

Aus der
Klinik für Pädiatrie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Ludwig Gortner

**SCHLAFINDUKTION MIT MELATONIN ZUR DURCHFÜHRUNG
VON SCHLAFENTZUGS-EEG BEI KINDERN**

**EFFEKTIVITÄT UND BEEINFLUSSUNG DES
ELECTROENZEPHALOGRAMM DURCH MELATONIN**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von Julia Sander

geboren am 14.03.1986 in Merzig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Fassung.....	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung.....	4
2.1 Hintergrund.....	4
2.1.1 Möglichkeiten zur Ableitung von Schlaf-EEG.....	4
2.1.2 Melatonin	5
2.2 Fragestellung.....	11
2.3 Ziel.....	11
3 Material und Methoden	12
3.1 Studienkohorte	12
3.1.1 Einschlusskriterien	12
3.1.2 Ausschlusskriterien	13
3.1.3 Ablauf.....	13
3.1.4 Melatonin – Dosierung	14
3.1.5 Durchführung der Elektroencephalographie (EEG).....	14
3.2 Statistik.....	21
3.2.1 Statistische Auswertung.....	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Patientencharakteristika	22
4.2 Ableitungsparameter.....	24
4.2.1 Zeitpunkt der Ableitung	24
4.2.2 Schlafentzug	25
4.2.3 Melatonin	26
4.2.4 Schlafstadien und Misserfolge	26

4.2.5	Qualität der Ableitung und Artefaktbeurteilung	28
4.3	EEG - Pathologien	30
5	Diskussion	33
6	Publikationen	41
7	Danksagung	42
8	Lebenslauf	43
9	Anhang	44
9.1	Datenblatt	44
9.2	Einverständniserklärung	45
9.3	Patientencharakteristika Misserfolge	46
10	Literaturverzeichnis	48

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Das Elektroencephalogramm stellt ein essenzielles diagnostisches Instrumentarium bei Kindern mit Epilepsie dar. Durch die Ableitung eines Schlafentzugs-EEG kann die diagnostische Aussagekraft bei diesem Patientenkollektiv erhöht werden.

Fragestellung: Das primäre Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Einfluss von Melatonin auf die Qualität sowie die charakteristischen Pathologika eines Schlafentzugs-EEG bei Kindern mit Epilepsien sowie bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen nicht-epileptischen Ursprungs zu untersuchen. Des Weiteren untersuchten wir, ob sich die Rate an erfolgreich abgeleiteten Schlafentzugs-EEGs durch die Gabe von Melatonin erhöht.

Patienten und Methode: Kinder mit Epilepsie sowie Kinder mit neurologischen Erkrankungen nicht-epileptischer Ätiologie, bei denen die Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs erforderlich war, wurden prospektiv in diese Studie eingeschlossen. Die Ableitung der Schlafentzugs-EEGs erfolgte sequenziell (Schlafentzug ohne und mit zusätzlicher Gabe von Melatonin, wobei die Reihenfolge arbiträr erfolgte).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen (27 Kinder mit Epilepsie, 23 nicht-epileptische Kinder; Alter: 9.8 ± 4.8 Jahre; Geschlecht: 28 Jungen; 22 Mädchen). Die Qualität und die pathologischen Besonderheiten der EEG-Aufzeichnungen sowie die Schlaftiefe wurden nicht durch die zusätzliche Einnahme von Melatonin beeinflusst. Insgesamt konnten 92 der 100 Untersuchungen erfolgreich durchgeführt werden, ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Melatonin: 44/50, nicht-Melatonin-Gruppe: 48/50; $p=0.289$).

Schlussfolgerung: Wir schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Melatonin keinen Einfluss auf die Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs hat und dessen Qualität nicht beeinflusst. Die zusätzliche Gabe von Melatonin verspricht keinen zusätzlichen Nutzen bei diesem Patientenkollektiv.

1.2 Summary

Background and Study purpose: The electroencephalogram (EEG) is an essential diagnostic tool in children with epilepsy. The recording of a sleep EEG can increase the yield of EEG recordings in certain epileptic syndromes. The primary aim of this study was to assess the influence of melatonin on EEG recording (quality, EEG characteristics) and to assess its efficacy to induce sleep.

Patients and methods: Children with epilepsy or non-epileptic neurological patients requiring sleep-deprivation EEG studies were enrolled into this prospective study at a tertiary University Hospital. Sequential recording of sleep-deprivation EEGs both with and without prior administration of melatonin was performed.

Results: A total of 50 patients (27 with epilepsy, 23 non-epileptic neurological patients) were included in this study (age: 9.8 ± 4.8 years; gender: 28 male). The quality and EEG characteristics (abnormal findings, depth of sleep) were not affected by the use of melatonin. In total, 92/100 EEGs were successfully performed without significant differences between the two groups (6 failures with melatonin, 2 failures without melatonin; $p=0.289$).

Conclusions: We conclude that melatonin does not alter the quality of sleep EEG studies in children with epilepsy or suspected epilepsy. Melatonin does not increase the rate of successfully performed EEG studies in sleep-deprived children.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Die Durchführung eines EEG gehört zu einem der wesentlichen diagnostischen Verfahren, um das Vorliegen einer Epilepsie im Kindesalter festzustellen [Smith 2005].

Um ein brauchbares EEG ableiten zu können ist in der Regel die Kooperation und Mitarbeit der kleinen Patienten notwendig. Gerade bei Kindern, vor allem bei solchen mit Entwicklungsverzögerung oder auch anderen neurologischen Auffälligkeiten, ist diese Kooperation und Mitarbeit allerdings meist nicht gewährleistet und die Ableitung des EEG wird nicht toleriert.

Daher eignet sich besonders das Schlaf-EEG in der pädiatrischen Praxis im frühen Kindesalter gut, um neurophysiologische Auffälligkeiten zu detektieren.

Das Auftreten von Artefakten bei den Ableitungen wird so reduziert und besonders bei kleinen Kindern lässt sich durch die Ableitung eines Schlaf-EEG auch zusätzlich eine Aussage über die Reife der elektrischen Gehirnaktivität treffen.

Vor allem bei bestimmten Epilepsiesyndromen [Fountain NB et al 1998] und teilweise ebenfalls nach Schlafentzug [DeRoos ST et al 2009] ist zudem der Informationsgewinn bei der Ableitung eines EEG im Schlaf größer, auch wenn die Number-needed-to-test bei Schlafentzugs-EEGs um ein zusätzliches Kind mit epileptiformen Entladungen zu entdecken, bei ca. 11 liegt [DeRoos et al 2009].

Da sich allerdings die Durchführung eines Schlaf-EEG bei pädiatrischen Patienten mitunter als sehr schwierig gestalten kann, hat sich in der Pädiatrie zunehmend der Einsatz von schlafinduzierenden Medikamenten durchgesetzt, die einen ruhigen und sicheren Schlaf bei Kindern gewährleisten und somit auch die Qualität der Ableitungen verbessern [Wassmer E et al 1999].

2.1.1 Möglichkeiten zur Ableitung von Schlaf-EEG

In der Regel wird Schlaf bei Kindern entweder durch partiellen Schlafentzug oder

durch die Gabe von schlafinduzierenden Medikamenten, Sedativa, herbeigeführt.

Beim Schlafentzug werden die Kinder je nach Alter einige Stunden bevor sie erwachen würden von den Eltern geweckt (partieller Schlafentzug).

Der Schlafentzug stellt somit sowohl für die Kinder als auch die daran beteiligten Familienmitglieder eine große Belastung dar [Wassmer E et al 1999].

Medikamente die zum Herbeiführen des Schlafes verwendet werden, sind beispielsweise Barbiturate, Chlorpromazin oder auch Chloralhydrat [Ashrafi MR et al 2010].

Problematisch bei der Verwendung dieser Medikamente ist, dass sie Auswirkungen auf die Makrostruktur des Schlafes und somit auf die Interpretation des EEG haben, sodass sich die Anwendung dieser Medikamente negativ auswirken kann [Rowan AJ et al 1982].

Als sehr zuverlässiges Medikament zur Schlafinduktion hat sich Melatonin gezeigt. Die schlaffördernde Wirkung des körpereigenen Hormons ließ sich bereits in mehreren Studien bei Erwachsenen [Rajaratnam et al 2004] und Kindern, sowie auch tierexperimentell [De Leersnyder et al 2011], [Eisermann M et al 2010], [Fisher SP et al 2008], [Sánchez-Barceló EJ et al 2011], [Schmidt CM et al 2007], [Wassmer E et al 2001], [Wassmer E et al 2001] nachweisen.

2.1.2 Melatonin

Synthese von Melatonin

Melatonin ist ein Indolhormon, welches chemisch betrachtet ein Serotonin-Derivat ist und aus dem Tryptophan-Stoffwechsel als N-Acetyl-5-Methoxytryptophan hervorgeht. Die Synthese von Melatonin ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Melatonin-Synthese ist abhängig von einer intakten Funktion der β -adrenergen Rezeptoren [Romijn HJ 1978]. Norepinephrin aktiviert die zur Herstellung des

Melatonin benötigte N-Acetyltransferase, wohingegen β -Blocker die Melatonin-Sekretion vermindern [Rosenthal NE et al 1988].

