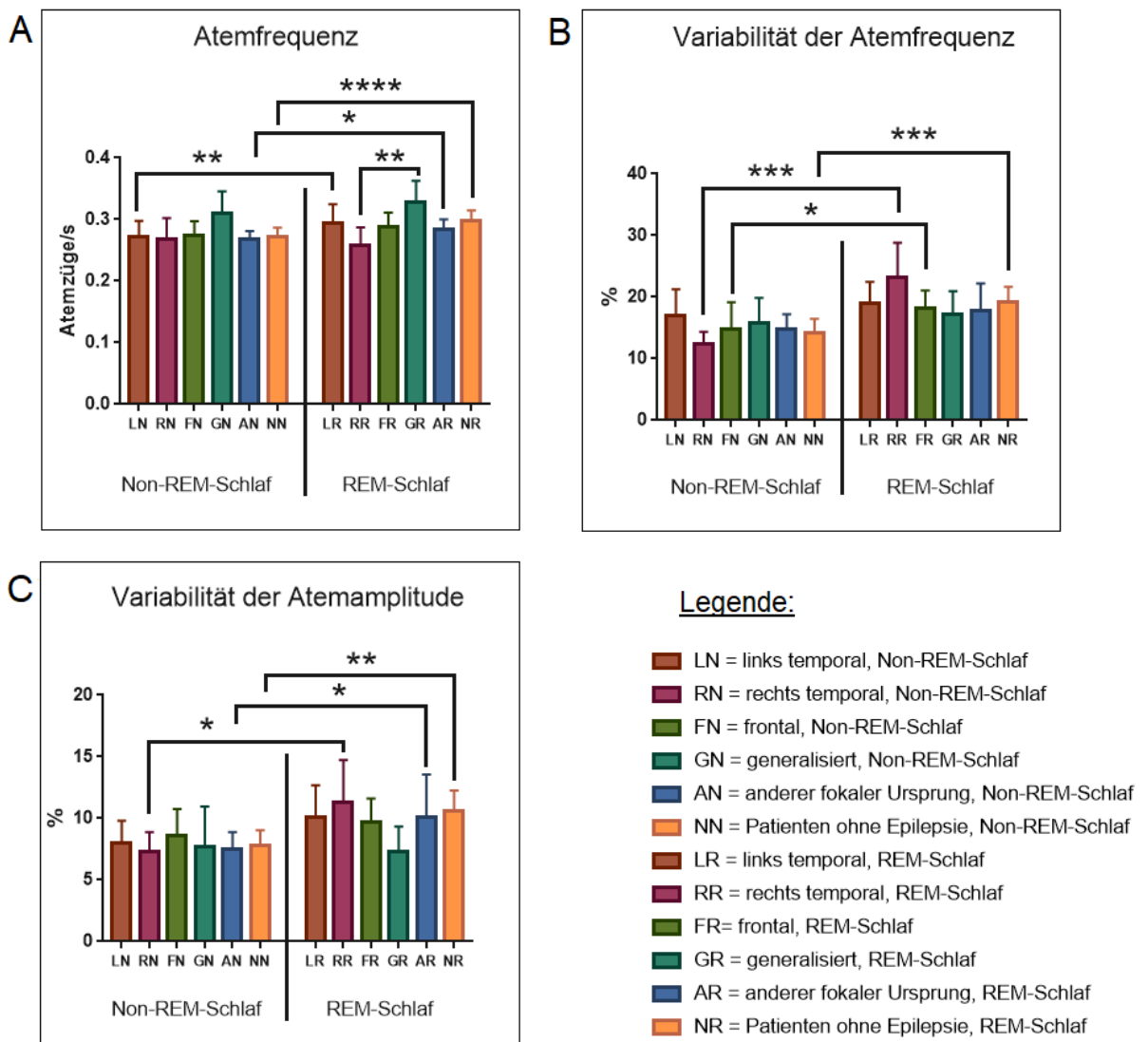


Abb. 11: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

3.2.1.1 Atemfrequenz

Die Mittelwerte der Atemfrequenz rangierten zwischen 0,26 Atemzügen/s und 0,33 Atemzügen/s.

Im Non-REM-Schlaf fanden sich mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit verschiedenem Anfallsursprung.

Im REM-Schlaf konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit rechts temporalem Ursprung und der Gruppe mit generalisiertem Ursprung gezeigt werden: Mit einfaktorieller Varianzanalyse und Tukey-Test zeigte sich für die Gruppe „generalisiert“ eine im Mittel $0,07 \pm 0,02$ Atemzüge/s höhere Atemfrequenz, als für die Gruppe „rechts temporal“, mit einem p-Wert von $p = 0,0010$.

Beim Vergleich von Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf fanden sich mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test signifikant höhere Werte für REM-Schlaf bei Patienten mit Anfallsursprung links temporal, mit einem $p = 0,0027$. Mit dem gepaarten t-Test zeigten sich für Patienten mit einem anderen fokalen Ursprung als frontal oder temporal (mit $p = 0,0156$) und für die Gruppe der Patienten ohne Epilepsie (siehe 3.1.1.1) signifikant höhere Atemfrequenzen im REM-Schlaf, verglichen mit Non-REM-Schlaf. Der Unterschied betrug $0,02 \pm 0,01$ Atemzüge/s für Patienten mit Ursprung fokal (nicht frontal oder temporal).

Für Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal, frontal oder generalisiert fand sich kein signifikanter Unterschied in der Atemfrequenz zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Patienten mit einem generalisierten Ursprung hatten bereits im Non-REM-Schlaf eine höhere Atemfrequenz als andere Subgruppen, wobei sich die Atemfrequenz im REM-Schlaf nicht wesentlich veränderte. Die Gruppe mit Ursprung rechts temporal hingegen zeigte im Non-REM- und im REM-Schlaf, im Vergleich zu den anderen Subgruppen, niedrige Werte, die im REM-Schlaf nicht anstiegen.

3.2.1.2 Variabilität der Atemfrequenz

Die Werte für die mittlere Variabilität der Atemfrequenz rangieren zwischen 12,30% und 23,21%.

Sowohl für Non-REM- als auch für REM-Schlaf wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit verschiedenem Anfallsursprung gefunden.

Für den Non-REM-Schlaf wurde die einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, für den REM-Schlaf der Kruskal-Wallis-Test.

REM- und Non-REM-Schlaf unterschieden sich signifikant in den Gruppen mit Anfallsursprung rechts temporal, frontal und für Patienten ohne Epilepsie (siehe 3.1.1.2).

In Bezug auf die Variabilität der Atemfrequenz konnte für Patienten mit Anfallsursprung links temporal, fokal (nicht jedoch temporal oder frontal) und generalisiert kein Unterschied zwischen REM- und Non-REM-Schlaf gezeigt werden.

3.2.1.3 Variabilität der Atemamplitude

Die Werte der mittleren Variabilität der Atemamplitude befanden sich zwischen 7,32% und 11,31%.

Die Variabilität der Atemamplitude der Patienten mit verschiedenem Anfallsursprung unterschied sich nicht signifikant. Weder für Non-REM-Schlaf noch für REM-Schlaf konnte ein Unterschied zwischen den Patientengruppen gezeigt werden.

Innerhalb der Gruppen konnte ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf gezeigt werden: Nur für Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal, anders fokal und Patienten ohne Epilepsie (siehe 3.1.1.3) konnte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Dabei war die Variabilität der Atemamplitude im REM-Schlaf stets höher als im

Non-REM-Schlaf: Mit einem p-Wert von $p = 0,0203$ war die Variabilität der Atemamplitude bei Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal im REM-Schlaf median 2,51% höher als in Non-REM-Schlaf. Für Patienten mit Anfallsursprung fokal (nicht aber temporal oder frontal) war die Variabilität der Atemamplitude im REM-Schlaf, mit $p = 0,0494$, median 1,97% höher als im Non-REM-Schlaf.

3.2.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen

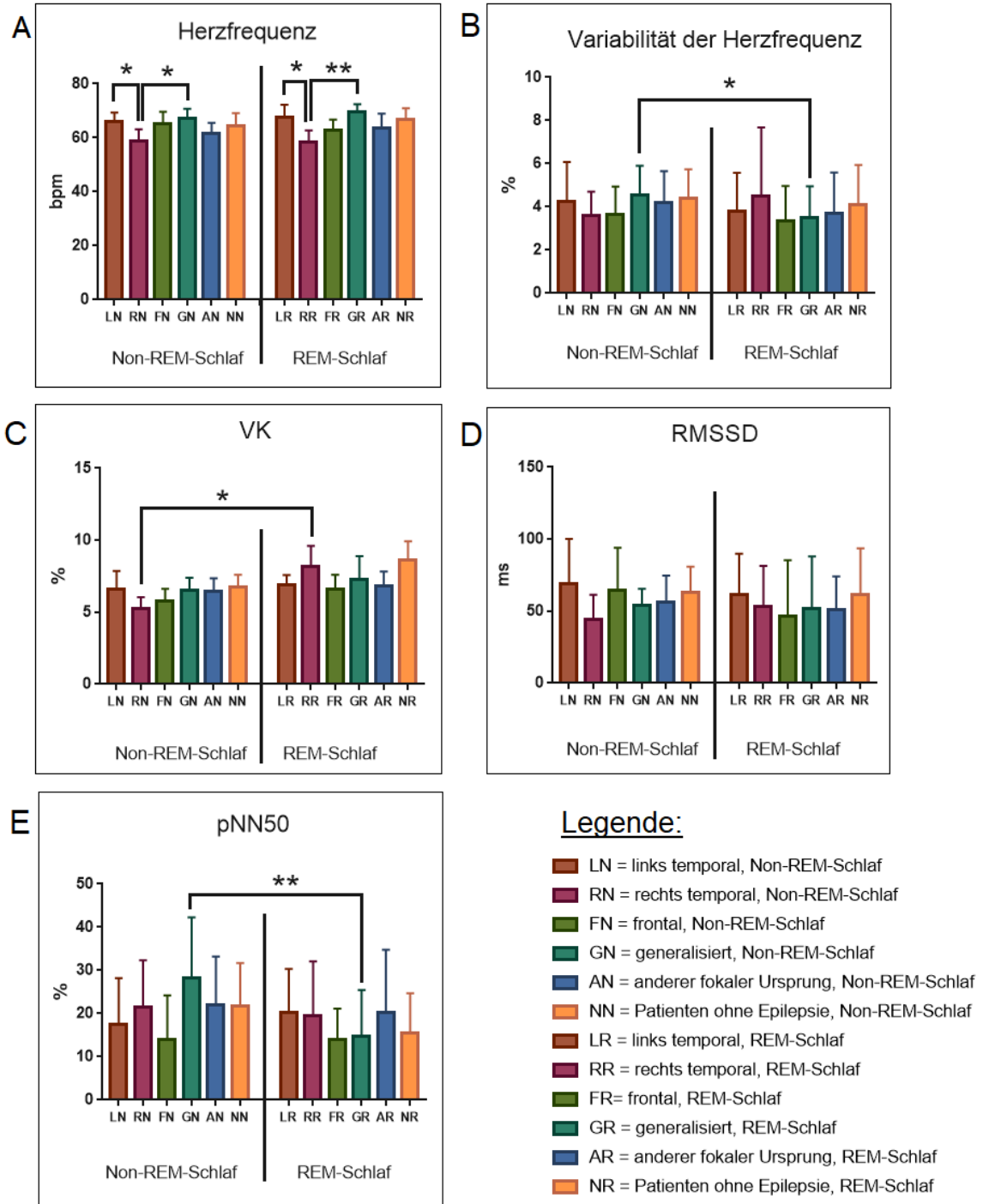


Abb. 12: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

3.2.2.1 Herzfrequenz

Die mittleren Werte für die Herzfrequenz befanden sich zwischen 58,26 bpm und 69,68 bpm.

Unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse und des Tukey-Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: „rechts temporal“ und „links temporal“ und zwischen den Gruppen „rechts temporal“ und „generalisiert“ gefunden werden. Die Unterschiede bestanden beide sowohl im Non-REM- als auch im REM-Schlaf.

Während des Non-REM-Schlafs betrug die mittlere Differenz zwischen der Gruppe „links temporal“ und der Gruppe „rechts temporal“ $7,02 \pm 2,48$ bpm mit einem $p = 0,0459$. Die Gruppe „links temporal“ hatte somit eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz als die Gruppe „rechts temporal“. Zwischen der Gruppe „rechts temporal“ und „generalisiert“ betrug die mittlere Differenz $8,16 \pm 2,81$ bpm mit einem $p = 0,0384$ im Non-REM-Schlaf. Die Gruppe „generalisiert“ hatte eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz als die Gruppe „rechts temporal“.

Während des REM-Schlafs fand sich ebenfalls eine signifikant höhere Herzfrequenz für die Gruppe „links temporal“ als für die Gruppe „rechts temporal“. Es wurde eine mittlere Differenz von $9,31 \pm 2,77$ bpm mit einem $p = 0,0115$ gefunden. Ein signifikant höherer Wert für die Herzfrequenz für die Gruppe „generalisiert“, verglichen mit der Gruppe „rechts temporal“, konnte für den REM-Schlaf gefunden werden. Mit einem $p = 0,0050$ konnte eine mittlere Differenz von $11,42 \pm 3,14$ bpm gefunden werden.

Der gepaarte t-Test zeigte keine Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen Non-REM- und REM-Schlaf.

3.2.2.2 Variabilität der Herzfrequenz

Die mittlere Variabilität der Herzfrequenz lag in der Untersuchung zwischen 3,34% und 4,57%.

In Bezug auf die mittlere Variabilität der Herzfrequenz unterschieden sich die Gruppen „links temporal“, „rechts temporal“, „frontal“, „generalisiert“, „anderer fokaler Ursprung“ und „Patienten ohne Epilepsie“ nicht signifikant, weder im Non-REM-Schlaf noch im REM-Schlaf. Die Kruskal-Wallis-Varianzanalyse wurde für den Vergleich durchgeführt.

Der Vergleich von REM- mit Non-REM-Schlaf zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Gruppe der Patienten mit generalisiertem Anfallsursprung mit $p = 0,0371$. Die Variabilität war im REM-Schlaf niedriger als in Non-REM-Schlaf; Der Median der Differenz betrug 1,37%. Für die anderen Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf in Bezug auf die Variabilität der Herzfrequenz gefunden.

3.2.2.3 VK

Der mittlere VK-Wert lag in der Untersuchung zwischen 5,25% und 8,63%.

Der VK-Wert der Gruppen „links temporal“, „rechts temporal“, „frontal“, „generalisiert“, „anderer fokaler Ursprung“ und „Patienten ohne Epilepsie“ unterschied sich nicht signifikant, weder im Non-REM-Schlaf noch im REM-Schlaf. Für den Vergleich wurde die Kruskal-Wallis-Varianzanalyse und der Dunns Test durchgeführt.

Der Vergleich von Non-REM- und REM-Schlaf innerhalb der einzelnen Gruppen zeigte nur für die Gruppe „rechts temporal“ einen statistisch signifikanten Unterschied: Mit einem $p = 0,0134$ war der VK-Wert im REM-Schlaf 2,36% (Median) höher als im Non-REM-Schlaf.

3.2.2.4 RMSSD

Der mittlere RMSSD-Wert lag in der Untersuchung zwischen 44,60 ms und 69,31 ms.

Der RMSSD-Wert der Gruppen unterschied sich nicht signifikant, weder im Non-REM-Schlaf noch im REM-Schlaf. Für den Vergleich wurden die Kruskal-Wallis-Varianzanalyse und der Dunns Test durchgeführt.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Non-REM- und REM-Schlaf innerhalb der Gruppen gefunden.

3.2.2.5 pNN50

Der mittlere pNN50-Wert lag in der Untersuchung zwischen 13,98% und 28,37%.

Sowohl für Non-REM-Schlaf als auch für REM-Schlaf hat der Vergleich des pNN50-Wertes der Gruppen „links temporal“, „rechts temporal“, „frontal“, „generalisiert“, „anderer fokaler Ursprung“ und „Patienten ohne Epilepsie“ keinen signifikanten Unterschied ergeben. Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test wurden für die Untersuchung durchgeführt.