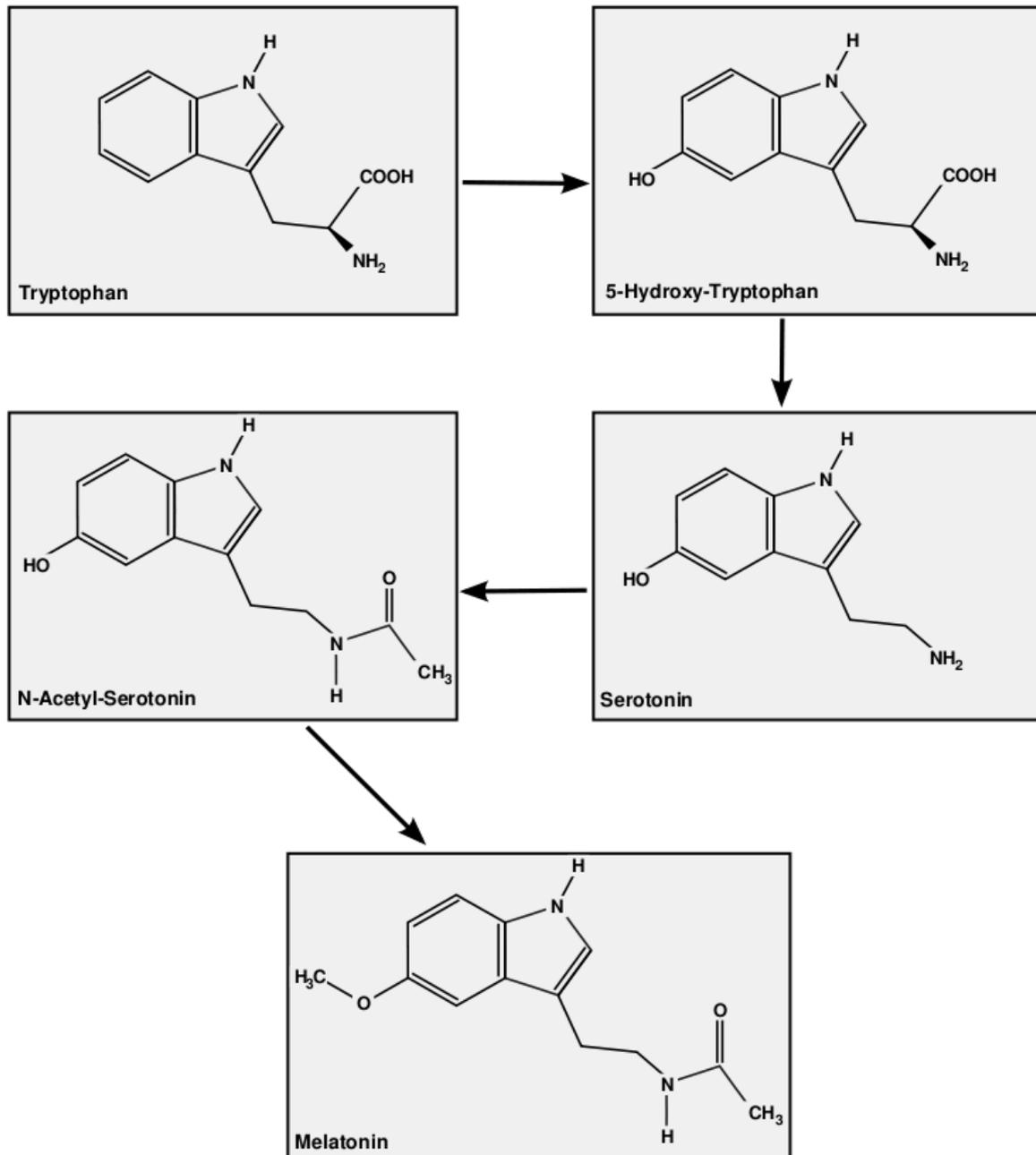


Abbildung 1: Die Synthese von Melatonin

Insgesamt sind die für die Herstellung des Hormons benötigten Enzyme und somit die gesamte Melatonin-Synthese abhängig von Licht und Dunkelheit. Die Melatoninsekretion folgt einem zirkadianen Rhythmus und wird abhängig vom

Tageslicht durch den *Nucleus suprachiasmaticus* gesteuert.

Die Synthese von Melatonin erfolgt überwiegend in der Glandula Pinealis, der Zirbeldrüse. Allerdings sind auch andere Bereiche unseres Körpers in der Lage, Melatonin zu synthetisieren, beispielsweise entero-endokrine Zellen der Mukosa des Gastrointestinaltrakts [Konturek et al 2007].

Melatonin ist aufgrund seiner vielfältigen Wirkmöglichkeiten bereits seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher Studien, die alle das Ziel gemeinsam haben, die möglichen Einsatzgebiete und Wirkungen dieses Hormons zu ergründen (siehe unten).

Wirkung von Melatonin auf das Immunsystem

Die Wechselwirkungen, welche Melatonin mit dem Immunsystem haben soll, wurden in einigen Studien untersucht. Sowohl eine Stimulation als auch eine Depression des Immunsystems konnten nachgewiesen werden. So fanden *Maestroni et al.* in einer Studie heraus, dass eine Pinealektomie und die damit einhergehende Verminderung des Melatoninspiegels eine Immunsuppression verursachen können, welche durch Gabe von Melatonin aufgehoben werden kann [Maestroni GJM 1993]. Einen direkten suppressiven Effekt von Melatonin auf die Aktivität von Natürlichen Killerzellen konnten *Lewinski et al.* hingegen in einem Versuch *in vitro* feststellen [Lewinski et al. 1989]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Effekte, welche Melatonin auf das Immunsystem hat, komplex sind und von vielen Faktoren wie z.B. der verabreichten Melatoninindosis, dem Immunstatus, der Jahreszeit, der eigenen zirkadianen Rhythmik des Immunsystems, der Funktion der Zirbeldrüse sowie dem Vorhandensein von Stressfaktoren abhängt [Skwarlo-Sonta K. 2002].

Wirkung von Melatonin auf oxidativen Stress

Einige weitere interessante Studien befassen sich mit Melatonin und seinen Auswirkungen auf den oxidativen Stress im Körper. In einer Studie von *José et al.* konnte festgestellt werden, dass durch intravenöse Gabe von Eisen und Erythropoetin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur Behandlung der

renalen Anämie die Werte für MDH, GSH und CAT (MDH=Malondialdehyd, GSH= red blood cell glutathione, CAT=Catalase), welche oxidativen Stress signalisieren, stark erhöht waren. Wurde hingegen eine Stunde vor Verabreichung des Eisens und Erythropoetins Melatonin gegeben, sanken diese Parameter im Blut deutlich ab [José et al. 1998]. Ebenfalls ein antioxidativer Effekt des Melatonin konnte bei einer Studie, welche sich mit Sepsis beim Neugeborenen beschäftigte, festgestellt werden. Nach Gabe von Melatonin zeigten sich bei einer Versuchsgruppe von 10 septischen Neugeborenen wesentlich niedrigere Werte von peroxidativen Produkten wie MDA und 4-HDA (Malondialdehyde und 4-Hydroxyalkale) welche der Bestimmung des oxidativen Stresses dienen. Zusätzlich zeigte sich in der Gruppe der Kinder, welche Melatonin verabreicht bekamen, ein besseres klinisches Outcome [Gitto et al. 2001].

Wirkung von Melatonin bei Krebserkrankungen

Ebenfalls häufig diskutiert wird der Einsatz von Melatonin in der Krebstherapie. *Lissoni et al.* beschrieben beispielsweise den Einsatz von Chemotherapie mit der zusätzlichen Gabe von Melatonin bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Hierbei zeigte sich, dass die Effektivität der Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe von Melatonin in Hinsicht auf Überlebenszeit und Lebensqualität einen deutlichen Vorteil im Gegensatz zur Vergleichsgruppe erbrachte [Lissoni et al. 2003].

Auch in der Brustkrebsforschung wurde bereits die Wirkung des Melatonin untersucht, welches hier den Effekt des Tumor-Promotors Prolactin zu vermindern schien [Lemus et al. 1995].

Zudem wird angenommen, dass durch die ständige Zunahme der Belichtung der Menschen die Inzidenz der Krebsfälle in der modernen Population zunimmt [Kerenyi NA et al. 1990]. Durch die lang anhaltende Beleuchtungsperiode wird die Sekretion von Melatonin in der Nacht gesenkt, was als negativer Einfluss verstanden wird, da Melatonin die Inzidenz von chemisch induzierten Tumoren in Tieren senkt [Regelson W et al. 1987].

Toxizität von Melatonin

Die akute Toxizität von Melatonin ist sehr gering. In Tierstudien konnte eine LD50 nicht ermittelt werden. Studien mit menschlichen Probanden ergaben nach täglichen Melatoninindosen von bis zu 6,6 Gramm über einen Zeitraum von 30-45 Tagen mit Ausnahme von Schläfrigkeit keine weiteren Auffälligkeiten [Nordlund JJ et al. 1977], [Papvasiliou PS et al. 1972]. Lediglich geringe Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Hautausschlag, Übelkeit und Alpträume können auftreten.

Pro- und antikonvulsive Eigenschaften von Melatonin

Für diese Studie von großem Interesse sind schließlich die pro- sowie antikonvulsiven Eigenschaften, die Melatonin zugeschrieben werden.

In Tierversuchen mit Ratten, bei welchen durch intrazerebrale Injektion von Penicillin Krampfanfälle ausgelöst wurden, konnte erstmals eine mögliche neuroprotektive Wirkung von Melatonin nachgewiesen werden. Bei zusätzlicher Verabreichung von Melatonin in unterschiedlichen Dosierungen konnte in einer Studie von *Yildirim et al.* 2006 gezeigt werden, dass Melatonin dazu in der Lage war, die Latenz bis zum Auftreten epileptischer Aktivität zu erhöhen und die Frequenz der Spike-and-wave – Aktivität zu vermindern, so dass sich eine Unterdrückung bzw. Verminderung der Penicillin-induzierten epileptischen Aktivität durch Melatonin feststellen ließ [Yildirim et al 2006].

Auch bei der Provokation von Anfällen durch Injektion von Pentylentetrazol bei Meerschweinchen zeigte sich unter einer zusätzlichen Medikation mit Melatonin bei *Solmaz et al.* 2009 eine verminderte Mortalitätsrate, eine Erhöhung der Latenzzeit bis zum Auftreten der Anfälle sowie eine verminderte Schwere der Anfälle [Solmaz et al 2009].

Ähnliche Ergebnisse lieferten Untersuchungen von *Mevissen et al.* und *Janjoppi et al.* [Mevissen et al 1998], [Janjoppi et al 2006].

In einem weiteren Tierversuch zeigte sich bei histologischen Untersuchungen der Gehirne neugeborener Ratten, bei deren Mütter während der Schwangerschaft Anfälle provoziert worden waren, eine verbesserte Reifung der neuronalen Zellen der Neugeborenen bei zusätzlicher Therapie der Muttertiere mit Melatonin

[Uyanikgil et al 2005].

Doch auch mit Kindern gibt es bereits einige Untersuchungen, die sich mit einem möglichen Einfluss von Melatonin auf Epilepsie beschäftigen.

Es gibt bereits mehrere Untersuchungen, bei denen bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie, welche sich allein durch den Einsatz antikonvulsiver Medikamente nicht beherrschen ließ, ein Therapieversuch mit Melatonin als Komedikation gestartet wurde.

Bei einem 29 Monate alten Kleinkind, welches zu seiner Medikation mit Phenobarbital zusätzlich Melatonin erhielt, wurde in einem Fallbericht von *Molina-Carballo et al.* eine Verbesserung der Anfallsaktivität beschrieben. Eine Reduktion der Komedikation führte zu einem verstärkten Wiederauftreten der Anfälle [Molina-Carballo et al 1998].

Zum gleichen Ergebnis kamen *Saracz et al.* in ihrer Studie mit zwei pädiatrischen Patienten, bei denen sich unter Melatonin als Komedikation ebenfalls die Zahl der klinischen Anfälle verringerte [Saracz et al 2004].

Bei einer anderen Untersuchung von *Jones et al.* hingegen kam man zu dem Ergebnis, dass Melatonin, welches bei elf pädiatrischen Patienten mit schwerer Epilepsie zur Behandlung der Schlafstörungen verabreicht wurde, keinen Einfluss auf die Anfallsfrequenz hat [Jones et al 2005].

In einer Studie mit sechs Kindern, die unter multiplen neurologischen Defiziten litten und aufgrund von Schlafstörungen eine abendliche Melatoninindosis von 5 mg erhielten, zeigte sich sogar bei vier der Patienten eine erhöhte oder neu aufgetretene Anfallsaktivität [Shledon 1998].

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass sich keine sicheren Aussagen zu den pro- oder antikonvulsiven Wirkungen von Melatonin machen lassen und in diesem Bereich noch weitere Untersuchungen mit möglichst großen Fallzahlen nötig sein werden.

2.2 Fragestellung

Einige Studien und Untersuchungen haben sich bereits mit der Wirksamkeit von Melatonin zur Schlafinduktion beschäftigt. Allerdings gibt es bisher nur wenige Daten dazu, ob Melatonin einen Einfluss auf die Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen hat. Dies führt uns zu folgender Fragestellung:

Hauptfragestellung:

Treten im Zusammenhang mit der Gabe von Melatonin bei der Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs bei pädiatrischen Patienten mit neurologischen Erkrankungen, sowie Nicht-Epilepsie-Patienten im Vergleich zur Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs ohne zusätzliche Gabe von Melatonin EEG-Veränderungen auf?

Nebenfragestellung:

Ist Melatonin effizient zur Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs in der Pädiatrie bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen sowie Nicht-Epilepsie-Patienten?

2.3 Ziel

Das vorherrschende Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob Melatonin die Qualität und das Auftreten von epilepsietypischen Potenzialen bei Kindern verändert oder beeinträchtigt.

Dies wurde an Kindern mit Epilepsie oder anderen neurologischen Erkrankungen untersucht.

3 Material und Methoden

Es handelt sich hierbei um eine prospektive Cross-Over Studie, welche nach den Richtlinien der *Deklaration von Helsinki* und nach Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes durchgeführt wurde, Kenn-Nummer 161/07.

3.1 Studienkohorte

In die Studie eingeschlossen wurden 50 Kinder welche die Merkmale einer Epilepsie oder andere neurologische Auffälligkeiten aufwiesen, die die Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs notwendig machten und nicht den Ausschlusskriterien unterlagen. Die Kinder wurden im Rahmen der Diagnostik klinisch und laborchemisch untersucht (Blutbild, Serumelektrolyte, Nierenretentionswerte, Leberenzyme, Blutzucker).

Die bei der Eingangsuntersuchung festgestellten Befunde dienten als Kriterium für den Ein- und Ausschluss der Patienten in die Studie.

Die Diagnose Epilepsie galt als gesichert, wenn die Patienten die hierfür notwendige Klinik boten (2 oder mehr unprovokierte Krampfanfälle) und dies auch in der EEG-Ableitung (Auftreten von epilepsietypischen Potentialen; siehe Seite 17) bestätigt werden konnte.

Die biometrischen Daten sowie Diagnose, Nebendiagnosen und aktuelle medikamentöse Therapie der Patienten wurden schriftlich festgehalten. Eltern bzw. Sorgeberechtigte der Kinder, die zur Aufnahme in die Studie geeignet schienen, wurden über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie ausführlich informiert und gaben anschließend ihr schriftliches Einverständnis.

3.1.1 Einschlusskriterien

Kinder mit Epilepsien:

Kinder im Alter von 0 – 18 Jahren, bei denen eine gesicherte Epilepsie vorlag und

die Ableitung eines Schlafentzugs-EEGs erforderlich war.

Kinder mit anderen neurologischen Auffälligkeiten (z.B. Entwicklungsverzögerung, Synkope, Schwindel etc.):

Kinder im Alter von 0 – 18 Jahren, bei denen aufgrund klinischer Symptomatik die Durchführung eines Schlafentzugs-EEGs zur weiteren Diagnostik der Beschwerden notwendig war.

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Fehlendes Einverständnis der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und Jugendlichen
- Kontraindikationen gegen Melatonin, wie die zeitgleiche Gabe bzw. Überdosierung von Medikamenten, die eine Depression des zentralen Nervensystems verursachen
- Überempfindlichkeiten gegen Melatonin
- Bestehende Schwangerschaft

3.1.3 Ablauf

Wenn die Patienten zur Ableitung eines aufgrund ihrer Erkrankung notwendigen Schlafentzugs-EEGs stationär oder ambulant behandelt wurden, wurden die Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Patienten selbst über die Studie aufgeklärt.

Bei Einverständnis der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und Kinder zur Teilnahme an der Studie wurde im Anschluss an die Ableitung des ersten Schlafentzugs-EEGs ein zweiter Kontrolltermin zur Durchführung einer weiteren Ableitung nach Schlafentzug vereinbart. Bei einem der beiden Termine erfolgte die Ableitung nach zusätzlicher Gabe von Melatonin zur Schlafinduktion, bei dem anderen Termin wurde auf ergänzende Maßnahmen zur Schlafinduktion verzichtet. Der Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Schlafentzugs-EEG sollte maximal 6 Monate betragen um eventuell auftretende physiologische Veränderungen des EEG in diesem Zeitraum, sowie Änderungen z.B. in der antikonvulsiven Therapie

auszuschließen. Die Reihenfolge der Ableitungen mit und ohne zusätzliche Melatoningabe erfolgte arbiträr. Die EEG-Ableitungen wurden zumeist morgens oder zur Mittagszeit durchgeführt. Die Eltern der Kinder wurden gebeten, diese am Tag der jeweiligen Ableitung früher zu wecken. So wurde bei Kindern im Alter von 0-10 Jahren ein Schlafentzug von 5-6 Stunden vereinbart, während Kinder in einem Alter von 10 bis 18 Jahren 6-8 Stunden vor der Ableitung geweckt werden sollten. Auf dem für jeden Patienten und jede Ableitung separat angelegten Datenblatt wurde dann schriftlich die tatsächliche Zeit dokumentiert, zu der die Kinder an diesem Tag aufgestanden waren. Auch die Dosierung der ggf. verabreichten Melatoninmedikation sowie der Ableitungsbeginn, der vom Untersucher beobachtete Schlafbeginn und die subjektiv von der ableitenden Person empfundene Qualität der Ableitung wurden hier festgehalten. Zusätzlich erfolgte hier die Erfassung der aktuellen Medikation des Patienten. [siehe Anhang Patienten – Datenblatt]

3.1.4 Melatonin – Dosierung

Bei Kindern im Alter von 0 – 7 Jahren: Gabe von 5 mg Melatonin (in Form einer Rezepturaznei; hergestellt durch die Apotheke des Universitätsklinikum des Saarlandes) oral zu Beginn der Ableitung.