Der Vergleich von Non-REM-Schlaf mit REM-Schlaf innerhalb einer Gruppe zeigte nur für die Gruppe „generalisiert“ einen signifikanten Unterschied: Mit $p = 0,0034$ fanden sich für REM-Schlaf niedrigere Werte als für Non-REM-Schlaf. Der Unterschied war im Mittel $13,48 \pm 3,42\%$.

3.3 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

(Zugehörige Tabellen: siehe 6. Anhang, Tabellen 18-25)

Als potentieller Einflussfaktor sind Medikamente, insbesondere Antikonvulsiva, gesondert zu untersuchen. Können diese die Ursache einer vegetativen Störung sein?

Da Medikamente mit dem Wirkmechanismus der Natriumkanalblockade in erhöhtem Verdacht stehen, kardiale Effekte zu erzeugen, werden diese gesondert betrachtet.

Die Vitalparameter von 30 Patienten mit Lamotrigin (LTG), 17 Patienten mit Oxcarbazepin (OXC), 11 Patienten mit Topiramate (TPM), 43 Patienten mit Levetiracetam (LEV), 16 Patienten mit Zonisamid (ZNS), 21 Patienten mit

Lacosamid (LCM), 64 Patienten mit Natriumkanalblockern und 16 Patienten, die keine antikonvulsive Medikation erhielten, wurden verglichen. Als signifikanter Unterschied wurde ein $p \leq 0,05$ angesehen. Der Fehlerbalken in den Abbildungen entspricht dem 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

Die Mehrheit der Patienten nahm mehrere Antikonvulsiva ein. Eine Zuordnung zu einer Gruppe bedeutet in dieser Analyse, dass unter anderem der genannte Wirkstoff eingenommen wurde.

Ähnlich wie in Kapitel 3.1 zeigten sich physiologische Unterschiede zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Für fast alle Medikamente und Medikamentengruppen zeigte sich in mindestens einem Parameter ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf, davon ausgenommen war Topiramate. Bedacht werden muss: Für Topiramate war die Anzahl der Patienten, deren Schlaf für die Untersuchung ausgewertet wurde, am geringsten.

Natriumkanal-Blocker: Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate, Phenytoin

Nicht-Natriumkanal-Blocker: Levetiracetam, Zonisamid, Primidon, Valproat, Perampanel, Gabapentin, Sultiam, Risperidon, Clobazam, Clonazepam, Pregabalin, Lorazepam, Brivaracetam

3.3.1 Untersuchung der Atmungsparameter von Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation

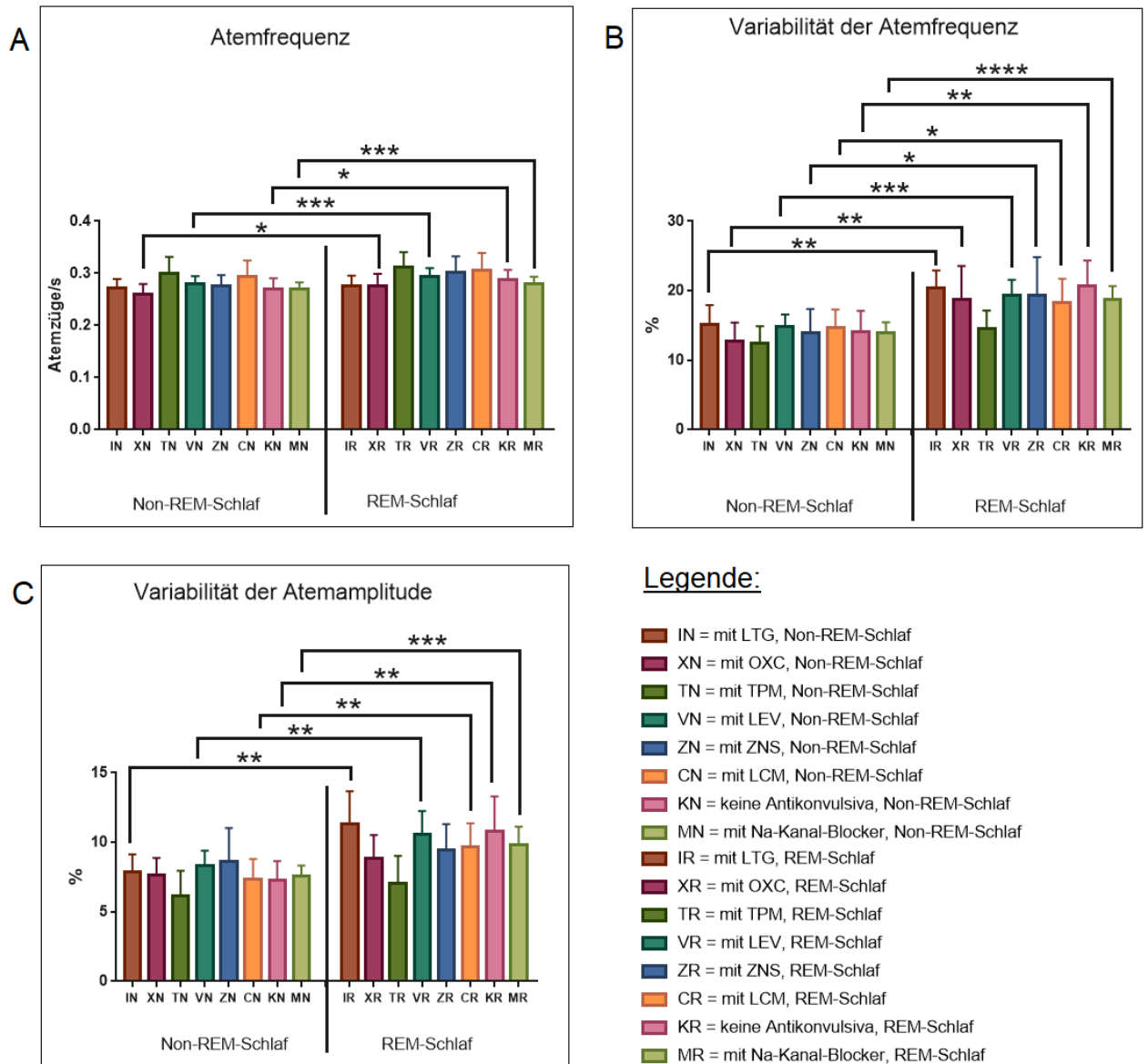


Abb. 13: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit verschiedener antikonvulsiver Medikation. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

3.3.1.1 Atemfrequenz

Durchschnittlich lag die Atemfrequenz der verschiedenen Patientengruppen zwischen 0,26 Atemzügen pro Sekunde und 0,31 Atemzügen pro Sekunde.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für die Atemfrequenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation und der Gruppe ohne antikonvulsive Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Eine physiologische Erhöhung der Atemfrequenz im REM-Schlaf, verglichen mit Non-REM-Schlaf, wurde bei den Gruppen „mit LTG“, „mit TPM“, mit ZNS“ und „mit LCM“ gefunden.

Für die Gruppen „mit OXC“, „mit LEV“, „keine Antikonvulsiva“ und „mit Na-Kanal-Blocker“ konnten signifikant höhere Werte für die REM-Schlafphase gefunden werden. Dabei wurden der gepaarte t-Test (für die Gruppen „mit OXC“, „keine Antikonvulsiva“) und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt.

3.3.1.2 Variabilität der Atemfrequenz

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für die Variabilität der Atemfrequenz lagen zwischen 12,45% und 20,67%.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für die Variabilität der Atemfrequenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation und der Gruppe ohne antikonvulsive Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (bzw. der gepaarte t-Test für die Gruppe „mit LCM“) zeigte signifikant höhere Werte für REM-Schlaf als für Non-REM-Schlaf für fast jede Subgruppe. Nur für die Gruppe „mit TPM“ wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf gefunden.

3.3.1.3 Variabilität der Atemamplitude

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für die Variabilität der Atemamplitude lagen zwischen 6,16% und 11,34%.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für die Variabilität der Atemamplitude keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation und der Gruppe ohne antikonvulsive Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (bzw. des gepaarten t-Tests für die Gruppen „mit LCM“ und „keine Antikonvulsiva“) konnten meist signifikant höhere Werte im REM-Schlaf als im Non-REM-Schlaf gefunden werden. Für die Gruppen „mit OXC“, „mit TPM“ und „mit ZNS“ konnte kein Unterschied der Variabilität der Atemamplitude im Non-REM- und im REM-Schlaf gezeigt werden.

3.3.2 Untersuchung der kardialen Parameter von Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation

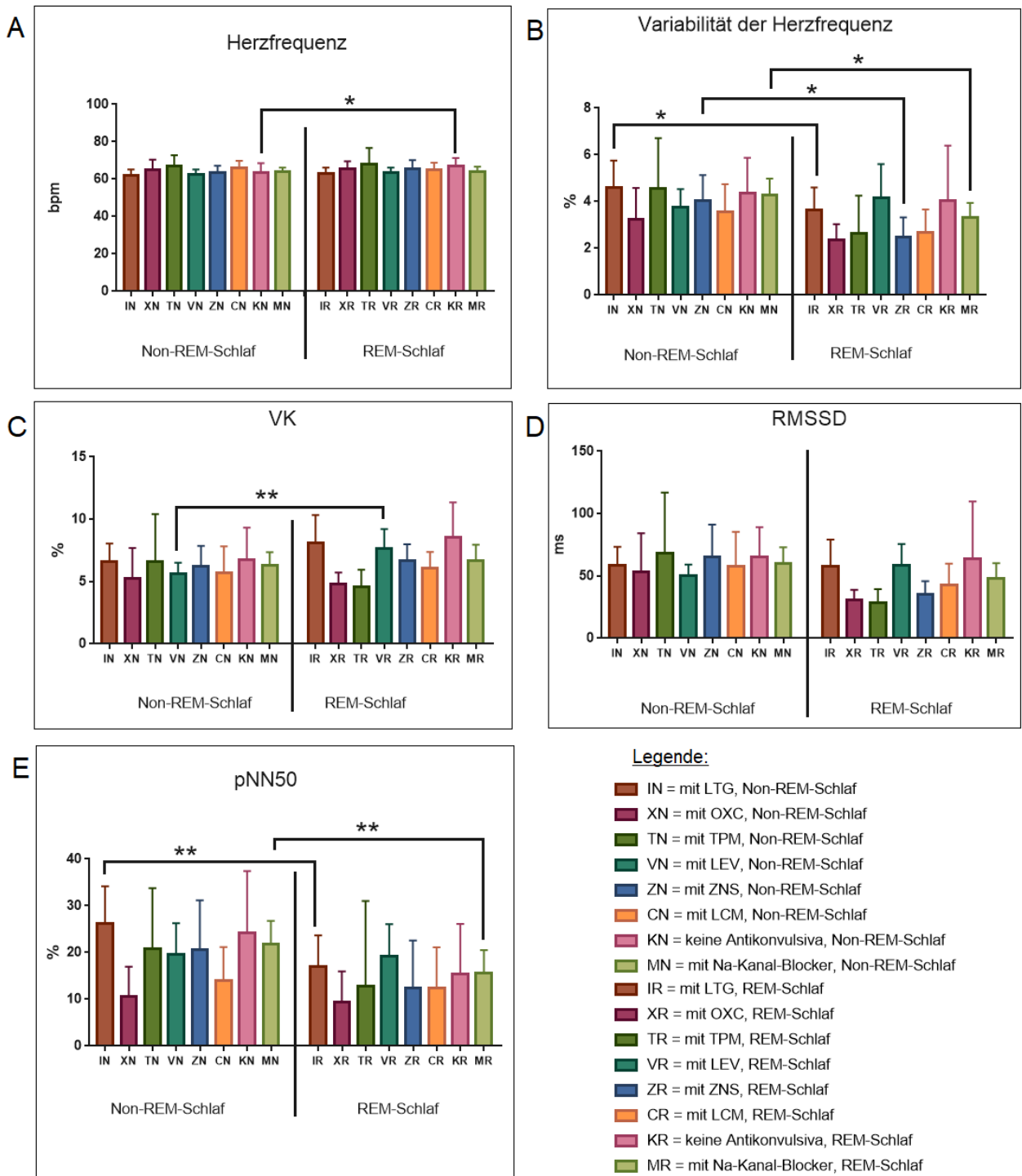


Abb. 14: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit verschiedener antikonvulsiver Medikation. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

3.3.2.1 Herzfrequenz

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für die Herzfrequenz lagen zwischen 62,00 bpm und 67,80 bpm.

Die einfaktorielle Varianzanalyse und der Tukey-Test zeigten für die Herzfrequenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Der Vergleich der Herzfrequenz von Non-REM- und REM-Schlaf innerhalb einer Gruppe, unter Verwendung des gepaarten t-Tests, ergab nur für die Gruppe „keine Antikonvulsiva“ einen signifikanten Unterschied: Mit einem $p = 0,0326$ ergaben sich im REM-Schlaf im Mittel $3,42 \pm 1,45$ bpm höhere Frequenzen als im Non-REM-Schlaf.

3.3.2.2 Variabilität der Herzfrequenz

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für die Variabilität der Herzfrequenz lagen zwischen 2,38% und 4,62%.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für die Variabilität der Herzfrequenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests konnte für die Gruppen „mit LTG“, „mit ZNS“ und „mit Na-Kanal-Blocker“ eine signifikant niedrigere Variabilität der Herzfrequenz im REM-Schlaf, im Vergleich zum Non-REM-Schlaf, gezeigt werden.

3.3.2.3 VK

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für den Variationskoeffizienten lagen zwischen 4,56% und 8,54%.

Der Dunns Test zeigte für den Variationskoeffizienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde angewendet, um Non-REM- und REM-Schlaf in Bezug auf den VK-Wert zu vergleichen. Nur für die Gruppe „mit LEV“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden: Im REM-Schlaf war der VK-Wert höher als im Non-REM-Schlaf.

3.3.2.4 RMSSD

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für den RMSSD-Wert lagen zwischen 28,43 ms und 68,32 ms.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für den RMSSD-Wert keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Signifikante Unterschiede des RMSSD-Wertes zwischen Non-REM- und REM-Schlaf innerhalb einer Gruppe konnten mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests nicht gefunden werden.

3.3.2.5 pNN50

Die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen für den pNN50-Wert lagen zwischen 9,31% und 26,28%.

Der Kruskal-Wallis-Test und der Dunns Test zeigten für den pNN50-Wert keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verschiedener antikonvulsiver Medikation im Non-REM- und im REM-Schlaf.

Der Vergleich des pNN50-Wertes im Non-REM-Schlaf mit dem Wert im REM-Schlaf, mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests, für die einzelnen Gruppen, zeigte für die Gruppen „mit LTG“ und „mit Na-Kanal-Blockern“ ein statistisch signifikantes Ergebnis: Im REM-Schlaf war der pNN50-Wert signifikant niedriger als im Non-REM-Schlaf.

3.4 Vergleich erste Nacht des stationären Aufenthaltes (Ausgangsmedikation) mit der Nacht, in der die Antikonvulsiva am stärksten reduziert bzw. ausdosiert waren, für verschiedene Substanzen

(Zugehörige Tabellen: siehe 6. Anhang, Tabellen 26-57)

Die Abdosierung von Medikamenten, in diesem Fall Antikonvulsiva, ist in mehrfacher Hinsicht bedeutsam. Im klinischen Alltag wird dies genutzt, um Anfälle zu provozieren. Ist ein Effekt der Abdosierung auf den Herzrhythmus und auf die Atmung nachweisbar?

Ein wichtiger Wirkmechanismus von einigen antikonvulsiven Medikamenten ist die Blockade von Natriumkanälen. Die Gruppe der Medikamente mit diesem Wirkprofil wurde gesondert untersucht, da eine Affektion kardialer Natriumkanäle potentiell vorstellbar ist.