Bei Kindern im Alter > 7 Jahren: Gabe von 10 mg Melatonin oral zu Beginn der Ableitung

3.1.5 Durchführung der Elektroencephalographie (EEG)

Die Ableitung erfolgte in einem separaten Untersuchungszimmer der neuropädiatrischen Ambulanz. Das Anlegen der EEG-Elektroden erfolgte nach standardisiertem Vorgehen gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie [Besser et al 2006]. Nachdem sich der Patient auf die Untersuchungsfläche gelegt hatte, wurde der Raum abgedunkelt und es erfolgte die Ableitung des Schlaf-EEG. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit der Haut erfolgte vor Anlage der Elektroden die Säuberung des jeweiligen Hautareals sowie die

Anfeuchtung der Elektroden. Die Ableitung entstand mit Hilfe der Software der Firma Natus Neurologie A Med®, bzw. NIHON KOHDEN® unter Microsoft Windows XP Professional®. Die Anlage der 20 Elektroden wurde nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem durchgeführt (nach Jasper 1980, siehe unten). Eine Prüfung der Impedanzen, welche für eine korrekte Ableitung weniger als 5 kOhm betragen sollte, wurde im weiteren Verlauf durchgeführt. Bei erhöhten Impedanzwerten erfolgte eine eventuelle Korrektur der Elektrodenposition sowie die Anfeuchtung der Elektrode mit elektrolythaltiger Paste, welche die Leitfähigkeit verbesserte. Nach Ableitung einer etwa 5 bis 10 minütigen Probephase wurde anschließend die digitale EEG-Aufzeichnung gestartet. Hierbei wurden sowohl bipolare als auch Referenzableitungen verwendet. Zusätzlich erfolgte die simultane digitale Videoaufzeichnung zur Erfassung eventuell auftretender motorischer oder sonstiger Entäußerungen, welche anschließend eine Korrelation zu pathologischen EEG-Mustern erlaubten. Bei Bewegungen oder sonstigen Auffälligkeiten, die während der Aufzeichnung hin und wieder auftraten, wurden diese zeitgleich in der EEG-Aufzeichnung vermerkt. Die Zeitdauer der Ableitung betrug circa 20 bis 30 Minuten.



3.1.5.1 Grundsätzliches zur Elektroencephalographie (EEG)

Das EEG dient der Darstellung und Aufzeichnung der elektrischen Hirnaktivität. Durch die Platzierung der Elektroden auf der Schädeloberfläche können spontan auftretende Potenzialdifferenzen zwischen Neuronenverbänden sichtbar gemacht werden.

Als elektrophysiologische Grundlage des EEG gelten die Ionenströme des Intra- und Extrazellulärtraumes welche durch synaptische Aktivierungen der kortikalen Neuronen zustande kommen. Der extrazelluläre Strom produziert am Widerstand des Extrazellulärtraums einen Spannungsabfall, ein Feldpotenzial. Die Summe der Feldpotenziale kann mittels der Elektroden an der Kopfhaut registriert werden und stellt das EEG dar. [Lehrbuch der Physiologie]

Die an der Schädeloberfläche ableitbaren EEG-Signale in Form von Potenzialdifferenzen müssen wegen ihrer niedrigen Amplitude (in der Regel zwischen 20 und 100 μV) mit Hilfe von Differenzverstärkern verstärkt werden [Graf et al 2012].

Die Anlage der 20 Elektroden erfolgte nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem (nach Jasper 1980). Dabei werden die Elektroden auf der Kopfoberfläche entlang gedachter Linien zwischen jeweils zwei markanten Bezugspunkten wie dem Nasion, dem Inion sowie präaurikulären Punkten platziert. Damit der Abstand der einzelnen Elektroden zueinander von der individuellen Kopfgröße unabhängig bleibt, beträgt der Abstand zwischen zwei benachbarten Elektroden auf der gedachten Verbindungslinie zwischen den beiden Punkten jeweils 10 % oder 20 % der Gesamtstrecke. Eine gleichmäßige Elektrodenverteilung – unabhängig von Schädelumfang und -größe – wird damit gewährleistet. Die Elektroden werden entsprechend den Hirnanteilen, deren Aktivität sie ableiten sollen benannt und tragen somit die Bezeichnungen Fp (=frontopolar), F (=frontal), T (=temporal), C (=zentral), P (=parietal) sowie O (=okzipital). Zusätzlich erfolgt die Vergabe von Ziffern für die einzelnen Elektroden, wobei ungerade Ziffern die linke Hemisphäre kennzeichnen und gerade Ziffern die rechte Hemisphäre. In der Mitte wird der Zusatz z (=zero) verwendet. [Checkliste Neurologie]

Die aufgezeichneten Wellen unterscheidet man aufgrund von Frequenz, Amplitude, Form, Verteilung und Häufigkeit. Bei einem normalen, physiologischen EEG des wachen Erwachsenen mit geschlossenen Augen treten überwiegend Alphawellen auf, bei Kindern hingegen setzt der Alpha-Rhythmus erst nach dem 3. Lebensjahr ein.

Alphawellen haben eine Frequenz von 8-13 Hz und treten bei geschlossenen Augen im inaktiven Wachzustand vor allem in der hinteren Hirn- bzw. Okzipitalregion auf. Blockiert werden kann der Alparhythmus durch das Öffnen der Augen (Berger-Effekt).

Betawellen sind meist fronto-zentral betont mit einer Frequenz von 14-40 Hz (in der Regel 15 – 45 Hz). Beim Erwachsenen ersetzen sie bei geöffneten Augen den Alpha-Grundrhythmus.

Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5-3,5 Hz treten ab Schlafstadium 3 auf. Im Schlafstadium 3 machen sie ca. 20 – 50% der Ableitung aus, im Schlafstadium 4 mehr als 50% der Ableitung [Graf et al 2012].

Allgemeinveränderungen, Herdbefunde sowie epilepsietypische Potentiale sind die wichtigsten Pathologien, welche in einem EEG auftreten können.

Während Allgemeinveränderungen diffuse Veränderungen über allen Hirnregionen im Sinne einer pathologischen Verlangsamung des Grundrhythmus beschreiben, stellt ein Herdbefund eine umschriebene kortikale Funktionsstörung, also eine umschriebene Verlangsamung der Grundaktivität dar. [Neurologie compact]

Als epilepsietypische Potentiale (ETP) werden besondere Formen von Wellen bezeichnet, welche iktale Veränderungen beschreiben.

Charakteristische epilepsietypische Potentiale sind z.B.

- Sharp waves (steiler aufsteigender und flacher abfallender Anteil, Dauer 70-200 ms, häufig in Verbindung mit langsamer Nachschwankung)
- Spikes (meist negatives Spitzenpotential mit einer Dauer von 20 – 700 ms)
- Spike-and-wave Komplexe (Kombination von Spitze mit langsamer Welle)
- Periodische lateralisierte epileptische Entladungen

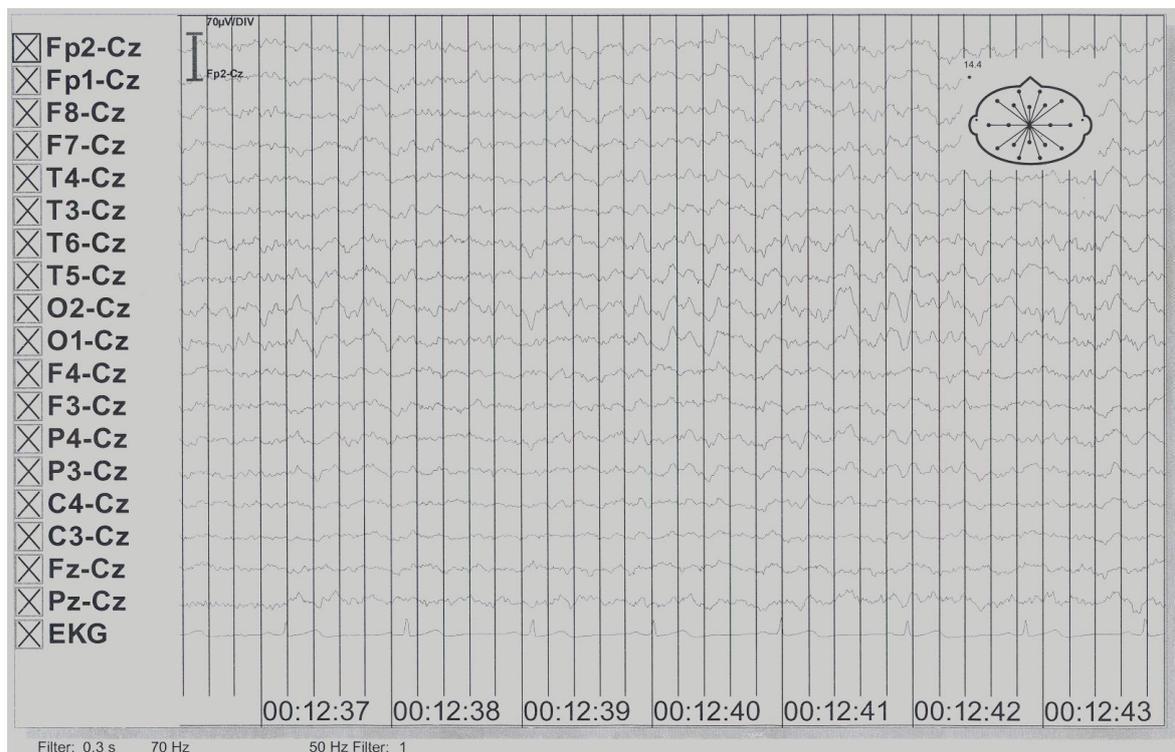
Bei der Ableitung eines EEG während eines epileptischen Anfalls kann man generalisiert oder fokal auftretende epilepsietypische Potentiale beobachten, die

im Intervall zwischen den Krampfanfällen nicht oder nur durch Provokationsmethoden (Hyperventilation, Photostimulation oder Schlafentzug) sichtbar sein können. [Neurologie compact]

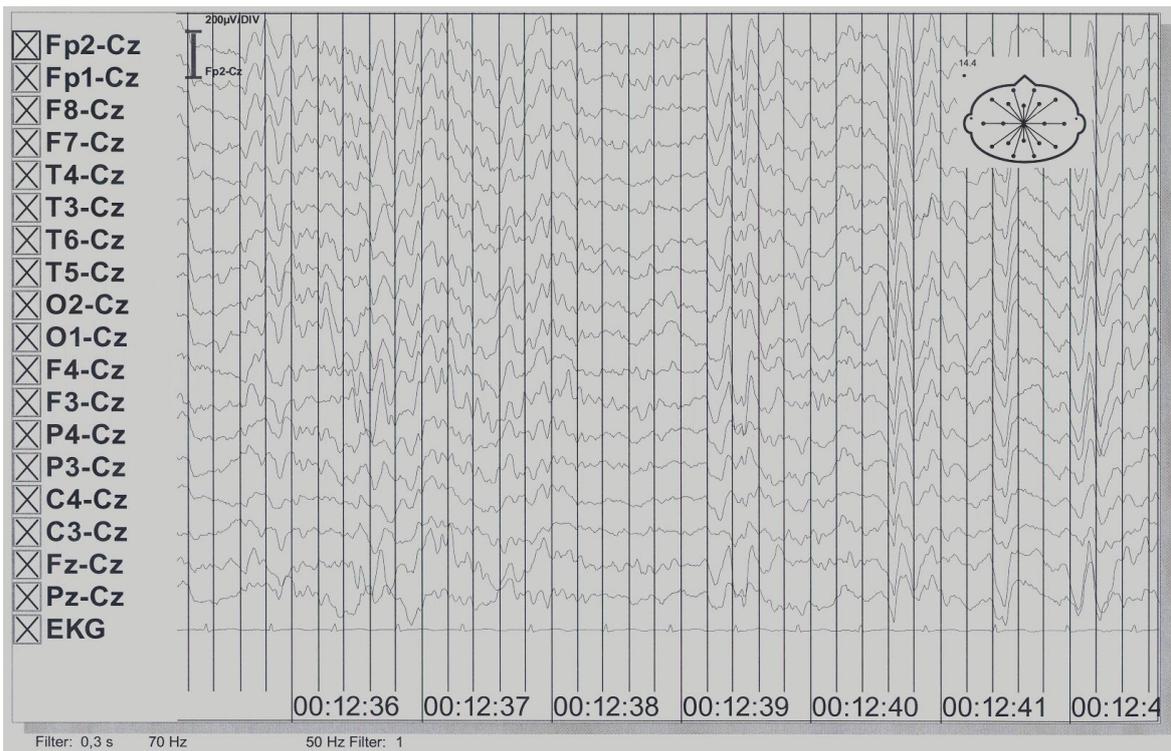
3.1.5.2 Schlafstadien

	CHARAKTERISTIKA
Stadium 1	Vertex-Zacken (scharf konfigurierte negative Wellen)
Stadium 2	Schlafspindeln (spindelförmig, sinusoidal, 12 – 14 Hz, frontozentral, bilateral synchron), K-Komplexe
Stadium 3	Delta Aktivität 20-50 %
Stadium 4	Delta Aktivität > 50 %

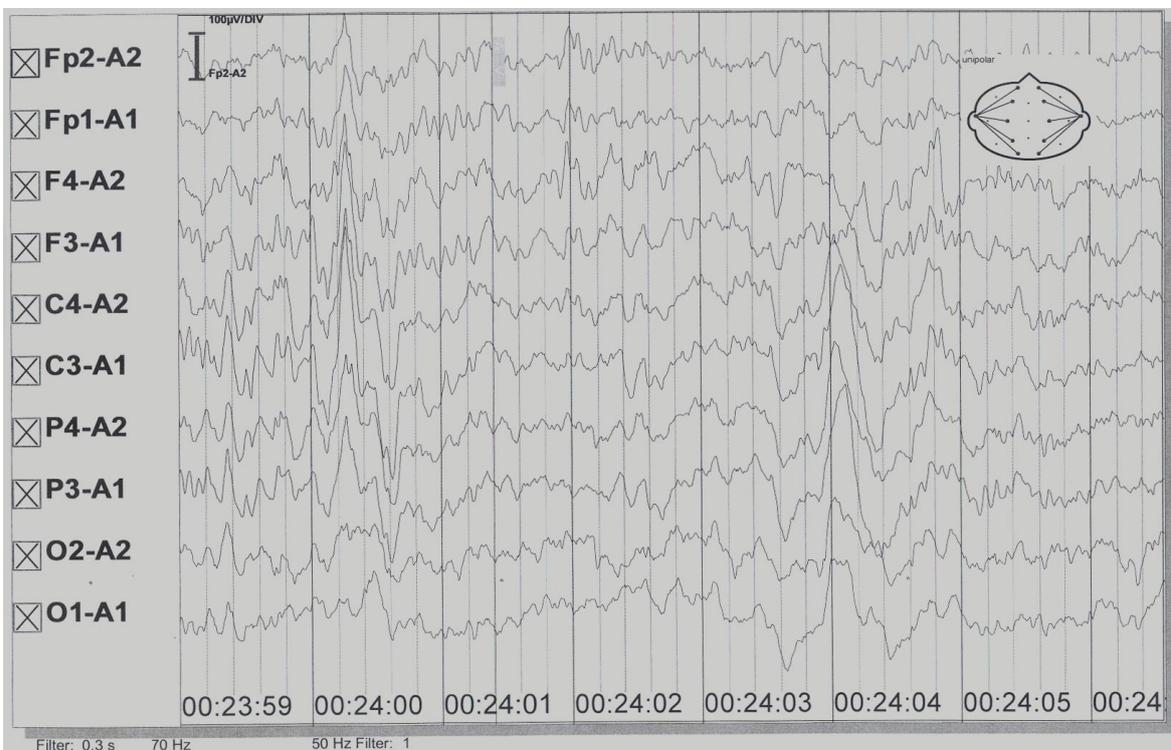
[Graf W et al 2012]