Die Atmungs- und Herzparameter von Patienten, bei denen ein Antikonvulsivum aus- oder abdosiert wurde, wurden untersucht. Die Medikamente wurden gruppiert in Lamotrigin (LTG), Oxcarbazepin (OXC), Levetiracetam (LEV) und Natriumkanalblocker. Als signifikanter Unterschied wurde ein $p \leq 0,05$ angesehen. Der Fehlerbalken in den Abbildungen entspricht dem 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

Die Zuordnung zu einer Gruppe bedeutet in dieser Analyse, dass der genannte Wirkstoff in seiner Dosierung verringert wurde. Dabei nahm der Großteil der Patienten zusätzlich andere Antikonvulsiva ein.

In den Ergebnissen fiel auf, dass die Atemfrequenz nach Abdosierung von Natriumkanalblockern (bzw. Oxcarbazepin als Natriumkanalblocker) anstieg. Erst nach der Abdosierung von Natriumkanalblockern war ein Unterschied zwischen Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf bezüglich der Atemfrequenz zu finden. Patienten, die Lamotrigin einnahmen, zeigten weder vor noch nach der Abdosierung einen Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf.

3.4.1 Aus-/Abdosierung von Levetiracetam

Bei 10 Patienten wurde die Dosierung von Levetiracetam verringert.

Es konnte ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf vor und auch nach der Abdosierung in einzelnen Parametern gefunden werden. Ein Effekt der Abdosierung zeigte sich nicht.

3.4.1.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Levetiracetam

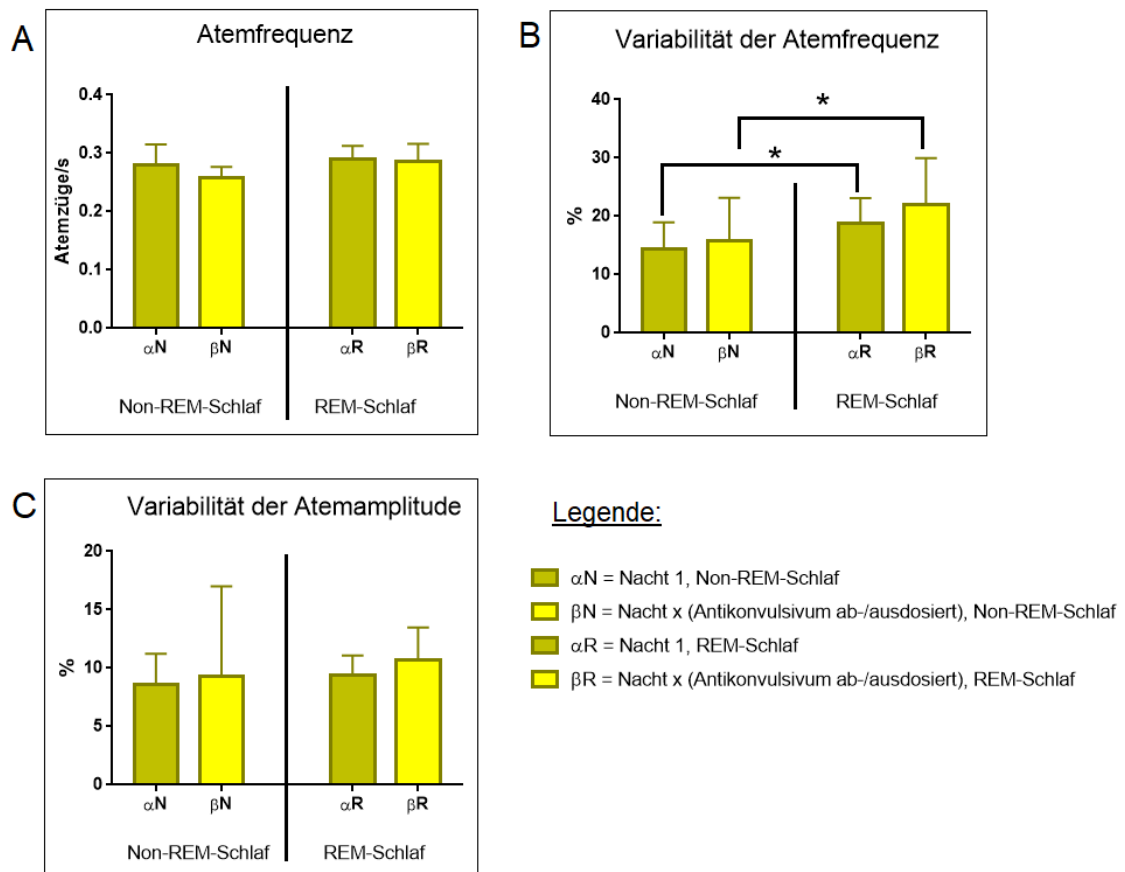


Abb. 15: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

In Bezug auf die Atemfrequenz, die Variabilität der Atemfrequenz und die Variabilität der Atemamplitude zeigte sich mit Hilfe des Wilcoxon Tests kein signifikanter Unterschied nach der Ab-/Ausdosierung von Levetiracetam.

Die Variabilität der Atemfrequenz vor der Abdosierung stieg im REM-Schlaf, verglichen mit Non-REM-Schlaf, um 3,10% (Median), bei einem $p = 0,0273$. Nach der Abdosierung war der Median des Unterschieds zwischen Non-REM- und REM-Schlaf 4,53%, mit einem $p = 0,0195$.

3.4.1.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Levetiracetam

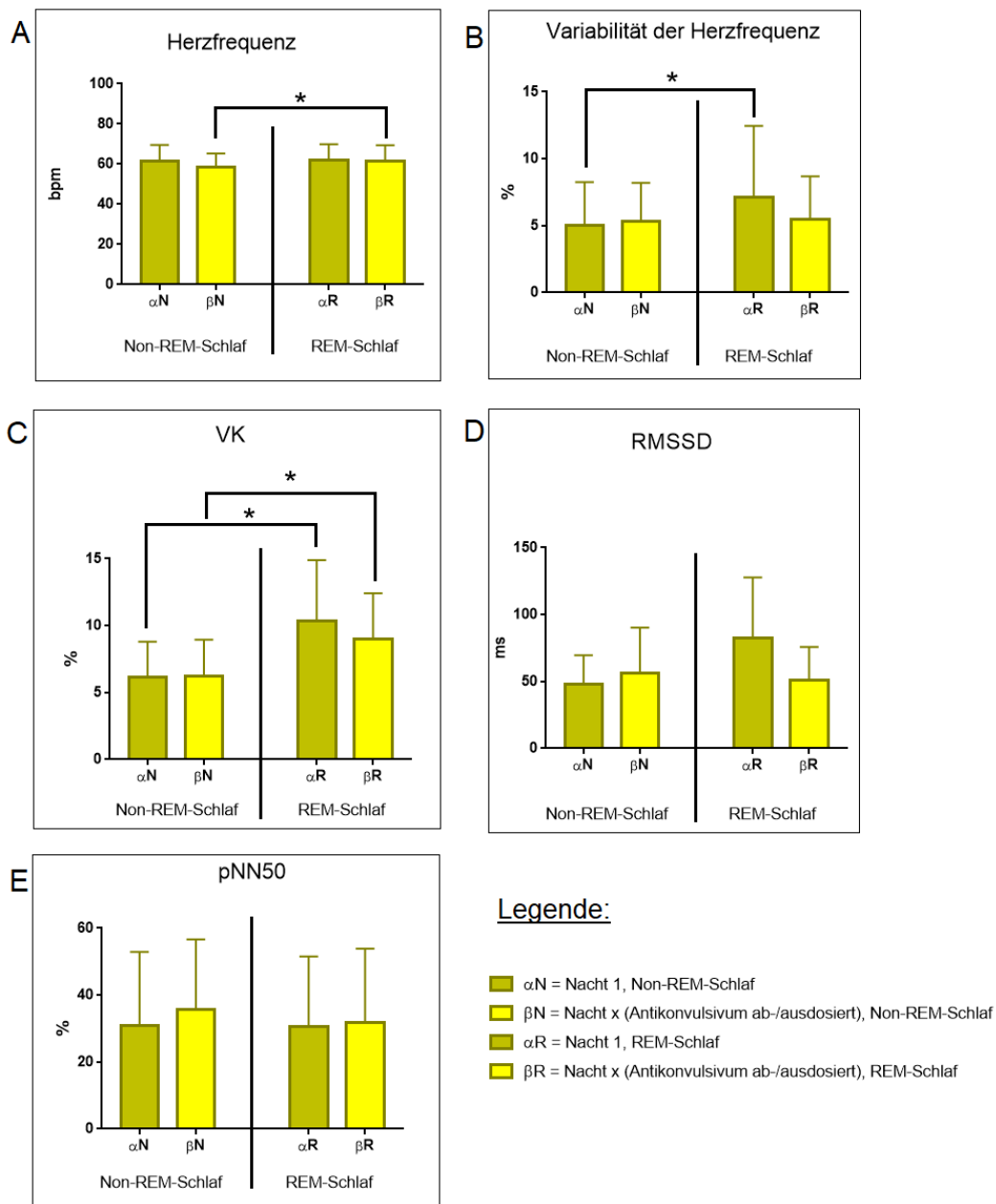


Abb. 16: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

In der Untersuchung mit dem Wilcoxon Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz und in der Variabilität der Herzfrequenz nach der Ab-/Ausdosierung von Levetiracetam.

Nach der Ab-/Ausdosierung von Levetiracetam konnte mit dem gepaarten t-Test kein signifikanter Unterschied in dem Variationskoeffizienten, dem RMSSD-Wert und dem pNN50-Wert gefunden werden.

Unterschiede zwischen Non-REM- und REM-Schlaf:

- Nach der Abdosierung war die Herzfrequenz im REM-Schlaf 3,64 bpm (Median) höher als im Non-REM-Schlaf, p-Wert = 0,0195.
- Vor der Abdosierung war die Variabilität der Herzfrequenz im REM-Schlaf 0,49% (Median) höher als im Non-REM-Schlaf, p = 0,0488.
- Vor Abdosierung war der VK-Wert im REM-Schlaf 4,20%(Median) höher als im Non-REM-Schlaf, p = 0,0162.
- Nach Abdosierung zeigte der VK-Wert im REM-Schlaf 4,75% (Median) höhere Werte, verglichen mit dem Non-REM-Schlaf, p = 0,0185.

3.4.2 Aus-/Abdosierung von Lamotrigin

Eine Dosisreduktion von Lamotrigin fand bei 6 Patienten statt.

Die Vergleiche von respiratorischen und kardialen Parametern von Lamotrigin zeigten keinen Unterschied der Parameter nach der Abdosierung. Es wurde ebenfalls kein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf gefunden, weder vor der Abdosierung noch danach.

3.4.2.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Lamotrigin

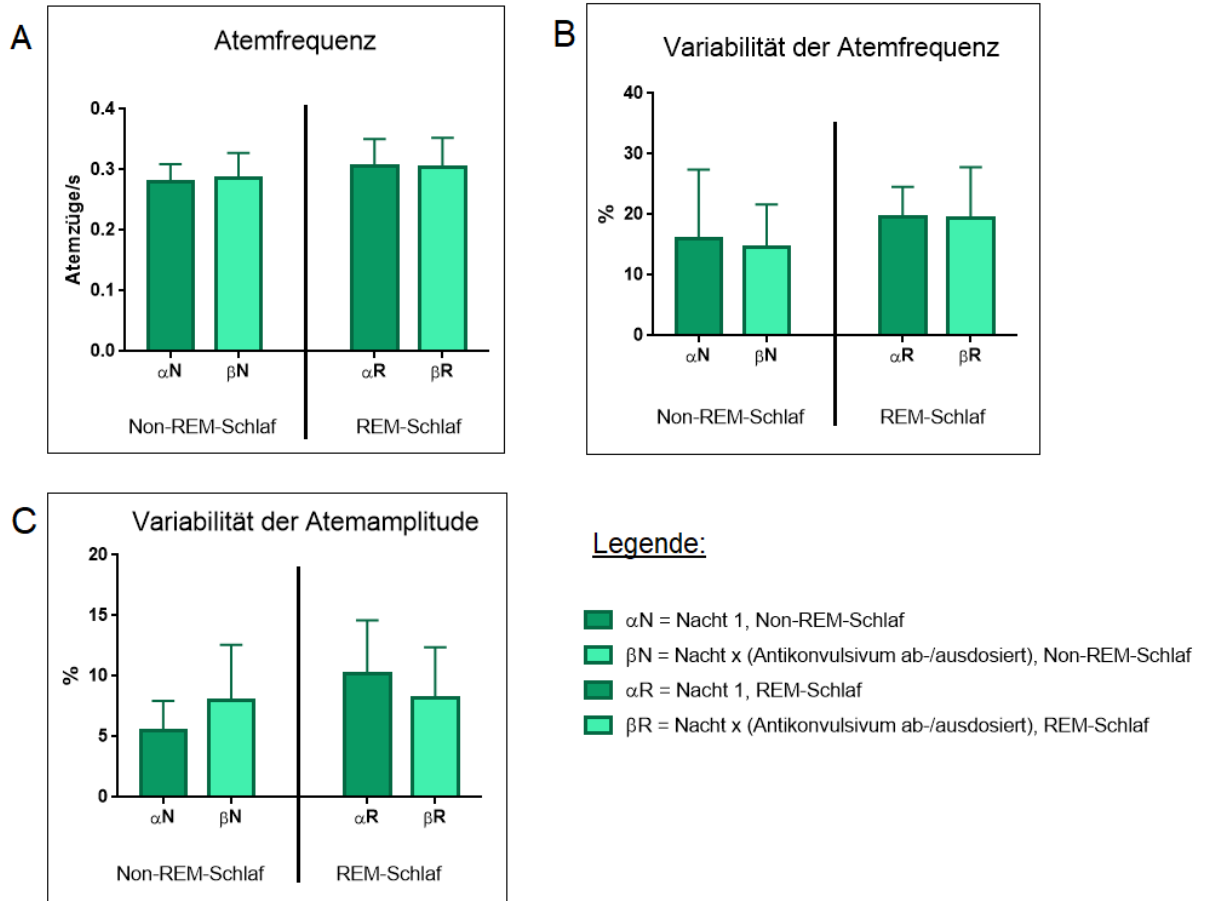


Abb. 17: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

Ein signifikanter Unterschied der Atemfrequenz und der Variabilität der Atemamplitude nach der Abdosierung von Lamotrigin konnte mit dem gepaarten t-Test nicht nachgewiesen werden.

Mit dem Wilcoxon Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Variabilität der Atemfrequenz nach der Ab-/Ausdosierung von Lamotrigin.

Es zeigte sich vor der Abdosierung in keinem Parameter ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Nach der Abdosierung zeigte sich weiterhin kein Unterschied bezüglich Non-REM- und REM-Schlaf.