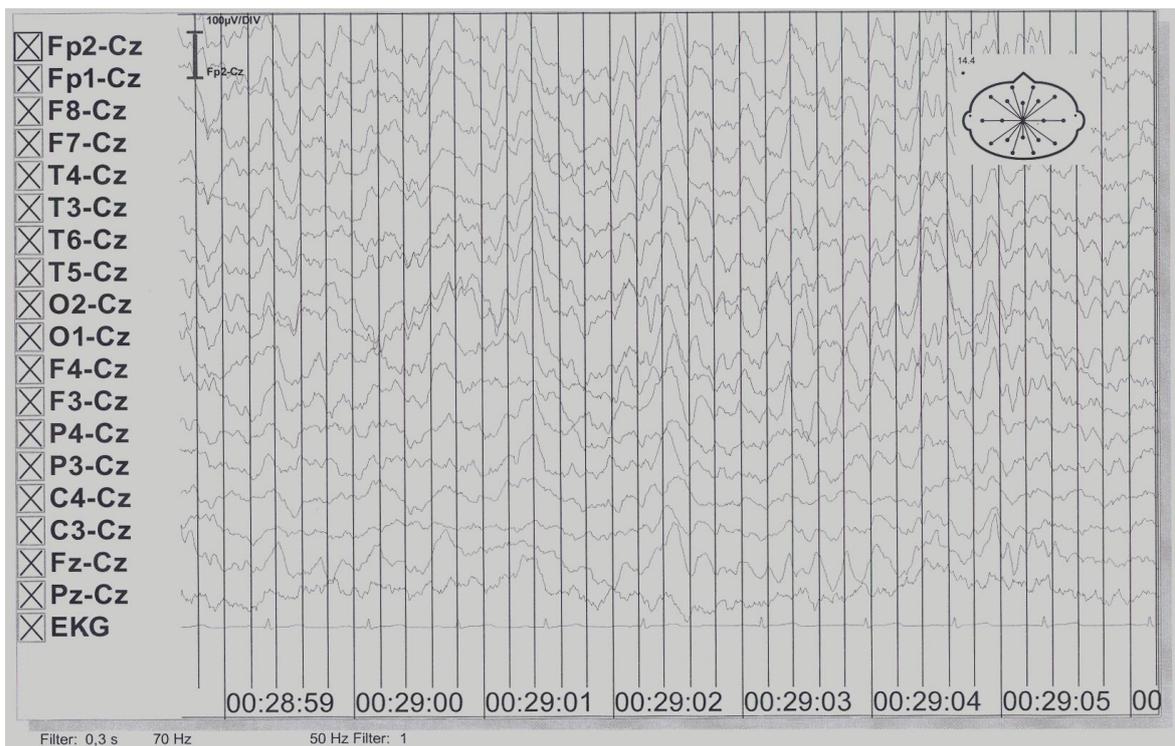
Schlafstadium 1



Schlafstadium 2 (Vertex-Zacken und Schlafspindeln)



K.Komplexe



Schlafstadium 3

3.1.5.3 Auswertung der Elektroencephalographie

Die Auswertung der abgeleiteten EEGs erfolgte verblindet durch zwei erfahrene Neuropädiater.

Kriterien zur Auswertung der EEG-Aufzeichnungen:

- Bewertung der Schlaftiefe nach *Rechtschaffen & Kales*
- Häufigkeit des Auftretens von Muskel- und Bewegungsartefakten
- Bestimmung des Zeitpunkts des Einschlafens (das Auftreten von mehr als zwei aufeinanderfolgenden Vertexzacken in der Ableitung wurde hier als Zeitpunkt des Schlafbeginns gewertet)
- Auftreten von epilepsietypischen Potenzialen, Allgemeinveränderungen oder Herdbefunden
- Auftreten von Krampfanfällen

3.2 Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte in dem Zeitraum von Februar 2009 bis August 2011 anhand der von uns angelegten Patienten-Datenblätter [Siehe Anhang].

3.2.1 Statistische Auswertung

Nach Beratung durch PD Dr. Gräber vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik wurde die für die Studie notwendige Fallzahl auf 50 Probanden festgelegt. Die erhobenen Daten wurden mittels SPSS 19.0 für Windows © erfasst und ausgewertet.

Für quantitative Variablen wurden der Median und die Spannweite angegeben, für qualitative Variablen die absolute und relative Häufigkeit der einzelnen Ausprägungen.

Der Gruppenvergleich für quantitative Variablen erfolgte mit dem t-Test falls Normalverteilung vorlag, andernfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test. Der Gruppenvergleich für qualitative Variablen wurde mit dem McNemar-Test durchgeführt, da es sich um verbundene Stichproben handelte. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ als signifikant festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen September 2009 und August 2011. In diesem Zeitraum wurden 50 Kinder in die Studie eingeschlossen und es wurden insgesamt 100 Schlafentzugs - EEGs aufgezeichnet.

In die Gruppe der Patienten mit Epilepsie konnten 27 Kinder eingeschlossen werden, in der Kontrollgruppe befanden sich 23 Patienten.

Insgesamt waren 28 Studienteilnehmer männlich, von denen sich 15 in der Epilepsie- und 13 in der Kontrollgruppe befanden und 22 der eingeschlossenen Patienten waren weiblich, 12 hiervon in der Epilepsie- und 10 in der Kontrollgruppe.

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Gruppe mit Epilepsie betrug 10 Jahre (3-18 Jahre, Standardabweichung 4,4), in der Kontrollgruppe 9 Jahre (0-16 Jahre, Standardabweichung 4,9), siehe Tabelle Patientencharakteristika.

Tabelle Patientencharakteristika (* Die Einteilung der Epilepsien erfolgte gemäß den Leitlinien der ILAE)

	EPILEPSIE (N=27)	KONTROLLE (N=23)
Geschlecht (m/w)	15/12	13/10
Durchschnittliches Alter	10 Jahre (3-18 Jahre)	9 Jahre (0-16 Jahre)
Ätiologie der Grunderkrankung	Idiopathisch (14)* Symptomatisch (5)* Kryptogen (8)*	Entwicklungsverzögerung (7) Verhaltensauffälligkeiten (4) Kopfschmerzen (3) Sonstiges (9)
Medikamente	Keine Therapie (6) Einfachtherapie (19) Zweifachtherapie (1) Dreifachtherapie (1)	

Medikamente: Sultiam, Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproat

Die Einteilung der Epilepsien erfolgte gemäß den Leitlinien der ILAE. Hierbei werden sowohl die generalisierten, als auch die lokalisationsbezogenen, fokalen, Epilepsien in die drei Gruppen der idiopathischen, symptomatischen sowie kryptogenen Epilepsie-Syndrome eingeteilt. Bei den symptomatischen Syndromen geht man davon aus, dass die Erkrankung als Folge einer von außen auf das Gehirn einwirkenden Ursache wie beispielsweise einer Entzündung, einem Trauma oder einer Fehlbildung entstanden ist. Bei den idiopathischen Epilepsien geht man häufig von einem erblich bedingten, primär erhöhten Anfallsrisiko aus. Bei den kryptogenen Syndromen bleibt die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung letztlich ungeklärt [Wolf, 2008]. Die meisten Patienten (14 Patienten) litten unter einer idiopathischen Epilepsie, wobei am häufigsten bei 7 der Patienten dieser Gruppe eine Rolando-Epilepsie vorlag. Weiterhin lagen symptomatische Erkrankungen bei 5 der Patienten der Epilepsie zugrunde und bei 8 Patienten war die Ursache des Anfallsleidens kryptogen.

Sechs der Patienten in der Epilepsiegruppe erhielten zum Zeitpunkt der Ableitungen keine antikonvulsive Medikation, neunzehn der Patienten erhielten eine Monotherapie mit einem Antiepileptikum und jeweils ein Kind erhielt eine Zweifach- (Levetiracetam, Sultiam) bzw. Dreifachtherapie (Levetiracetam, Sultiam, Valproat). Am häufigsten (11 Patienten) erfolgte bei den Patienten die Einnahme von Sultiam zur Behandlung der Epilepsie, gefolgt von Levetiracetam (6 Patienten). Weitere verordnete Medikamente, welche von den Kindern eingenommen wurden, waren Lamotrigin (3 Patienten), Valproat (2 Patienten), Oxcarbazepin (1 Patient) und *Olanzapin* (1 Patient).

In der Kontrollgruppe befanden sich Patienten mit Entwicklungsverzögerung (7 Patienten), Verhaltensauffälligkeiten (4 Patienten), Kopfschmerzen (3 Patienten) oder sonstigen neurologischen Auffälligkeiten wie beispielsweise Synkopen, Parästhesien oder Hydrocephalus (9 Patienten).

4.2 Ableitungsparameter

4.2.1 Zeitpunkt der Ableitung

Insgesamt wurden 19 der EEGs, welche ohne zusätzliche Gabe von Melatonin abgeleitet wurden, morgens durchgeführt. Die restlichen durchgeführten Ableitungen verteilten sich gleichmäßig auf den Vormittag, Mittag sowie Nachmittag. Auch bei den Ableitungen, die unter der zusätzlichen Gabe von Melatonin durchgeführt worden waren, fanden die meisten Ableitungen (25 von 50) am Morgen statt. Die einzelnen Zeitpunkte der Ableitungen sind in der Tabelle Ableitungszeitpunkt dargestellt.

Tabelle Ableitungszeitpunkt

		ABLEITUNG OHNE MELATONIN	ABLEITUNG MIT MELATONIN	GESAMT
Epilepsie	Morgens	11 / 27	15 / 27	26 / 54
	Vormittags	4 / 27	3 / 27	7 / 54
	Mittags	8 / 27	6 / 27	14 / 54
	Nachmittags	4 / 27	3 / 27	7 / 54
Kontrolle	Morgens	8 / 23	10 / 23	18 / 46
	Vormittags	7 / 23	0 / 23	7 / 46
	Mittags	2 / 23	9 / 23	11 / 46
	Nachmittags	6 / 23	4 / 23	10 / 46

Morgens: Ableitung zwischen 7.30 Uhr und 9.00 Uhr

Vormittags: Ableitung zwischen 9.00 Uhr und 11.00 Uhr

Mittags: Ableitung zwischen 12.00 Uhr und 14.00 Uhr

Nachmittags: Ableitung zwischen 14.00 Uhr und 16.30 Uhr

	ABLEITUNG OHNE MELATONIN	ABLEITUNG MIT MELATONIN
Morgens	19 / 50	25 / 50
Vormittags	11 / 50	3 / 50
Mittags	10 / 50	15 / 50
Nachmittags	10 / 50	7 / 50

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Ableitung des ersten und zweiten EEGs betrug für die Patienten der Epilepsiegruppe 27 Tage (1-127 Tage, Standardabweichung 33,5, Standardfehler des Mittelwerts 6,5) und 16 Tage für die Kontrollgruppe (1-163 Tage, Standardabweichung 35,9, Standardfehler des Mittelwerts 7,5), ($p=0,024$).

Bei 21 der Patienten wurde das erste EEG nach Schlafentzug unter zusätzlicher Gabe von Melatonin durchgeführt; das zweite, darauffolgende EEG ohne zusätzliche Sedierung mit Melatonin nach Schlafentzug. Bei den verbleibenden 29 Kindern erfolgte die Ableitung in der umgekehrten Reihenfolge.

4.2.2 Schlafentzug

Die mediane Zeit des Schlafentzugs betrug in der Epilepsiegruppe 340 Minuten bei Durchführung der Ableitung mit Melatonin (120-1525 Minuten, Mittelwert 401,5 Minuten, Standardabweichung 255,6, Standardfehler des Mittelwerts 49,2) und 330 Minuten bei Durchführung der Ableitung nach ausschließlichem Schlafentzug (90-690 Minuten, Mittelwert 398,4 Minuten, Standardabweichung 153,2, Standardfehler des Mittelwerts 29,5).

In der Kontrollgruppe betrug die mediane Zeit des Schlafentzugs 360 Minuten bei Ableitung mit Melatonin (80-1440 Minuten, Mittelwert 419,6 Minuten, Standardabweichung 271,3, Standardfehler des Mittelwerts 56,6) und 330 Minuten bei Ableitung ohne Melatonin (120-790 Minuten, Mittelwert 348,7 Minuten, Standardabweichung 161,7, Standardfehler des Mittelwerts 33,7).

Tabelle Wachzeit

		WACHZEIT BEI ABLEITUNG MIT MELATONIN	WACHZEIT BEI ABLEITUNG OHNE MELATONIN
Epilepsie	Mittelwert	401,5 Minuten (120-1525 Minuten) ± 255,6	398,4 Minuten (90-690 Minuten) ±153,2
	Standardfehler	49,2	29,5
	Median	340 Minuten	330 Minuten
Kontrolle	Mittelwert	419,6 Minuten (80-1440 Minuten) ± 271,3	348,7 Minuten (120-790 Minuten) ± 161,7
	Standardfehler	56,6	33,7
	Median	360 Minuten	330 Minuten

4.2.3 Melatonin

36 der 50 Patienten wurde eine Melatoninindosis von 10 mg verabreicht, 14 Kinder erhielten eine Dosis von 5 mg.

Nach Verabreichung von Melatonin kam es bei keinem der Patienten zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen.

Vor allem die Handhabung des Medikaments erwies sich als einfach und wurde von den Kindern ohne z.B. Verweigerung der Einnahme oder ähnliches gut toleriert.

4.2.4 Schlafstadien und Misserfolge

Zur Beurteilung der Wirkung des Melatonins und zur Detektion eventuell auftretender elektroencephalographischer Veränderungen erfolgte die Beurteilung der Schlaftiefe nach *Rechtschaffen & Kales* bei allen Ableitungen.

Insgesamt betrachtet kam es am häufigsten zum Auftreten von Schlafstadium 2 (53 von 92 EEGs).

Zur genauen Verteilung der Schlafstadien unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen siehe Tabelle Schlafstadien.

Tabelle Schlafstadien

	MIT MELATONIN	OHNE MELATONIN
Stadium 1	0 / 50	0 / 50
Stadium 2	24 / 50	29 / 50
Stadium 3	13 / 50	11 / 50
Stadium 4	7 / 50	8 / 50

Bei insgesamt 8 Ableitungen konnte kein Schlaf erzielt werden. Dies war bei 6 Ableitungen nach zusätzlicher Melatoningabe der Fall und bei 2 Ableitungen nach ausschließlichem Schlafentzug ($p=0,289$).

Von allen Patienten konnte bei mindestens einer der Ableitungen ein Schlafentzugs-EEG erfasst werden, d.h. jeder Patient schlief bei mindestens einer der Ableitungen mit oder ohne Melatonin. Insgesamt konnte also folglich bei 8 Patienten kein Schlafentzugs-EEG abgeleitet werden. Zwischen den einzelnen Misserfolgen ließen sich keine Gemeinsamkeiten erkennen. [Anhang Patientencharakteristika Misserfolge]

Bei der Ableitung mit Melatonin schliefen 5 Kinder der Epilepsiegruppe und ein Kind der Kontrollgruppe nicht. Jeweils bei einem Kind in jeder der beiden Gruppen konnte bei der Ableitung ohne Melatonin kein Schlaf erzielt werden.

Tabelle Misserfolge

	ABLEITUNG MIT MELATONIN	ABLEITUNG OHNE MELATONIN
Epilepsie	5 / 27	1 / 27
Kontrolle	1 / 23	1 / 23

Die Zeit von Beginn der Ableitung bis zum Auftreten erster Vertex-Zacken im EEG wurde als Einschlafzeit definiert.

Die durchschnittliche Einschlafzeit betrug in der Epilepsiegruppe mit Melatonin 6,4 Minuten (1-15 Minuten, Standardabweichung 3,5, Standardfehler des Mittelwerts 0,8, Median 5,5) und 6,5 Minuten ohne Melatonin (1-15 Minuten, Standardabweichung 3,8, Standardfehler des Mittelwerts 0,7, Median 6,5).

Vergleichbare Werte ergaben sich in der Kontrollgruppe mit 5,7 Minuten Einschlafzeit unter Ableitung mit Melatonin (1-16 Minuten, Standardabweichung 4,1, Standardfehler des Mittelwerts 0,9, Median 5) und 4,9 Minuten ohne Melatonin (1-10 Minuten, Standardabweichung 3,1, Standardfehler des Mittelwerts 0,7, Median 5).

4.2.5 Qualität der Ableitung und Artefaktbeurteilung

Die mediane Qualität aller abgeleiteten EEGs beider Gruppen wurde im Schulnotensystem mit 2 bewertet, siehe Tabelle Qualität.

Tabelle Qualität

		QUALITÄT BEI ABLEITUNG MIT MELATONIN	QUALITÄT BEI ABLEITUNG OHNE MELATONIN
Epilepsie	Mittelwert	2,6 (2-6), $\pm 0,9$	2,2 (2-4), $\pm 0,5$
	Standardfehler	0,2	0,1
	Median	2	2
Kontrolle	Mittelwert	2,3 (1-4), $\pm 0,6$	2,2 (2-3), $\pm 0,4$
	Standardfehler	0,1	0,1
	Median	2	2

Zur Beurteilung des Artefaktreichtums der EEG Ableitungen in Hinblick auf Muskel- und Bewegungsartefakte wurden verschiedene Beurteilungsstandards in den Befunden festgelegt:

Keine Angabe zu Muskel- und Bewegungsartefakten (1)

Vereinzelt Bewegungs- und Muskelartefakte (2)

Immer wieder Bewegungs- und Muskelartefakte (3)

Muskel- und Bewegungsartefakte (4)

Artefaktreich (5)

Tabelle Artefakte

	ABLEITUNG MIT MELATONIN	ABLEITUNG OHNE MELATONIN
Keine Angabe zu Muskel- und Bewegungsartefakten	24 / 50	34 / 50
Vereinzelt Bewegungs- und Muskelartefakte	6 / 50	10 / 50
Immer wieder Bewegungs- und Muskelartefakte	11 / 50	1 / 50
Muskel- und Bewegungsartefakte	7 / 50	4 / 50
Artefaktreich	2 / 50	1 / 50

Es ließen sich bei den Ableitungen mit Melatonin bei 26 der EEGs Bemerkungen der Kategorien (2)-(5) zur Beschreibung des Artefaktreichtums finden, während bei 24 EEGs in den Befunden keine Angaben zu Bewegungs- oder Muskelartefakten gemacht worden waren ($p=0,064$).

Bei den Ableitungen ohne Melatonin enthielten 34 der EEG-Befunde keine Angaben zu Artefakten, während nur 16 EEG-Befunde dieser Kategorie mit einer der Bezeichnungen (2)-(5) beschrieben worden waren.