3.4.2.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Lamotrigin

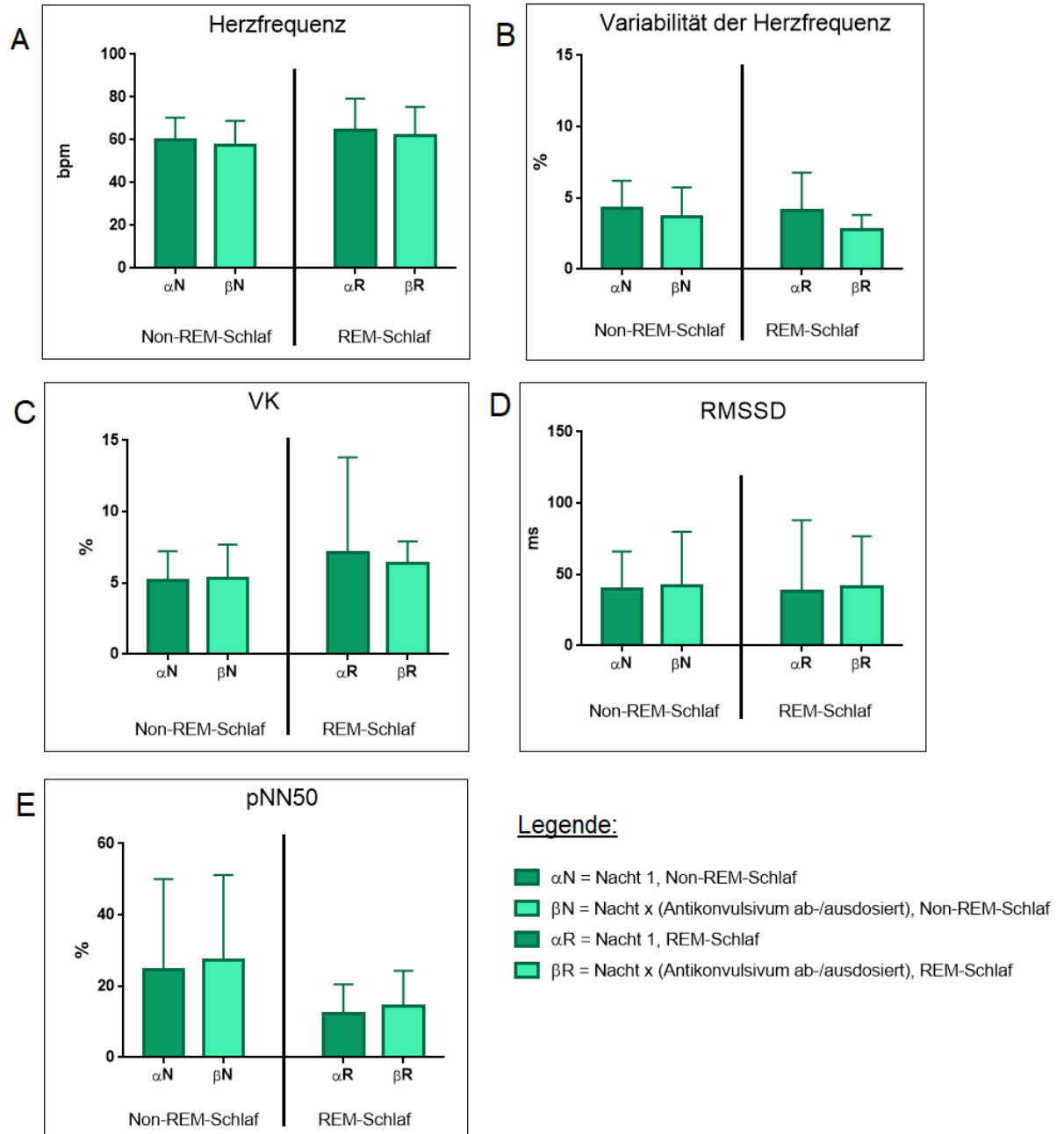


Abb. 18: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

Es fand sich, unter Verwendung des gepaarten t-Tests, kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz, der Variabilität der Herzfrequenz, dem RMSSD-Wert und dem pNN50-Wert nach der Ab-/Ausdosierung von Lamotrigin.

Wilcoxon Test: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in dem Variationskoeffizienten nach der Ab-/Ausdosierung von Lamotrigin.

Non-REM- und REM-Schlaf zeigten keinen Unterschied, weder vor noch nach der Abdosierung.

3.4.3 Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin

Eine Reduktion der Dosis von Oxcarbazepin fand bei 7 Patienten statt.

Nach der Abdosierung zeigte sich ein Anstieg der Atemfrequenz, sowohl im REM-Schlaf- als auch im Non-REM-Schlaf. Ein Unterschied in der Variabilität der Atemfrequenz zwischen Non-REM- und REM-Schlaf konnte vor der Abdosierung gezeigt werden. Die kardialen Parameter zeigten keine Veränderung nach der Abdosierung. Die kardialen Parameter im Non-REM-Schlaf und die Parameter im REM-Schlaf unterschieden sich nicht signifikant.

3.4.3.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin

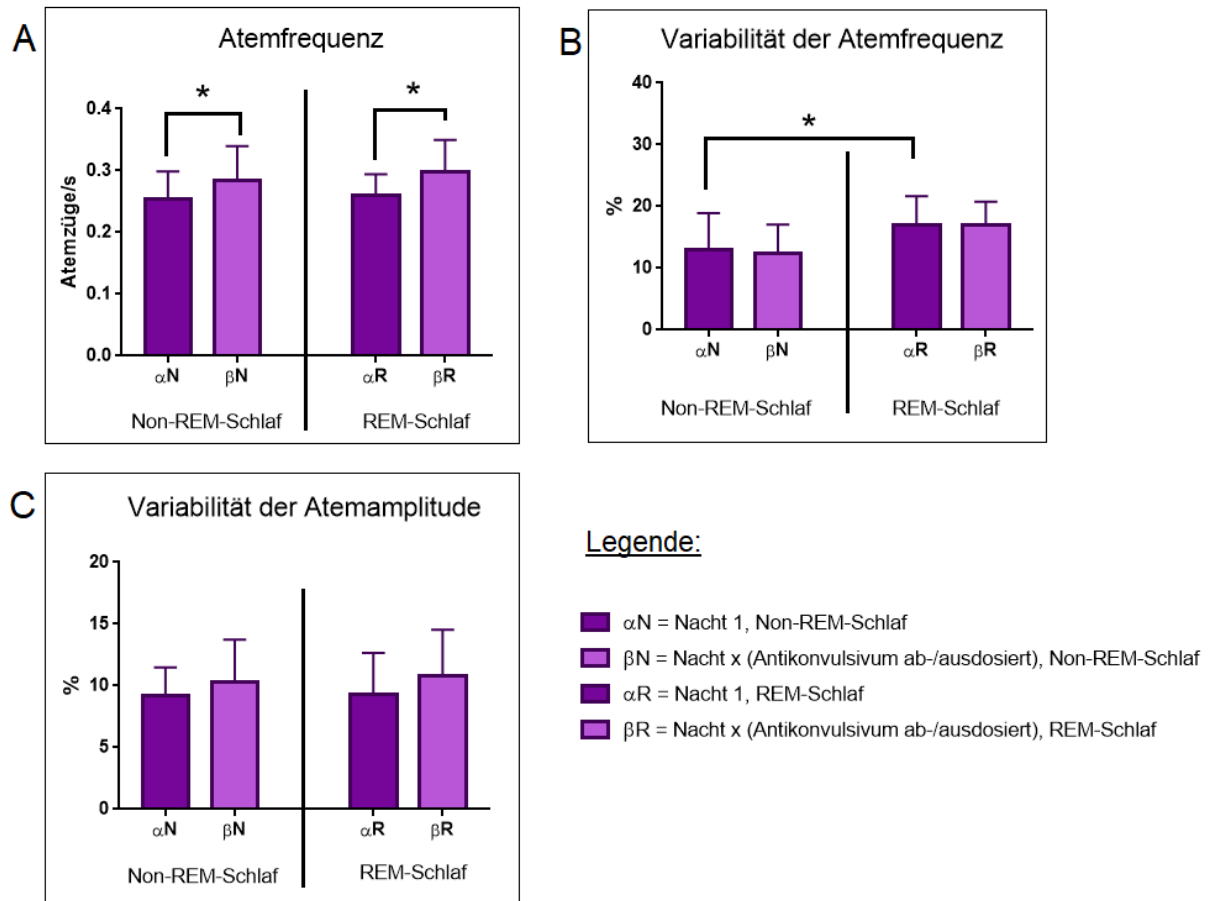


Abb. 19: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

Der Wilcoxon Test zeigte einen signifikanten Unterschied mit einem $p = 0,0156$ in der Atemfrequenz im Non-REM-Schlaf nach der Ab-/Ausdosierung von Oxcarbazepin: Die Mittlere Atemfrequenz erhöhte sich bei den Patienten nach Verringerung von Oxcarbazepin von etwa 15 Atemzügen pro Minute auf ca. 17 Atemzügen pro Minute.

Die Atemfrequenz erhöhte sich auch im REM-Schlaf nach der Abdosierung um 0,03 Atemzüge pro Sekunde (Median), mit einem $p = 0,0156$.

Vor der Abdosierung konnte ein Anstieg der Variabilität der Atemfrequenz von Non-REM-Schlaf zu REM-Schlaf beobachtet werden. Der Median des

Unterschieds betrug 4,63%, mit einem $p = 0,0313$. Nach der Abdosierung zeigte sich solch ein Anstieg nicht.

Mit dem Wilcoxon Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Variabilität der Atemamplitude nach der Ab-/Ausdosierung von Oxcarbazepin.

3.4.3.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin

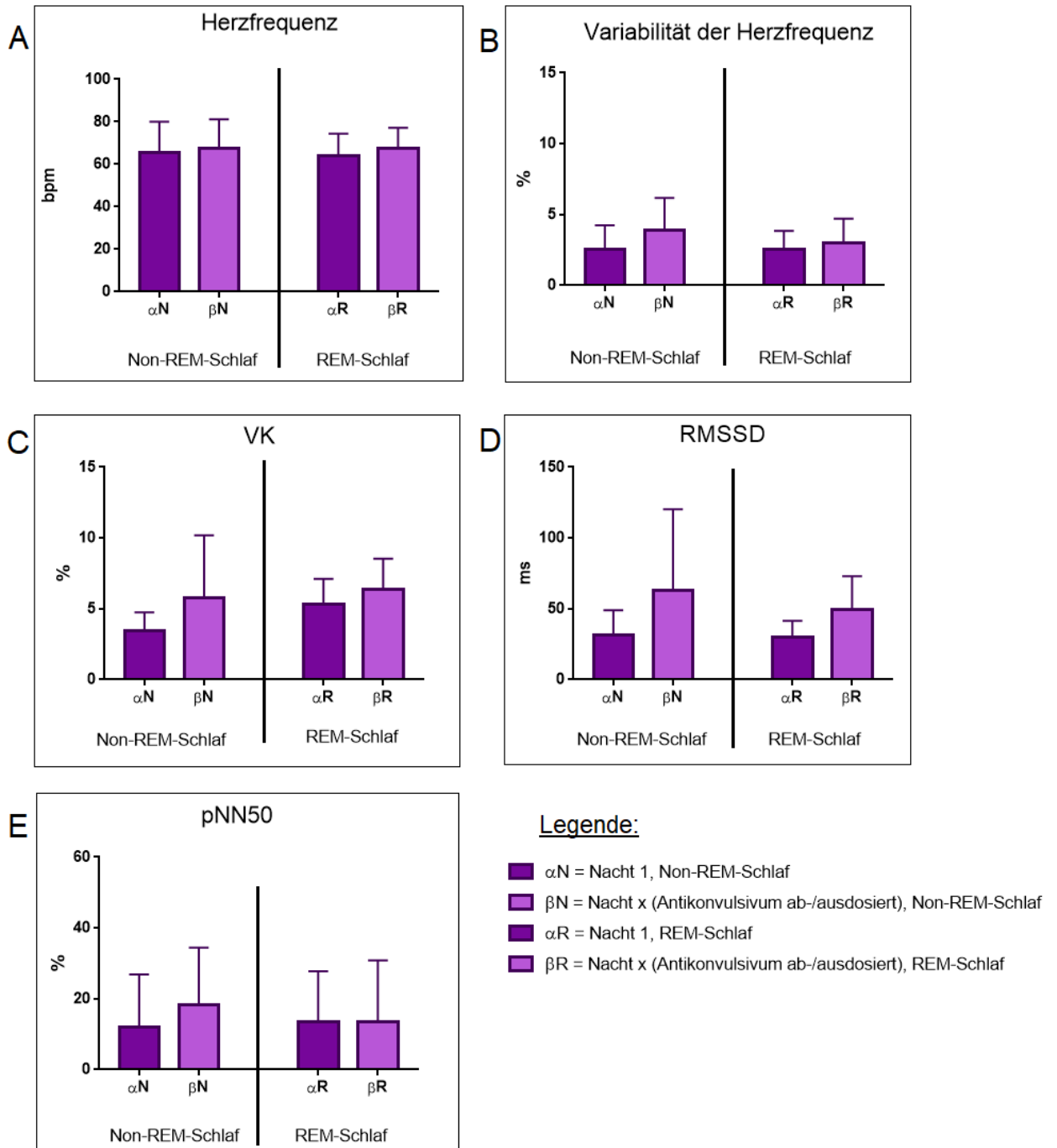


Abb. 20: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

Wilcoxon Test: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz, der Variabilität der Herzfrequenz, dem Variationskoeffizient, dem RMSSD-Wert

und dem pNN50-Wert nach der Ab-/Ausdosierung von Oxcarbazepin. Es zeigte sich stabil kein Unterschied in den kardialen Parametern zwischen Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf, auch nach der Abdosierung.

3.4.4 Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate)

Eine Verringerung der Dosis von natriumkanalblockierenden antikonvulsiven Medikamenten fand bei 16 Patienten statt.

Ein Anstieg der Atemfrequenz nach der Abdosierung konnte für REM-Schlaf gezeigt werden. Erst nach der Abdosierung fand sich ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf in der Atemfrequenz, in der Variabilität der Herzfrequenz und im pNN50-Wert. Die Variabilität der Atemfrequenz und der VK-Wert waren im REM-Schlaf stets höher als im Non-REM-Schlaf, sowohl vor als auch nach der Abdosierung.

3.4.4.1 Untersuchung der Atmungsparameter in der Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramet)

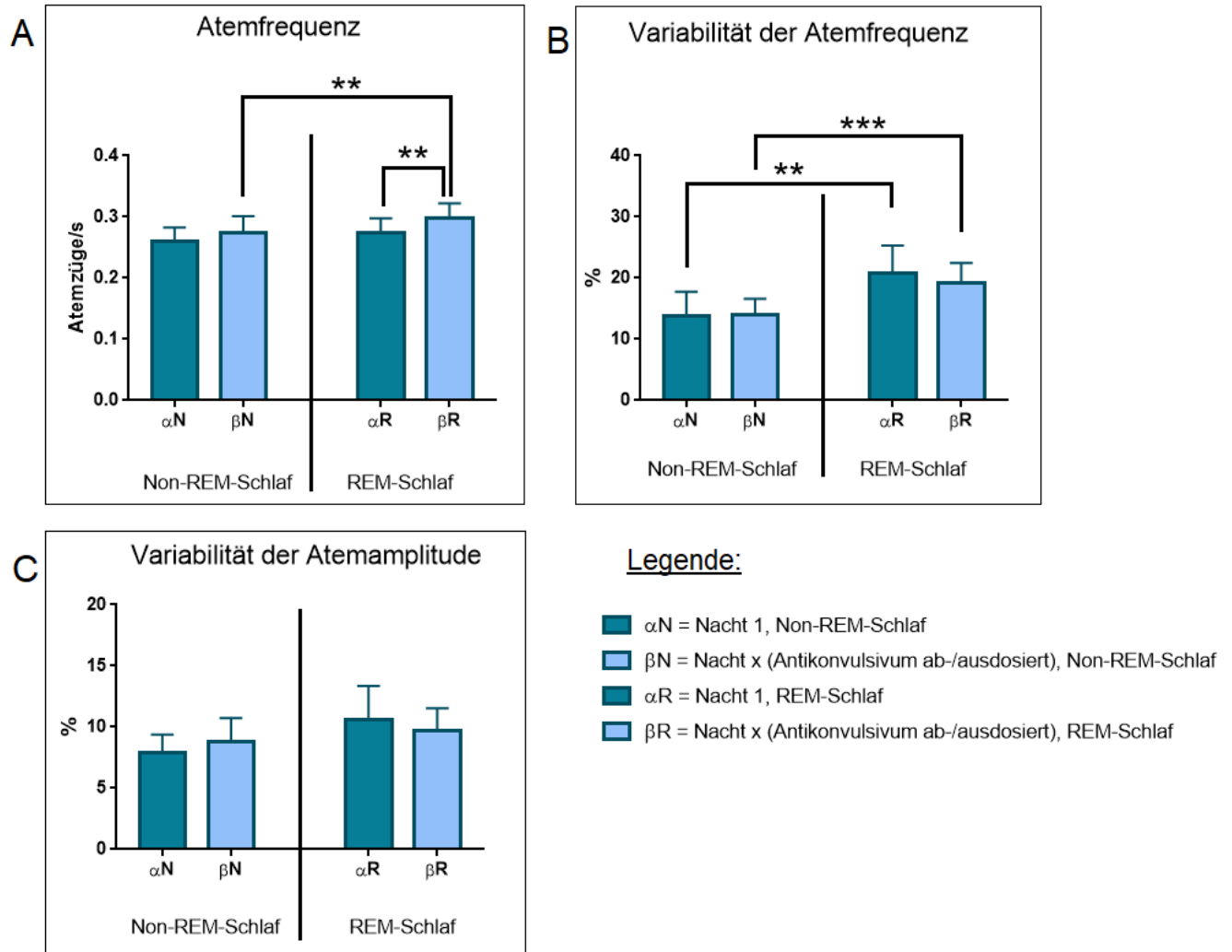


Abb. 21: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramet). A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.

Während des REM-Schlafs konnte eine signifikante Erhöhung der Atemfrequenz um etwa 0,02 Atemzüge/s nach der Ab-/Ausdosierung von Natriumkanalblockern gezeigt werden. Der p-Wert war dabei $p = 0,0042$.

Mit dem Wilcoxon Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Variabilität der Atemfrequenz und in der Variabilität der Atemamplitude nach der Ab-/Ausdosierung von Natriumkanalblockern.

Vergleich von Non-REM- und REM-Schlaf:

- In der Nacht der maximalen Abdosierung war die Atemfrequenz im REM-Schlaf etwa 0,02 Atemzüge/s höher als im Non-REM-Schlaf, mit einem $p = 0,0063$.
- Vor der Abdosierung war die Variabilität der Atemfrequenz im REM-Schlaf etwa 5,85% höher als im Non-REM-Schlaf, mit einem $p = 0,0042$.
- Variabilität der Atemfrequenz in der Nacht der maximalen Abdosierung: Im REM-Schlaf erhöhte sich die Variabilität der Atemfrequenz etwa um 3,95%, mit einem $p = 0,0006$.

3.4.4.2 Untersuchung der kardialen Parameter in der Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate)

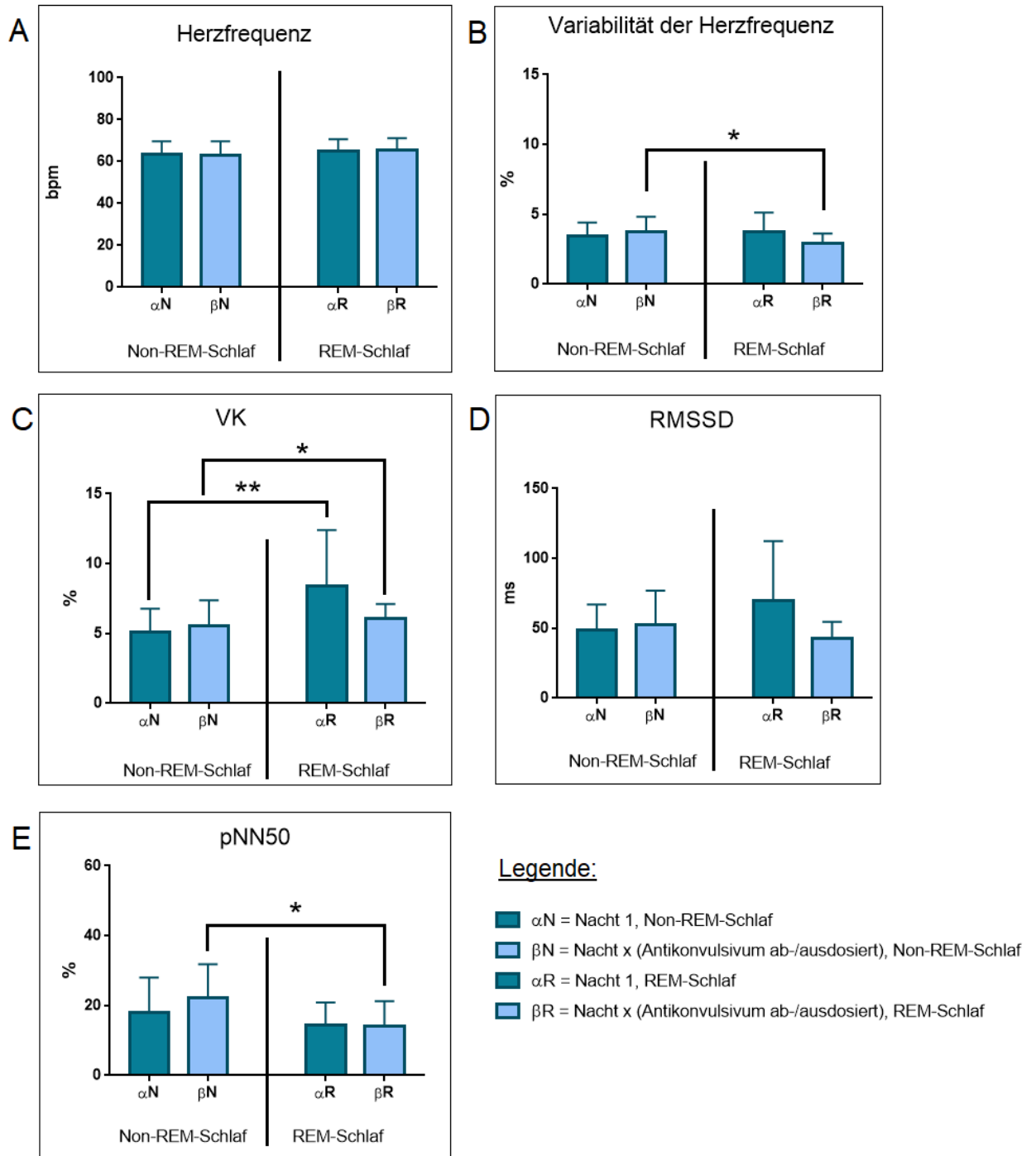


Abb. 22: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern. (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate). A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.

In Bezug auf die Herzfrequenz, die Variabilität der Herzfrequenz, den Variationskoeffizienten und den RMSSD-Wert konnte mit dem Wilcoxon Test keine statistisch signifikante Veränderung nach der Ab-/Ausdosierung von Natriumkanalblockern nachgewiesen werden.

Der gepaarte t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in dem pNN50-Wert nach der Ab-/Ausdosierung von Natriumkanalblockern.

Unterschiede zwischen Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf:

- In der Nacht der maximalen Abdosierung: Die Variabilität der Herzfrequenz sank im REM-Schlaf um 0,46% (Median).
- Der Variationskoeffizient stieg im REM-Schlaf an: Vor der Abdosierung etwa um 1,66% ($p = 0,0034$), nach der Abdosierung etwa um 0,71% ($p = 0,0443$).
- Für den pNN50-Wert fand sich in der Nacht der maximalen Abdosierung: Senkung des Werts im REM-Schlaf um etwa 4,28% ($p = 0,0110$).

4. Diskussion

Es ist bekannt, dass Patienten mit Epilepsie periiktual Veränderungen in der autonomen Funktion zeigen (Ryvlin et al. 2013; Bozorgi et al. 2013; van der Lende et al. 2016; Szurhaj et al. 2015). Bedeutsam ist der Verdacht, dass ein kausaler Zusammenhang der autonomen Störung mit dem Auftreten von SUDEP-Fällen bestehen könnte. Ein chronisch erhöhter Sympathikotonus gilt bereits als Risikofaktor für einen SUDEP und einen kardialen Tod (Nei et al. 2016).

Für die interiktuale Phase existieren noch wenige Studien mit inkongruenten Ergebnissen (Goit et al. 2016; Kilinc et al. 2016). Daher ist eine Untersuchung auf autonome Störungen in diesem Zeitraum von besonderem Interesse.

Ziel dieser Studie war es, kardiorespiratorische Parameter aus dem klinischen Video-EEG-Monitoring im Schlaf bei Patienten mit Epilepsie auf Auffälligkeiten zu untersuchen. Besondere epilepsiespezifische Faktoren wurden berücksichtigt: Die Lokalisation des Anfallsursprungs und die Art der antikonvulsiven Medikation sind separat betrachtet worden. Dabei hat sich Folgendes gezeigt:

1. Der Vergleich der inhomogenen Gruppe der Patienten mit Epilepsie mit den Patienten ohne Epilepsie zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der kardiorespiratorischen Parameter im Schlaf. Eine vegetative Funktionsstörung konnte damit nicht generell für Patienten mit Epilepsie bestätigt werden.
2. Die Lokalisation des Anfallsfokus der Epilepsie scheint eine entscheidende Rolle zu spielen. Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal schienen, anders als Patienten mit Anfallsursprung links temporal, eine besonders niedrige Herz- und Atemfrequenz zu besitzen. Die Temporalregion ist also möglicherweise in die Regulation von Atmung und Herzrhythmus involviert. Patienten mit generalisierten Anfällen fielen ebenfalls auf: Ihre Frequenzen waren im Mittel besonders hoch, die Variabilität der Herzfrequenz im REM-Schlaf war

niedriger als die Variabilität im Non-REM-Schlaf. Möglicherweise ist auch hier ein Feld der autonomen Regulation, durch zum Beispiel chronische Schädigung, betroffen. Gehäufte generalisiert tonisch-klonische Anfälle gelten bereits als Risikofaktor für einen SUDEP.

3. Für Patienten, die verschiedene Antikonvulsiva einnahmen, konnten in der ersten Nacht des Monitorings keine Auffälligkeiten gezeigt werden.
4. Bei der Abdosierung von Antikonvulsiva zeigte sich in der Untersuchung ein Hinweis für eine Beeinflussung der Atmung durch Natriumkanalblocker:

In den Ergebnissen fiel eine Tendenz auf, dass Patienten mit einer höheren Dosis von Natriumkanalblockern geringere Atemfrequenzen aufwiesen. Nach Abdosierung von Natriumkanalblockern stieg die Atemfrequenz im REM-Schlaf. Für Oxcarbazepin, als Natriumkanalblocker, wurde ebenfalls ein Anstieg der Atemfrequenz nach der Abdosierung beobachtet. Erst nach der Abdosierung von Natriumkanalblockern war ein Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf bezüglich der Atemfrequenz zu finden. Patienten, die Lamotrigin einnahmen, zeigten, in Bezug auf die Atem- oder Herzfrequenz, weder vor noch nach der Abdosierung einen Unterschied zwischen Non-REM und REM-Schlaf.

4.1 Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

In dieser Studie konnte zwischen Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie im Schlaf (Non-REM- und REM-Schlaf) kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Atmung (Atemfrequenz, Variabilität der Atemfrequenz, Variabilität der Atemamplitude), die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität (Herzfrequenzvariabilität, RMSSD, pNN50, Variationskoeffizient der Herzfrequenz) gezeigt werden. Dabei wurden 75 Patienten mit der Diagnose Epilepsie und 27 Patienten ohne Epilepsie miteinander verglichen. Im Schnitt waren die Patienten mit der Diagnose Epilepsie 37,9 Jahre alt, die Erstdiagnose der Epilepsie lag im Mittel 13,9 Jahre

zurück. Die Ergebnisse ergaben keinen Hinweis auf eine generelle interiktale autonome Dysfunktion bei Patienten mit Epilepsie.

Kilinc et al haben ebenfalls keinen Unterschied in Bezug auf Herzfrequenz und HRV zwischen 26 gesunden Probanden und 26 Personen mit IGE (Idiopathischer Generalisierter Epilepsie), ohne Antikonvulsiva, und damit keine kardiale Dysfunktion gefunden. Eine 24-Stunden-Messung mit Wach- und Schlafphasen wurde ausgewertet. Dabei wurden im Voraus strukturelle kardiale Erkrankungen über ein TTE (Transthorakales Echokardiogramm) ausgeschlossen. In der Studie waren die Patienten im Mittel 26,15 Jahre alt und die mittlere Dauer vom ersten Anfall bis zur Teilnahme an der Studie waren 7,8 Jahre. (Kilinc et al. 2016) In der Studie von Kilinc et al. ist der Faktor Dauer der Epilepsie nicht berücksichtigt worden. Möglicherweise kommt es erst im Rahmen einer chronischen Epilepsie mit vermehrten epileptischen Anfällen zu einer autonomen Dysfunktion.

Andere Autoren haben bei Patienten mit Epilepsie eine verminderte Herzfrequenzvariabilität gefunden (Goit et al. 2016; Chroni et al. 2009). Das Patientengut mit Epilepsie in der Studie von Goit et al. hatte im wachen, ruhenden Zustand, im Vergleich zu Patienten ohne Epilepsie, signifikant niedrigere pNN50- und RMSSD-Werte. Die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und der Blutdruck waren im Mittel höher als die der Patienten ohne Epilepsie. In dieser Studie wurden 65 Patienten mit Epilepsie, die bislang ohne antikonvulsive medikamentöse Therapie waren, mit 65 gesunden Probanden im gleichen Alter (zwischen 30 und 50 Jahren) und mit dem gleichen Geschlecht verglichen. Die Autoren vermuteten eine gesteigerte Aktivierung des Sympathikus und eine verringerte parasymphatische Aktivität bei einer Epilepsie dahinter. Als Ursache für die autonome Dysfunktion wurden strukturelle Schädigungen im Rahmen von wiederkehrenden Anfällen in Betracht gezogen. (Goit et al. 2016)

Die Dauer der Epilepsie und die Therapierefraktärität beeinflussen vermutlich die parasymphatische Funktion (Mukherjee et al. 2009; Koseoglu et al. 2009). Bei Menschen mit einer therapierefraktären Epilepsie zeigte sich weniger parasymphatische Reaktivität im Vergleich zu einer kontrollierten Epilepsie

(Mukherjee et al. 2009; Koseoglu et al. 2009). Eine Hippocampussklerose und die Dauer der Epilepsie sind vermutlich assoziiert mit einer parasympathischen Dysfunktion (Koseoglu et al. 2009). Es gibt Hinweise für eine stärkere Dysfunktion bei längerer Dauer der Epilepsie. Vermutet wird eine negative Auswirkung multipler Anfälle auf das autonome Nervensystem. Die HRV scheint bei Patienten mit refraktärer Epilepsie mit langer Erkrankungsdauer eingeschränkt zu sein und die These zu bestätigen. Die Abnahme der HRV ist möglicherweise progressiv. Für Patienten mit chirurgischer Therapie der Temporallappenepilepsie konnte zudem gezeigt werden, dass die HRV nach der Operation weiterhin reduziert bleibt, während der Sympathikotonus erhöht bleibt. Die Dauer der Epilepsie und die Therapierefraktärität sind möglicherweise bedeutsame Variablen, die die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien bedingen. (Jansen und Lagae 2010; Szurhaj et al. 2015; Jaychandran et al. 2016)

Nei et al. verglichen interiktale Werte von Blutdruck und Herzfrequenz bei Patienten, die im Verlauf einen SUDEP erlitten, mit den Werten von Patienten mit Epilepsie. Ein signifikanter Unterschied bestand hierbei nicht. Als Hinweis für eine autonome Störung zeigte sich die Tendenz zu einer stabileren Herzfrequenz bei Patienten mit SUDEP im Verlauf. Das stärkt die Hypothese des kausalen Zusammenhangs einer autonomen Dysfunktion mit SUDEP Ereignissen. (Jaychandran et al. 2016; Nei et al. 2016)

In einer Studie, die das EKG von 91 Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Epilepsie mit 25 neurologisch gesunden Probanden im Schlafstadium II verglich, zeigte sich eine signifikant verminderte Herzfrequenz bei den Patienten mit Epilepsie. Das deuteten die Autoren als erhöhte Parasympathische Aktivität. In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf den Blutdruck. Man muss allerdings beachten, dass die Studie nur pädiatrische Patienten mit generalisierter Epilepsie umfasste. (Sivakumar et al. 2016)

Zusammenfassend liegt kein eindeutiger Hinweis für eine generelle interiktale autonome Dysfunktion bei Personen mit Epilepsie vor. Möglicherweise gibt es jedoch Faktoren, die mit Epilepsie einhergehen oder sich im Laufe der

Erkrankung ausbilden, wie strukturelle Schädigungen durch multiple Anfälle, die Ursache einer autonomen Dysfunktion sein können.

4.2 Vergleich von Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

In dieser Studie wurden Patienten mit Anfallsursprung links temporal, rechts temporal, frontal, einem generalisierten Ursprung und einem anderen fokalen Ursprung als die anderen genannten Gruppen hinsichtlich kardiorespiratorischer Parameter interiktual miteinander verglichen.

Dabei sind Patienten mit einem Anfallsursprung rechts temporal und Patienten mit einem generalisierten Anfallsursprung aufgefallen. Die Gruppe mit Ursprung rechts temporal hatte bereits eine niedrigere Atemfrequenz im Non-REM-Schlaf, die im REM-Schlaf keinen Anstieg zeigte. Die Gruppe mit generalisiertem Ursprung hatte bereits im Non-REM-Schlaf höhere Atemfrequenzen, die im REM-Schlaf keinen signifikanten Anstieg zeigten. Ebenso verhielt es sich mit der Herzfrequenz: Patienten mit rechts temporalem Anfallsursprung tendierten zu einer niedrigen Frequenz, während die Gruppe mit generalisiertem Anfallsursprung zu höheren Frequenzen neigte.

In einer Studie von Romigi et al. hatten Patienten mit einem Anfallsfokus linkshemisphärisch einen verminderten vagalen Tonus verglichen mit den Patienten mit rechtsseitigem Anfallsfokus. Iktual war das Gegenteil zu beobachten, linksseitige Epilepsien neigten zu höherem iktualen vagalen Tonus als rechtsseitige. Auch andere Studien haben gezeigt, dass Bradykardien vermehrt bei Anfällen des linken Temporallappens auftraten, während Anfälle des rechten Temporallappens typischerweise mit Tachykardien assoziiert waren. Vermutet wurde, dass das ANS einer dominanten Hemisphäre zugeordnet werden kann. (Romigi et al. 2016; Britton et al. 2006; Sevcencu und Struijk 2010; Jansen und Lagae 2010)

Die Lokalisation von Anfällen scheint eine Rolle für die Ausprägung einer autonomen Dysfunktion zu spielen. Zentren der autonomen Regulation sind

möglicherweise einer Hemisphäre stärker zuzuordnen. Vorstellbar ist, dass solche Zentren im Rahmen von Anfällen chronisch geschädigt werden können.

4.3 Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation in der ersten Nacht des stationären Aufenthaltes

Ein eindeutiger Unterschied in Bezug auf kardiorespiratorische Parameter zwischen Patienten, die Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramaten, Levetiracetam, Zonisamid oder Lacosamid bzw. Natriumkanalblocker einnahmen und Patienten, die keine antikonvulsive Medikation erhielten, konnte in dieser Analyse (im Non-REM- und im REM-Schlaf) nicht gezeigt werden.

Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Auswahl der Patienten einer Selektion unterlag: Patienten mit einer Therapieresistenz waren überproportional vertreten. Sehr wenige der Patienten erhielten eine Monotherapie. Die Gruppen in der Analyse waren damit inhomogen. Beispielsweise bedeutet die Gruppe Levetiracetam, dass Levetiracetam unter anderem eingenommen wurde. Eine klare Trennung in Patientengruppen, die nur eine einzelne Substanz einnahmen, konnte mit diesem Patientenkollektiv nicht realisiert werden.

Insbesondere Natriumkanalblocker stehen im Verdacht arrhythmogen zu wirken (Bardai et al. 2015). Für Carbamazepin, einen Natriumkanalblocker, wurde ein Zusammenhang mit dem Auftreten von plötzlichem Herztod gefunden (Bardai et al. 2015). Unter Einnahme von Natriumkanalblockern, wie Carbamazepin, sowie unter Kombination mehrerer Natriumkanalblocker wurden PQ-Zeitverlängerungen und symptomatische atrioventrikuläre Überleitungsstörungen beobachtet (Nizam et al. 2011).

Bei Frauen mit primär generalisierter Epilepsie steht der Natriumkanalblocker Lamotrigin im Verdacht, in Form von Arrhythmien, das Risiko für einen SUDEP zu erhöhen (Aurlen et al. 2012). Andere Autoren konnten, unter Berücksichtigung der Häufigkeit der GTKA, keinen Zusammenhang für ein erhöhtes SUDEP-Risiko unter Einnahme von Lamotrigin nachweisen. (Tomson et al. 2013; Hesdorffer et al. 2012).

Eine antikonvulsive Polytherapie wird mit einem erhöhten SUDEP-Risiko assoziiert (Hesdorffer et al. 2011). Dabei ist nicht unerheblich, dass die Polytherapie häufig durch eine Therapierefraktärität bedingt ist.

Im Rahmen dieser Analyse konnte kein eindeutiger Effekt eines Antikonvulsivums oder einer Gruppe von Antikonvulsiva auf kardiorespiratorische Parameter gezeigt werden. Möglicherweise ist die geringe Fallzahl und die Auswertung von Patienten mit Polytherapie ein Hindernis. Andere Studien geben jedoch weiterhin Hinweise auf eine arrhythmogene Wirkung insbesondere durch natriumkanalblockierende Substanzen.

4.4 Vergleich erste Nacht des stationären Aufenthaltes (Ausgangsmedikation) mit der Nacht, in der die Antikonvulsiva am stärksten reduziert bzw. ausdosiert waren

Die Ergebnisse dieser Analyse können hinweisend sein für einen Effekt von natriumkanalblockierenden Antikonvulsiva auf die Atmung. Auffällig ist, dass die Atemfrequenz nach der Abdosierung von Natriumkanalblockern einen Anstieg zeigte. Insbesondere konnte ein Anstieg der Atemfrequenz nach der Abdosierung von Oxcarbazepin gezeigt werden. Erst nach der Abdosierung von Natriumkanalblockern konnten im REM-Schlaf signifikant höhere Atemfrequenzen als im Non-REM-Schlaf gemessen werden.

Patienten, die Lamotrigin einnahmen, zeigten weder vor noch nach der Abdosierung einen Unterschied zwischen Non-REM- und REM-Schlaf in Bezug auf die Atem- oder Herzfrequenz.

Diese Ergebnisse können ein Hinweis für eine Beeinflussung der Atemregulation durch natriumkanalblockierende Antikonvulsiva sein. Möglicherweise werden Zentren der vegetativen Regulation gehemmt, die physiologisch zu einer reaktiven Adaptation an äußere Umstände führen.

4.5 Vergleich Non-REM-Schlaf mit REM-Schlaf

Es ist unumstritten, dass die Herz- und die Atemfrequenz und die Variabilität der Frequenzen physiologisch im REM-Schlaf ansteigen, verglichen mit Non-REM-Schlaf. Dies zeigte auch die Untersuchung in dieser Studie: Für die Atmungsparameter konnte stabil ein Unterschied zwischen Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf gezeigt werden, sowohl bei Patienten ohne Epilepsie, als auch bei der Mehrheit der Patienten mit Epilepsie. Im REM-Schlaf waren die Atemfrequenz, die Variabilität der Atemfrequenz und Variabilität der Atemamplitude hierbei signifikant höher als im Non-REM-Schlaf.

4.6 Limitationen

Für die Interpretation der Ergebnisse ist es wichtig, limitierende Faktoren der Studie zu berücksichtigen.

Eine Schwäche der Studie ist die Selektionsbias. Patienten wurden nicht durch Zufall ausgewählt. Sie entsprachen dem Patientengut, das in einer bestimmten Zeit in der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen stationär für ein Video-EEG-Monitoring aufgenommen wurde. Der zeitliche und der geographische Rahmen spielen damit eine einschränkende Rolle. Überproportional viele Patienten dieser Auswahl zeigten einen therapierefraktären Verlauf und nahmen mehrere Antikonvulsiva ein.

Es muss berücksichtigt werden, dass die Patientengruppe ohne Epilepsie, die als Vergleichsgruppe diente, einer Selektion (ebenfalls Patienten aus dem Video-EEG-Monitoring der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen) unterlag. Ein Matching, zum Beispiel in Alter und Geschlecht, der Patienten mit und der Patienten ohne Epilepsie fand nicht statt.

Ein wichtiger Aspekt, der ebenfalls zu einer Selektion geführt hat, ist die Tatsache, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden. Insbesondere artefaktreiche Datensätze, aber auch fehlende Daten führten zum Ausschluss.

Ein Hindernis für die Aussagekraft der Auswertung von kleineren Subgruppen ist die geringe Patientenzahl. Mit einer größeren Patientenzahl kann der Standardfehler reduziert werden.

Um die Atmung zu beurteilen, wurden Atemfrequenz und Atemamplitude, aufgenommen über einen Atemgurt, ausgewertet. Diese Parameter sind störanfällig. Zusätzliche Parameter für die Atmung, wie beispielsweise SpO₂ (Sauerstoffsättigung), Blutgasanalyse, Tidalvolumen und endtidaler CO₂ (Kohlenstoffdioxid), könnten die Aussagekraft stärken.

Eine Kurzzeit-HRV (typischerweise Aufnahmen von 2-15 Minuten), wie sie hier angewandt wurde, ist störanfälliger als eine Langzeit-HRV Messung, bei der in der Regel 12-24 Stunden Aufzeichnungen ausgewertet werden.

Weitere Störfaktoren sind Nebenerkrankungen und andere Medikamente, da diese potentielle Einflussfaktoren für kardiorespiratorische Veränderungen darstellen.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Hypothese der interiktalen autonomen Störung bei Patienten mit Epilepsie konnte nicht allgemeingültig bestätigt werden. Vielmehr besteht der Verdacht, dass spezifische Faktoren im Zusammenhang mit einer Epilepsie zu solch einer Veränderung führen könnten.

Hinweisend für einen möglichen Pathomechanismus einer autonomen Störung bei Epilepsie sind Ergebnisse, die eine Lateralisation und den Einfluss von natriumblockierenden Antikonvulsiva vermuten lassen.

Gibt es möglicherweise einen kausalen Zusammenhang zwischen den höheren Frequenzen in Atmung und Herzfrequenz der Patienten mit einem generalisierten Anfallsursprung und dem erhöhten Risiko für einen SUDEP?

Der Hinweis anderer Autoren auf eine erworbene Dysfunktion, die möglicherweise mit einer langen Epilepsiedauer und mit zahlreichen Anfällen

einhergeht, ist weiter zu untersuchen. (Mukherjee et al. 2009; Koseoglu et al. 2009; Jansen und Lagae 2010; Jaychandran et al. 2016)

Von besonderem Interesse für weitere Analysen sind Parameter, die im klinischen Epilepsie-Monitoring nicht zum etablierten Standard gehören: SpO₂, SpCO₂ (Kohlenstoffdioxidsättigung), endtidaler CO₂ und RR (Blutdruck).

Analysen kardiorespiratorischer Parameter prä-, intra- und postiktual sind weitere wichtige Ansatzpunkte. Ryvlin et al. haben bereits wichtige Erkenntnisse in der Kaskade des kardiorespiratorischen Arrests in Fällen von SUDEP entdeckt: Innerhalb der ersten zehn Minuten postiktual entsteht zunächst eine terminale Apnoe, die von einem kardialen Versagen gefolgt ist (Ryvlin et al. 2013).

Zu Zwecken der Risikostratifizierung und der Prävention ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig. Mögliche Ziele für die Zukunft können die Entwicklung von Detektionssystemen für den Patienten als Präventionsmaßnahme darstellen.

5. Zusammenfassung

Die Epilepsie ist eine häufige neurologische Erkrankung und geht mit dem erhöhten Risiko eines vorzeitigen Todes einher. Multiple Ursachen sind dafür verantwortlich. Darunter ist eine bedeutende, jedoch wenig verstandene, Ursache: SUDEP (Sudden Unexplained Death in Epilepsy). Vermutet wird, dass eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems im Falle von SUDEP letztendlich zu einem kardiorespiratorischen Arrest, besonders im Schlaf, führt. Es ist bereits bekannt, dass periiktual kardiorespiratorische Auffälligkeiten auftreten, die ein potentielles Risiko bezüglich SUDEP für den Patienten bergen. Interiktual gibt es aktuell wenig Evidenz für eine autonome Dysfunktion.

Ziel dieser Studie war die systematische Auswertung kardiorespiratorischer Parameter interiktual im Schlaf mit folgendem Fokus:

- Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie
- Untersuchung von möglichen Unterschieden zwischen Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen
- Einfluss verschiedener Antikonvulsiva
- Einfluss von Ab- oder Ausdosierung von Antikonvulsiva

Material und Methoden: Es wurden die erhobenen Daten von Epilepsiepatienten und Nicht-Epilepsiepatienten aus dem klinischen Video-EEG-Monitoring der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen von 05/2014 bis 11/2016 für die Studie mittels Matlab R2014b und GraphPad Prism 7 analysiert. Eingeschlossen in die Analyse wurden 102 Patienten, davon 75 mit Epilepsie und 27 ohne Epilepsie. Die Parameter, die in die Analyse eingeflossen sind, waren: Atemfrequenz, Variabilität der Atemfrequenz, Variabilität der Atemamplitude, Herzfrequenz, Variabilität der Herzfrequenz, sowie verschiedene Variationskoeffizienten.

Ergebnisse: Der Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie zeigte keine Unterschiede. In der Analyse der Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen sind niedrigere Atmungs- und Herzfrequenzen bei Patienten mit Anfallsursprung rechts temporal und erhöhte Frequenzen von Atmung und Herzrhythmus bei Patienten mit generalisiertem Anfallsursprung aufgefallen. Nach der Abdosierung von Oxcarbazepin wurde ein Anstieg der Atemfrequenz beobachtet. Bei Einnahme von Lamotrigin zeigte sich kein physiologischer Anstieg von Atem- oder Herzfrequenz, auch bei Reduktion der Dosis.

Diskussion: Es gibt Hinweise für eine interiktuelle kardiorespiratorische Funktionsstörung bei spezifischen Subgruppen von Menschen mit Epilepsie. Die Lokalisation der Anfallsfoci, insbesondere generalisiert und temporal, und die Einnahme von natriumkanalblockierenden Antikonvulsiva sind Faktoren, die möglicherweise eine Rolle spielen und weiterer Forschung bedürfen.

6. Anhang: Tabellen 2-57

Tab. 2: Atemfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,27	0,28	0,30	0,29
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,04	0,05	0,04	0,05
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,01	0,01	0,01	0,01

Tab. 3: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [%]	14,29	14,99	19,21	19,21
Standardabweichung [%]	5,50	6,43	6,17	7,26
Standardfehler [%]	1,06	0,74	1,19	0,90

Tab. 4: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [%]	7,81	7,83	10,56	9,86
Standardabweichung [%]	3,06	3,45	4,29	4,89
Standardfehler [%]	0,59	0,40	0,82	0,61

Tab. 5: Herzfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [bpm]	64,26	63,63	66,60	64,24
Standardabweichung [bpm]	12,34	7,51	10,88	8,34
Standardfehler [bpm]	2,38	0,87	2,09	1,03

Tab. 6: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [%]	4,38	4,05	4,08	3,81
Standardabweichung [%]	3,45	2,67	4,72	3,54
Standardfehler [%]	0,66	0,31	0,91	0,44

Tab. 7: VK, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [%]	6,74	6,14	8,63	7,16
Standardabweichung [%]	4,50	3,78	6,78	4,03
Standardfehler [%]	0,87	0,44	1,31	0,50

Tab. 8: RMSSD, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [ms]	63,30	58,19	61,54	53,44
Standardabweichung [ms]	44,48	43,83	81,09	48,86
Standardfehler [ms]	8,56	5,06	15,61	6,06

Tab. 9: pNN50, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	NN	EN	NR	ER
Anzahl der Werte	27	75	27	65
Mittelwert [%]	21,63	20,25	15,57	18,21
Standardabweichung [%]	25,58	20,36	23,07	19,11
Standardfehler [%]	4,92	2,35	4,44	2,37

Tab. 10: Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,27	0,27	0,27	0,31	0,27	0,27	0,29	0,26	0,29	0,33	0,28	0,30
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,05	0,06	0,04	0,05	0,03	0,04	0,06	0,05	0,03	0,05	0,03	0,04
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01

Tab. 11: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [%]	17,09	12,30	14,87	15,80	14,71	14,29	18,91	23,21	18,11	17,22	17,84	19,21
Standardabweichung [%]	8,38	3,75	7,49	6,04	4,84	5,50	6,64	9,70	4,41	5,20	7,59	6,17
Standardfehler [%]	1,98	0,97	2,00	1,82	1,17	1,06	1,66	2,59	1,33	1,65	2,03	1,19

Tab. 12: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [%]	8,00	7,34	8,63	7,67	7,51	7,81	10,11	11,31	9,67	7,32	10,10	10,56
Standardabweichung [%]	3,66	2,75	3,68	4,90	2,68	3,06	4,84	5,95	2,90	2,82	6,00	4,29
Standardfehler [%]	0,86	0,71	0,98	1,48	0,65	0,59	1,21	1,59	0,87	0,89	1,60	0,82

Tab. 13: Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [bpm]	65,97	58,95	65,23	67,11	61,71	64,26	67,57	58,26	62,61	69,68	63,80	66,60
Standardabweichung [bpm]	6,63	7,63	7,59	5,46	7,52	12,34	8,73	7,75	6,08	3,84	8,84	10,88
Standardfehler [bpm]	1,56	1,97	2,03	1,65	1,82	2,38	2,18	2,07	1,83	1,22	2,36	2,09

Tab. 14: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [%]	4,23	3,61	3,67	4,57	4,21	4,38	3,83	4,51	3,34	3,50	3,69	4,08
Standardabweichung [%]	3,72	1,98	2,19	1,99	2,81	3,45	3,29	5,49	2,41	2,03	3,29	4,72
Standardfehler [%]	0,88	0,51	0,59	0,60	0,68	0,66	0,82	1,47	0,73	0,64	0,88	0,91

Tab. 15: VK, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [%]	6,64	5,25	5,76	6,55	6,44	6,74	6,88	8,15	6,61	7,28	6,84	8,63
Standardabweichung [%]	5,20	3,08	3,24	2,81	3,78	4,50	2,78	5,45	3,30	5,10	3,67	6,78
Standardfehler [%]	1,23	0,80	0,87	0,85	0,92	0,87	0,69	1,46	1,00	1,61	0,98	1,31

Tab. 16: RMSSD, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [ms]	69,31	44,60	64,73	53,77	55,90	63,30	61,53	53,21	46,72	52,02	50,72	61,54
Standardabweichung [ms]	62,07	30,35	50,65	17,35	36,65	44,48	53,43	48,98	57,54	50,37	40,32	81,09
Standardfehler [ms]	14,63	7,84	13,54	5,23	8,89	8,56	13,36	13,09	17,35	15,93	10,77	15,61

Tab. 17: pNN50, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.

	Non-REM-Schlaf						REM-Schlaf					
	LN	RN	FN	GN	AN	NN	LR	RR	FR	GR	AR	NR
Anzahl der Werte	18	15	14	11	17	27	16	14	11	10	14	27
Mittelwert [%]	17,55	21,44	14,05	28,37	21,94	21,63	20,37	19,62	13,98	14,69	20,14	15,57
Standardabweichung [%]	21,47	19,62	17,54	20,67	21,95	25,58	18,76	21,59	10,70	15,03	25,37	23,07
Standardfehler [%]	5,06	5,07	4,69	6,23	5,32	4,92	4,69	5,77	3,23	4,75	6,78	4,44

Tab. 18: Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,27	0,26	0,30	0,28	0,28	0,29	0,27	0,27	0,28	0,28	0,31	0,29	0,30	0,31	0,29	0,28
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,05	0,04	0,05	0,05	0,04	0,07	0,04	0,05	0,05	0,04	0,03	0,05	0,05	0,06	0,04	0,05
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01

Tab. 19: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [%]	15,18	12,69	12,45	14,82	13,89	14,69	14,10	13,89	20,37	18,79	14,57	19,36	19,38	18,25	20,67	18,78
Standardabweichung [%]	7,40	5,33	3,62	5,77	6,52	5,78	5,64	6,30	6,74	8,95	3,09	6,76	9,43	6,52	6,90	7,14
Standardfehler [%]	1,35	1,29	1,09	0,88	1,63	1,26	1,41	0,79	1,25	2,24	1,09	1,08	2,52	1,63	1,72	0,94

Tab. 20: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [%]	7,85	7,62	6,16	8,30	8,64	7,37	7,26	7,55	11,34	8,84	7,05	10,54	9,44	9,71	10,81	9,80
Standardabweichung [%]	3,43	2,45	2,67	3,58	4,49	3,16	2,63	3,12	6,13	3,17	2,35	5,28	3,25	3,10	4,68	4,99
Standardfehler [%]	0,63	0,59	0,81	0,546	1,12	0,69	0,66	0,39	1,14	0,79	0,83	0,845	0,87	0,78	1,17	0,655

Tab. 21: Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [bpm]	62,00	64,92	66,99	62,58	63,58	66,16	63,56	63,85	62,77	65,30	67,80	63,26	65,43	65,13	66,97	64,24
Standardabweichung [bpm]	8,37	10,79	8,67	8,54	6,88	8,00	9,29	9,08	9,13	7,95	10,51	9,07	8,14	6,92	8,10	9,05
Standardfehler [bpm]	1,53	2,62	2,61	1,30	1,72	1,75	2,32	1,13	1,70	1,99	3,72	1,45	2,18	1,73	2,03	1,19

Tab. 22: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [%]	4,62	3,23	4,58	3,76	4,03	3,55	4,36	4,27	3,64	2,38	2,62	4,17	2,47	2,69	4,03	3,32
Standardabweichung [%]	3,06	2,63	3,19	2,52	2,08	2,62	2,85	2,85	2,52	1,24	1,96	4,42	1,48	1,82	4,44	2,36
Standardfehler [%]	0,56	0,64	0,96	0,38	0,52	0,57	0,71	0,36	0,47	0,31	0,69	0,71	0,39	0,46	1,11	0,31

Tab. 23: VK, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [%]	6,57	5,21	6,57	5,64	6,23	5,68	6,77	6,27	8,08	4,82	4,56	7,67	6,70	6,10	8,54	6,71
Standardabweichung [%]	3,98	4,82	5,73	2,86	3,07	4,70	4,78	4,37	5,94	1,69	1,66	4,81	2,23	2,40	5,29	4,75
Standardfehler [%]	0,73	1,17	1,73	0,44	0,77	1,02	1,20	0,55	1,10	0,42	0,59	0,77	0,60	0,60	1,32	0,62

Tab. 24: RMSSD, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30,00	17,00	11,00	43,00	16,00	21,00	16,00	64,00	28,00	16,00	8,00	39,00	14,00	16,00	16,00	58
Mittelwert [ms]	58,87	53,30	68,32	49,91	65,08	57,88	65,41	60,37	57,67	30,79	28,43	58,25	35,47	42,45	63,72	47,63
Standardabweichung [ms]	39,04	60,32	72,12	29,98	49,00	60,49	44,43	50,92	56,59	15,22	13,16	53,91	17,91	32,48	86,33	48,38
Standardfehler [ms]	7,13	14,63	21,74	4,57	12,25	13,20	11,11	6,37	10,51	3,81	4,65	8,63	4,79	8,12	21,58	6,352

Tab. 25: pNN50, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.

	Non-REM-Schlaf								REM-Schlaf							
	IN	XN	TN	VN	ZN	CN	KN	MN	IR	XR	TR	VR	ZR	CR	KR	MR
Anzahl der Werte	30	17	11	43	16	21	16	64	28	16	8	39	14	16	16	58
Mittelwert [%]	26,28	10,50	20,90	19,69	20,65	14,09	24,10	21,84	16,96	9,31	12,80	19,19	12,31	12,38	15,32	15,64
Standardabweichung [%]	21,19	12,54	19,17	21,31	19,78	15,56	25,00	19,73	17,60	12,49	21,78	21,12	17,76	16,36	20,27	18,57
Standardfehler [%]	3,87	3,04	5,78	3,25	4,95	3,39	6,25	2,47	3,27	3,12	7,70	3,38	4,75	4,09	5,07	2,44

Tab. 26: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,28	0,26	0,29	0,29
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,05	0,03	0,03	0,04
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,02	0,01	0,01	0,01

Tab. 27: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [%]	14,46	15,85	18,83	21,92
Standardabweichung [%]	6,33	10,22	6,01	11,22
Standardfehler [%]	2,00	3,23	1,90	3,55

Tab. 28: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [%]	8,56	9,30	9,38	10,67
Standardabweichung [%]	3,74	10,77	2,38	3,91
Standardfehler [%]	1,18	3,41	0,75	1,24

Tab. 29: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [bpm]	61,33	58,46	62,08	61,63
Standardabweichung [bpm]	11,54	9,54	11,05	10,81
Standardfehler [bpm]	3,65	3,02	3,49	3,42

Tab. 30: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [%]	5,05	5,35	7,10	5,45
Standardabweichung [%]	4,49	3,99	7,49	4,53
Standardfehler [%]	1,42	1,26	2,37	1,43

Tab. 31: VK, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [%]	6,16	6,25	10,36	8,99
Standardabweichung [%]	3,68	3,79	6,33	4,80
Standardfehler [%]	1,16	1,20	2,00	1,52

Tab. 32: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [ms]	48,29	56,28	82,22	50,63
Standardabweichung [ms]	29,94	47,49	63,57	35,16
Standardfehler [ms]	9,47	15,02	20,10	11,12

Tab. 33: pNN50, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwert [%]	31,05	35,68	30,74	31,87
Standardabweichung [%]	30,60	29,37	29,05	30,78
Standardfehler [%]	9,68	9,29	9,19	9,73

Tab. 34: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,28	0,29	0,31	0,30
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,03	0,04	0,04	0,05
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,01	0,02	0,02	0,02

Tab. 35: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [%]	16,05	14,69	19,61	19,47
Standardabweichung [%]	10,82	6,65	4,71	7,95
Standardfehler [%]	4,42	2,72	1,92	3,25

Tab. 36: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [%]	5,49	7,98	10,24	8,17
Standardabweichung [%]	1,99	3,71	3,51	3,41
Standardfehler [%]	0,89	1,66	1,57	1,52

Tab. 37: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [bpm]	60,00	57,70	64,42	62,03
Standardabweichung [bpm]	9,97	10,69	14,18	12,73
Standardfehler [bpm]	4,07	4,36	5,79	5,20

Tab. 38: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [%]	4,25	3,70	4,14	2,80
Standardabweichung [%]	1,88	1,95	2,51	0,97
Standardfehler [%]	0,77	0,79	1,02	0,40

Tab. 39: VK, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [%]	5,16	5,33	7,12	6,34
Standardabweichung [%]	1,67	1,91	5,38	1,27
Standardfehler [%]	0,75	0,85	2,41	0,57

Tab. 40: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [ms]	39,47	41,88	38,29	40,91
Standardabweichung [ms]	16,68	23,91	31,21	22,58
Standardfehler [ms]	8,34	11,95	15,60	11,29

Tab. 41: pNN50, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	6	6	6	6
Mittelwert [%]	24,57	27,43	12,43	14,31
Standardabweichung [%]	24,26	22,63	7,73	9,56
Standardfehler [%]	9,90	9,24	3,16	3,90

Tab. 42: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,25	0,28	0,26	0,30
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,05	0,06	0,04	0,05
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,02	0,02	0,01	0,02

Tab. 43: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [%]	13,01	12,37	16,99	17,08
Standardabweichung [%]	5,62	4,47	4,45	3,52
Standardfehler [%]	2,30	1,82	1,82	1,44

Tab. 44: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [%]	9,20	10,30	9,29	10,82
Standardabweichung [%]	2,47	3,70	3,64	4,03
Standardfehler [%]	0,93	1,40	1,38	1,52

Tab. 45: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [bpm]	65,59	67,51	64,10	67,42
Standardabweichung [bpm]	15,66	14,77	11,16	10,57
Standardfehler [bpm]	5,92	5,58	4,22	3,99

Tab. 46: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [%]	2,57	3,93	2,57	2,98
Standardabweichung [%]	1,81	2,44	1,37	1,88
Standardfehler [%]	0,69	0,92	0,52	0,71

Tab. 47: VK, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [%]	3,46	5,81	5,35	6,40
Standardabweichung [%]	1,39	4,74	1,91	2,32
Standardfehler [%]	0,52	1,79	0,72	0,88

Tab. 48: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [ms]	31,35	62,84	29,88	49,83
Standardabweichung [ms]	19,09	62,21	12,57	25,06
Standardfehler [ms]	7,22	23,51	4,75	9,47

Tab. 49: pNN50, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	7	7	7	7
Mittelwert [%]	11,89	18,45	13,44	13,59
Standardabweichung [%]	16,18	17,31	15,47	18,63
Standardfehler [%]	6,12	6,54	5,85	7,04

Tab. 50: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [Atemzüge/s]	0,26	0,27	0,27	0,30
Standardabweichung [Atemzüge/s]	0,04	0,05	0,04	0,05
Standardfehler [Atemzüge/s]	0,01	0,01	0,01	0,01

Tab. 51: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [%]	13,78	13,92	20,71	19,23
Standardabweichung [%]	7,42	5,06	8,64	6,13
Standardfehler [%]	1,85	1,27	2,16	1,53

Tab. 52: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [%]	7,91	8,85	10,58	9,66
Standardabweichung [%]	2,78	3,53	5,21	3,50
Standardfehler [%]	0,69	0,88	1,30	0,87

Tab. 53: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [bpm]	63,31	63,14	64,75	65,56
Standardabweichung [bpm]	11,95	12,12	11,11	10,50
Standardfehler [bpm]	2,99	3,03	2,78	2,63

Tab. 54: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [%]	3,45	3,78	3,76	2,91
Standardabweichung [%]	1,80	1,97	2,56	1,35
Standardfehler [%]	0,45	0,49	0,64	0,34

Tab. 55: VK, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [%]	5,12	5,56	8,38	6,10
Standardabweichung [%]	3,12	3,40	7,54	1,92
Standardfehler [%]	0,78	0,85	1,89	0,48

Tab. 56: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [ms]	49,08	52,74	69,99	42,77
Standardabweichung [ms]	33,73	45,31	79,54	22,36
Standardfehler [ms]	8,43	11,33	19,89	5,59

Tab. 57: pNN50, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.

	Non-REM-Schlaf		REM-Schlaf	
	α N	β N	α R	β R
Anzahl der Werte	16	16	16	16
Mittelwert [%]	18,08	22,14	14,37	14,09
Standardabweichung [%]	18,58	18,16	12,16	13,38
Standardfehler [%]	4,64	4,54	3,04	3,35

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Non-REM-Schlaf, Schlafstadium II, Schlafspindeln sind zu erkennen, Aufnahme von etwa 17 Sekunden.....	17
Abb. 2: REM-Schlafphase, Augenbewegungen sind zu sehen, das EEG entspricht fast dem einer wachen Person, Aufnahme von etwa 17 Sekunden.	17
Abb. 3: Non-REM-Schlaf, Schlafstadium III. Aufnahme von etwa 17 Sekunden.	18
Abb. 4: Position der Elektroden in der EEG Aufzeichnung.	29
Abb. 5: Darstellung der Aufzeichnung der Atmung.....	30
Abb. 6: Darstellung der EKG-Aufzeichnung.....	30
Abb. 7: Ansicht der Aufzeichnung von Atmung, EKG und Sauerstoffsättigung mit dem EDFbrowser.....	31
Abb. 8: Darstellung von Atmung und Herzfrequenz in Matlab R2104b.....	31
Abb. 9: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.....	35
Abb. 10: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit Epilepsie und Patienten ohne Epilepsie. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	38
Abb. 11: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.....	42
Abb. 12: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit verschiedenen Anfallsursprüngen. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	46
Abb. 13: Darstellung der Atmungsparameter, Vergleich von Patienten mit verschiedener antikonvulsiver Medikation. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.....	51
Abb. 14: Darstellung der kardialen Parameter, Vergleich von Patienten mit verschiedener antikonvulsiver Medikation. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	54
Abb. 15: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.	58
Abb. 16: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	59

Abb. 17: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.	61
Abb. 18: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	62
Abb. 19: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin. A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.	64
Abb. 20: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin. A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.....	66
Abb. 21: Darstellung der Atmungsparameter, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate). A) Atemfrequenz B) Variabilität der Atemfrequenz C) Variabilität der Atemamplitude.	68
Abb. 22: Darstellung der kardialen Parameter, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern. (Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate). A) Herzfrequenz B) Variabilität der Herzfrequenz C) VK D) RMSSD E) pNN50.	70

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung: Grade der Signifikanz.....	32
Tab. 2: Atemfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.	83
Tab. 3: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.....	83
Tab. 4: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.....	83
Tab. 5: Herzfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie..	83
Tab. 6: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.....	83
Tab. 7: VK, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.	84
Tab. 8: RMSSD, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.	84
Tab. 9: pNN50, Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie.	84
Tab. 10: Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	84
Tab. 11: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	84
Tab. 12: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 13: Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 14: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 15: VK, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 16: RMSSD, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 17: pNN50, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit verschiedenen Anfallsursprüngen.	85
Tab. 18: Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	86
Tab. 19: Variabilität der Atemfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.....	86
Tab. 20: Variabilität der Atemamplitude, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.....	86

Tab. 21: Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	86
Tab. 22: Variabilität der Herzfrequenz, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	86
Tab. 23: VK, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	86
Tab. 24: RMSSD, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	87
Tab. 25: pNN50, Vergleich der Patienten mit Epilepsie mit unterschiedlicher antikonvulsiver Medikation.	87
Tab. 26: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	87
Tab. 27: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	87
Tab. 28: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	87
Tab. 29: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	88
Tab. 30: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	88
Tab. 31: VK, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	88
Tab. 32: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	88
Tab. 33: pNN50, Aus-/Abdosierung von Levetiracetam.	88
Tab. 34: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	89
Tab. 35: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	89
Tab. 36: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	89
Tab. 37: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	89
Tab. 38: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	89
Tab. 39: VK, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	90
Tab. 40: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	90
Tab. 41: pNN50, Aus-/Abdosierung von Lamotrigin.	90
Tab. 42: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	90
Tab. 43: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	90
Tab. 44: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	91
Tab. 45: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	91
Tab. 46: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	91
Tab. 47: VK, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	91

Tab. 48: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.....	91
Tab. 49: pNN50, Aus-/Abdosierung von Oxcarbazepin.	92
Tab. 50: Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	92
Tab. 51: Variabilität der Atemfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	92
Tab. 52: Variabilität der Atemamplitude, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	92
Tab. 53: Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	92
Tab. 54: Variabilität der Herzfrequenz, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	93
Tab. 55: VK, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.	93
Tab. 56: RMSSD, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.	93
Tab. 57: pNN50, Aus-/Abdosierung von Natriumkanalblockern.....	93

9. Literaturverzeichnis

Ahmadi ME, Hagler DJ, McDonald CR, Tecoma ES, Iragui VJ, Dale AM, Halgren E (2009) Side matters; Diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR. American journal of neuroradiology* 30:1740–1747. doi:10.3174/ajnr.A1650

Alvarez PA, Pahissa J (2010) QT alterations in psychopharmacology; Proven candidates and suspects. *Current drug safety* 5:97–104

Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E (2012) Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine; A nested, case-control study. *Epilepsia* 53:258–266. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03334.x

Bardai A, Blom MT, van Noord C, Verhamme KM, Sturkenboom MCJM, Tan HL (2015) Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart (British Cardiac Society)* 101:17–22. doi:10.1136/heartjnl-2014-305664

Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU (2015) Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 32:21–29. doi:10.1097/WNP.000000000000155

Bozorgi A, Chung S, Kaffashi F, Loparo KA, Sahoo S, Zhang GQ, Kaiboriboon K, Lhatoo SD (2013) Significant postictal hypotension; Expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. *Epilepsia* 54:e127-30. doi:10.1111/epi.12251

Bradley P, Lindsay B (2008) WITHDRAWN; Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics. *The Cochrane database of systematic reviews*:CD001910. doi:10.1002/14651858.CD001910.pub2

Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD (2006) The ictal bradycardia syndrome; Localization and lateralization. *Epilepsia* 47:737–744. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x

Burghaus L, Fink GR, Erdmann E, Müller-Ehmsen J (2011) Kardiale Auswirkungen epileptischer Anfälle. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 136:315–319. doi:10.1055/s-0031-1272530

Campos RR, Tolentino-Silva FRP, Mello LEAM (2003) Respiratory pattern in a rat model of epilepsy. *Epilepsia* 44:712–717

Cheng JY (2017) 0559 OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN PEOPLE WITH AND WITHOUT EPILEPSY. *Sleep* 40:A208-A208. doi:10.1093/sleepj/zsx050.558

Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA (2007) Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 69:1823–1827. doi:10.1212/01.wnl.0000279334.78298.d5

Chroni E, Sirrou V, Trachani E, Sakellaropoulos GC, Polychronopoulos P (2009) Interictal alterations of cardiovagal function in chronic epilepsy. *Epilepsy research* 83:117–123. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.10.006

Diener H-C, Ackermann H (Hrsg) (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart

Ekmekçi H, Kaptan H (2017) Vagus Nerve Stimulation. Open access Macedonian journal of medical sciences 5:391–394. doi:10.3889/oamjms.2017.056

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE official report; A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475–482. doi:10.1111/epi.12550

Ganten D, Borbély AA (Hrsg) (1982) Sleep; Clinical and experimental aspects. Springer, Berlin

Garcia-Elias A, Benito B (2018) Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *International journal of molecular sciences* 19. doi:10.3390/ijms19030692

Goit RK, Jha SK, Pant BN (2016) Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiological reports* 4. doi:10.14814/phy2.12826

Goldenholz DM, Kuhn A, Austermuehle A, Bachler M, Mayer C, Wassertheurer S, Inati SK, Theodore WH (2017) Long-term monitoring of cardiorespiratory patterns in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 58:77–84. doi:10.1111/epi.13606

Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE (2015) Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 56:291–296. doi:10.1111/epi.12888

Hampel KG, Jahanbekam A, Elger CE, Surges R (2016) Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia* 57:1709–1718. doi:10.1111/epi.13504

Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J (2010) Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations; A retrospective study. *Neurology* 75:699–704. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eee457

Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, French JA, Gil-Nagel A, Hesdorffer DC, Smithson WH, Spitz MC, Walczak TS, Sander JW, Ryvlin P (2017) Practice guideline summary; Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 88:1674–1680. doi:10.1212/WNL.0000000000003685

Hesdorffer DC, Tomson T (2013) Sudden unexpected death in epilepsy. Potential role of antiepileptic drugs. *CNS drugs* 27:113–119. doi:10.1007/s40263-012-0006-1

- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A (2011) Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 52:1150–1159. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA (2012) Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 53:249–252. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x.
- Jain SV, Glauser TA (2014) Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness; An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 55:26–37. doi:10.1111/epi.12478
- Jansen K, Lagae L (2010) Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 19:455–460. doi:10.1016/j.seizure.2010.07.008
- Jansen K, Varon C, van Huffel S, Lagae L (2013) Ictal and interictal respiratory changes in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. *Epilepsy research* 106:410–416. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.07.008
- Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, Bharath RD, Thennarasu K, Sinha S (2016) Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy research* 125:10–18. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.05.013
- Kennedy JD, Seyal M (2015) Respiratory pathophysiology with seizures and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 32:10–13. doi:10.1097/WNP.0000000000000142
- Kilinc O, Cincin A, Pehlivan A, Midi I, Kepez A, Agan K (2016) Assessment of Time and Frequency Domain Parameters of Heart Rate Variability and Interictal Cardiac Rhythm Abnormalities in Drug-naïve Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Journal of epilepsy research* 6:22–27. doi:10.14581/jer.16004
- Kohn W, Öztürk R (2011) Varianz, Standardabweichung und Variationskoeffizient. In: Kohn W, Öztürk R (Hrsg) *Statistik für Ökonomen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 59–63
- Koseoglu E, Kucuk S, Arman F, Ersoy AO (2009) Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy; Role of hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B* 16:617–621. doi:10.1016/j.yebeh.2009.09.021
- Kothare SV, Singh K (2014) Cardiorespiratory abnormalities during epileptic seizures. *Sleep medicine* 15:1433–1439. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.005
- Kwan P, Brodie MJ (2000) Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine* 342:314–319. doi:10.1056/NEJM200002033420503
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy; Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE

- Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069–1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- Latreille V, Abdennadher M, Dworetzky B, Ramel J, White DP, Katz ES, Zarowski M, Kothare S, Pavlova M (2017) 1159 SLEEP-RELATED RESPIRATORY ABNORMALITIES DURING SEIZURES. *Sleep* 40:A432-A433. doi:10.1093/sleepj/zsx050.1158
- Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C (2003) Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 44:348–354
- Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB (2014) Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy; The pathway to prevention. *Nature reviews. Neurology* 10:271–282. doi:10.1038/nrneuro.2014.64
- Mattle H, Mumenthaler M (2013) *Neurologie*. Thieme, Stuttgart, New York, NY
- Muhammad N, Sharif M, Amin J, Mehboob R, Gilani SA, Bibi N, Javed H, Ahmed N (2018) Neurochemical Alterations in Sudden Unexplained Perinatal Deaths-A Review. *Frontiers in pediatrics* 6:6. doi:10.3389/fped.2018.00006
- Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS, Yadav R, Choudhary N, Sagar R, Bhore R, Pandey RM, Deepak KK (2009) Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies. *Epilepsy research* 85:261–269. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.021
- Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR (1996) Apnoea and bradycardia during epileptic seizures; Relation to sudden death in epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 60:297–300
- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T (2012) Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 53:227–233. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
- Nei M, Mintzer S, Skidmore C, Sperling MR, Ho RT (2016) Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy research* 122:44–46. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.02.008
- Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW (2011) The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain : a journal of neurology* 134:388–395. doi:10.1093/brain/awq378
- Nevalainen O, Raitanen J, Ansakorpi H, Artama M, Isojärvi J, Auvinen A (2013) Long-term mortality risk by cause of death in newly diagnosed patients with epilepsy in Finland; A nationwide register-based study. *European journal of epidemiology* 28:981–990. doi:10.1007/s10654-013-9848-1
- Nizam A, Mylavarapu K, Thomas D, Briskin K, Wu B, Saluja D, Wong S (2011) Lacosamide-induced second-degree atrioventricular block in a patient with partial epilepsy. *Epilepsia* 52:e153-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03212.x
- Opherk C, Hirsch LJ (2002) Ictal heart rate differentiates epileptic from non-epileptic seizures. *Neurology* 58:636–638

- Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ (2002) Heart rate and EKG changes in 102 seizures; Analysis of influencing factors. *Epilepsy research* 52:117–127
- Romigi A, Albanese M, Placidi F, Izzi F, Mercuri NB, Marchi A, Liguori C, Campagna N, Duggento A, Canichella A, Ricciardo Rizzo G, Guerrisi M, Marciani MG, Toschi N (2016) Heart rate variability in untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy; Evidence for ictal sympathetic dysregulation. *Epilepsia* 57:418–426. doi:10.1111/epi.13309
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Hogenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C, Murthy JMK, Nitsche M, Patarraia E, Rabben T, Rheims S, Sadzot B, Schulze-Bonhage A, Seyal M, So EL, Spitz M, Szucs A, Tan M, Tao JX, Tomson T (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS); A retrospective study. *The Lancet. Neurology* 12:966–977. doi:10.1016/S1474-4422(13)70214-X
- Sarkis RA, Thome-Souza S, Poh M-Z, Llewellyn N, Klehm J, Madsen JR, Picard R, Pennell PB, Dworetzky BA, Loddenkemper T, Reinsberger C (2015) Autonomic changes following generalized tonic clonic seizures; An analysis of adult and pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy research* 115:113–118. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.06.005
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM (2017) ILAE classification of the epilepsies; Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512–521. doi:10.1111/epi.13709
- Schmidt RF (Hrsg) (2006) *Neuro- und Sinnesphysiologie; Mit 12 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]*. Springer, Heidelberg
- Schuele SU (2009) Effects of seizures on cardiac function. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 26:302–308. doi:10.1097/WNP.0b013e3181b7f13b
- Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, Burgess RC, Lüders HO (2008) Ictal asystole; A benign condition? *Epilepsia* 49:168–171. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01330.x
- Seely AJE, Macklem PT (2004) Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical care (London, England)* 8:R367-84. doi:10.1186/cc2948
- Sevcencu C, Struijk JJ (2010) Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 51:725–737. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x
- Shorvon S, Tomson T (2011) Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet (London, England)* 378:2028–2038. doi:10.1016/S0140-6736(11)60176-1
- Sivakumar SS, Namath AG, Tuxhorn IE, Lewis SJ, Galan RF (2016) Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy. *Journal of neurophysiology* 115:1988–1999. doi:10.1152/jn.01120.2015

Somboon T, Andrews ND, Bena JF, Wang L, Foldvary Schaefer N (2017) 1145 LONG-TERM SEIZURE CONTROL IN EPILEPTIC PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA USING POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY. *Sleep* 40:A427-A428. doi:10.1093/sleepj/zsx050.1144

Son WH, Hwang WS, Koo DL, Hwang KJ, Kim DY, Seo J-H, Na G-Y, Joo EY, Hong SB, Seo D-W (2016) The Difference in Heart Rate Change between Temporal and Frontal Lobe Seizures during Peri-ictal Period. *Journal of epilepsy research* 6:16–21. doi:10.14581/jer.16003

Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P (2017) Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 7:CD008497. doi:10.1002/14651858.CD008497.pub3

Stålberg E, Young RR (1981) *Clinical neurophysiology*. Butterworths, London

Starmer CF, Lastra AA, Nesterenko VV, Grant AO (1991) Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments. *Circulation* 84:1364–1377

Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW (2009) Sudden unexpected death in epilepsy; Risk factors and potential pathomechanisms. *Nature reviews. Neurology* 5:492–504. doi:10.1038/nrneurol.2009.118

Surges R, Elger CE (2014) Mortalität und plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP). *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 82:414-24; quiz 425-6. doi:10.1055/s-0034-1366669

Sztajzel J (2004) Heart rate variability; A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss medical weekly* 134:514–522

Szurhaj W, Troussière A-C, Logier R, Derambure P, Tyvaert L, Semah F, Ryvlin P, Jonckheere J de (2015) Ictal changes in parasympathetic tone; Prediction of postictal oxygen desaturation. *Neurology* 85:1233–1239. doi:10.1212/WNL.0000000000001994

Taggart P, Boyett MR, Logantha S, Lambiase PD (2011) Anger, emotion, and arrhythmias; From brain to heart. *Frontiers in physiology* 2:67. doi:10.3389/fphys.2011.00067

Télez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S (2007) Long-term outcomes in epilepsy surgery; Antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain : a journal of neurology* 130:334–345. doi:10.1093/brain/awl316

Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, Horváth R, Bóné B, Barsi P, Kovács N, Simor T, Siegler Z, Környei L, Fogarasi A, Janszky J (2017) Ictal asystole; A systematic review. *Epilepsia* 58:356–362. doi:10.1111/epi.13644

Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, Bester N, Hammer A, Irizarry M, Ishihara L, Krishen A, Spaulding T, Wamil A, Leadbetter R (2013) Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia* 54:135–140. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03689.x

van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD (2016) Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87:69–74. doi:10.1136/jnnp-2015-310559

Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A (2012) Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 35:363–370. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03276.x

10. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Fr. Professor Dr. Yvonne Weber durchgeführt. Die Klassifizierung der Epilepsien und der Anfälle erfolgte durch Fr. Professor Dr. Yvonne Weber.

Die vorliegende Arbeit wurde von zusätzlich Dr. Henner Koch supervidiert.

Die Konzeption der Studie und das Skript für Matlab stammen von Dr. Henner Koch. Der Ethikantrag wurde von Dr. Henner Koch und Prof. Yvonne Weber gestellt.

Die klinischen Daten und die Abbildungen 1-3 wurden von Dr. Stephan Lauxmann zusammengetragen und zur Verfügung gestellt.

Das Schneiden der Datensätze erfolgte durch Dr. Stephan Lauxmann, Dr. Henner Koch und Prof. Dr. Yvonne Weber.

Die Verarbeitung der Daten mit Matlab R2014b, EDFbrowser und GraphPad Prism 7 und die statistische Auswertung erfolgte durch meine Person.

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

Tübingen, den 16.10.2018