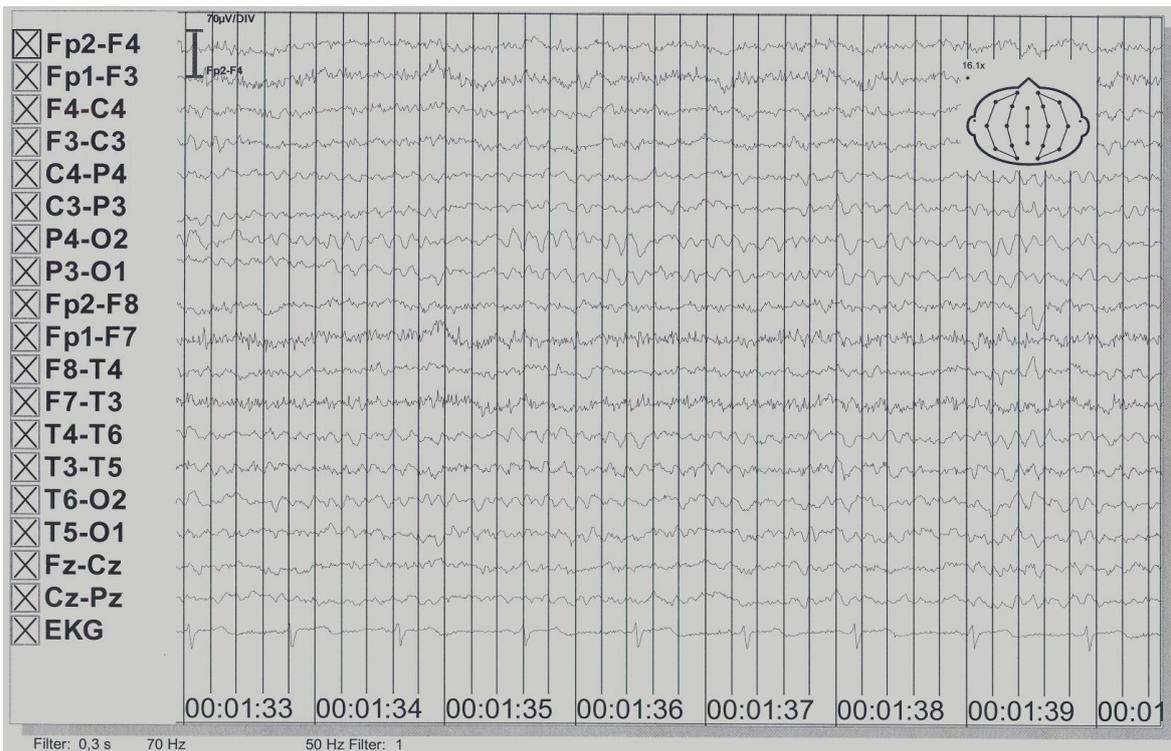
Im Vergleich der Epilepsie- und Kontrollgruppe fand sich kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von Artefakten.

4.3 EEG - Pathologien

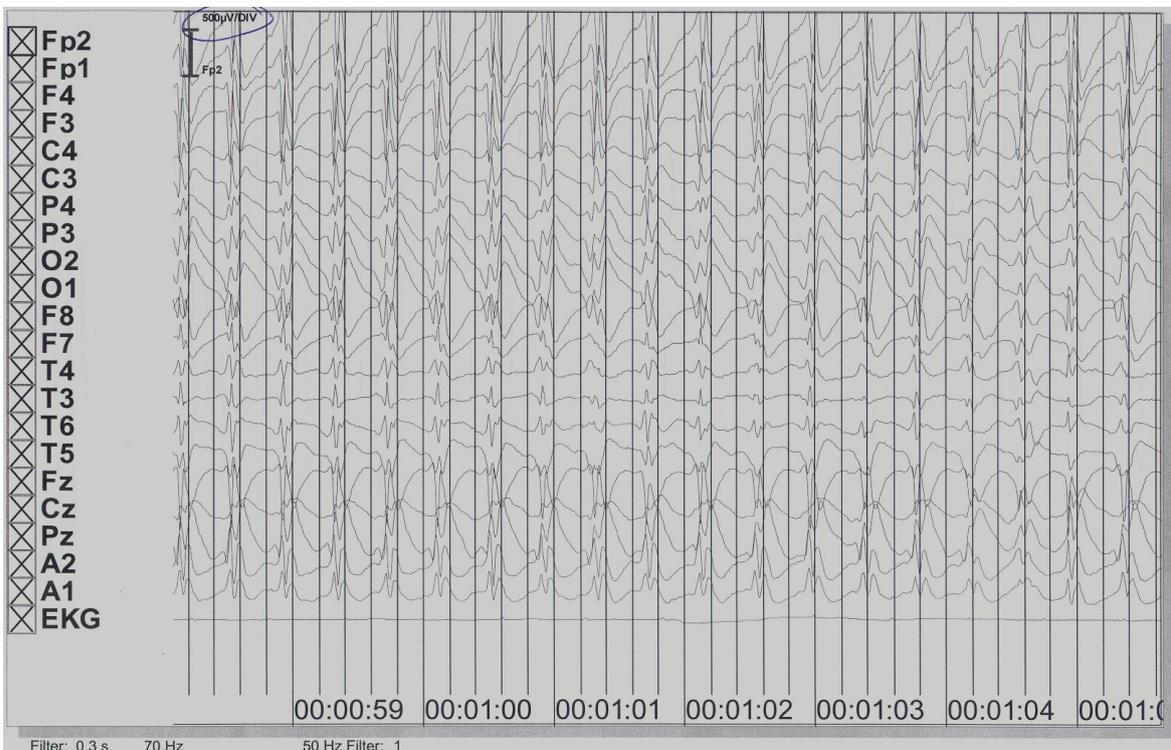
Insgesamt kam es bei 40 der 100 abgeleiteten Schlaf-EEGs zum Auftreten von Pathologika. Es zeigte sich hier kein Unterschied zwischen den Ableitungen mit und ohne Gabe von Melatonin, jeweils 17 der Patienten in der Gruppe mit Epilepsie und 3 Patienten in der Kontrollgruppe zeigten Auffälligkeiten im EEG.

In allen pathologischen EEG – Ableitungen kam es zum auftreten von Spike-and-Wave-Komplexen. Bei 5 der EEG Ableitungen in beiden Gruppen kam es hier zu einer Generalisierung der epilepsie-typischen Potentiale mit Ausbreitung der Spike-and-Wave-Komplexe über beide Hemisphären. Bei den restlichen Ableitungen zeigte sich ein lokaler Herdbefund ohne Generalisierungstendenz. Der Ort des Auftretens der Pathologien veränderte sich in beiden Gruppen bei den jeweiligen Probanden nicht.

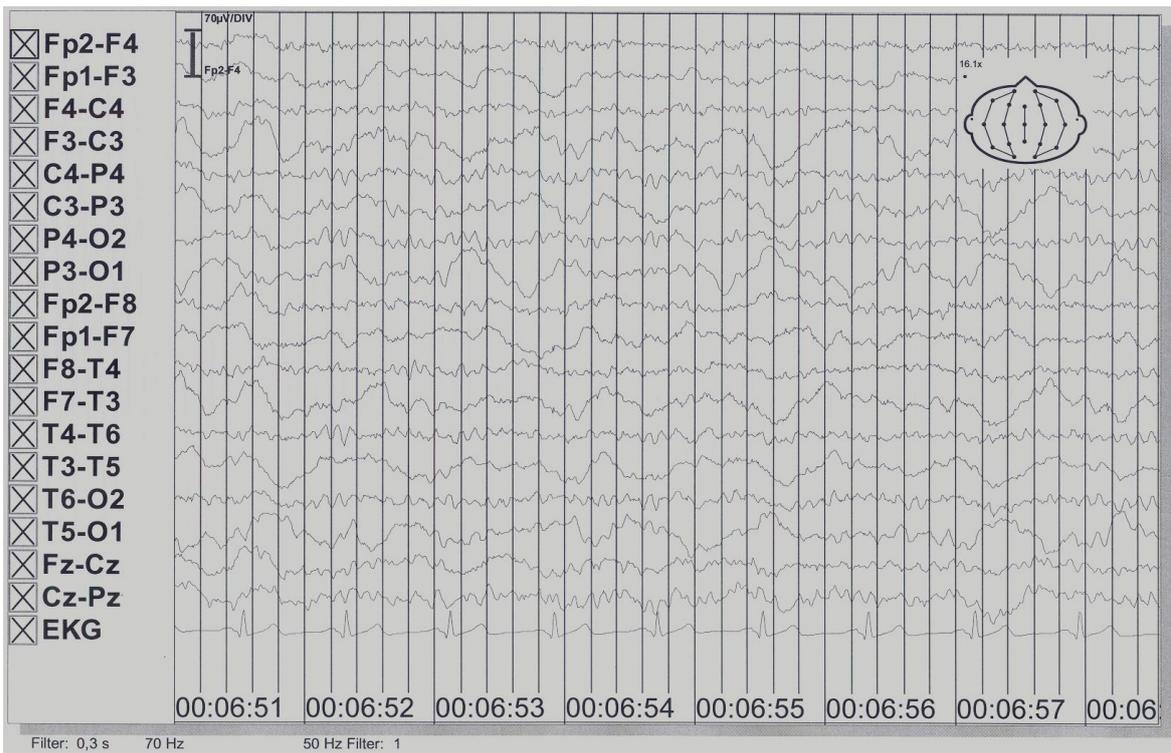
Auch ein Vergleich der beiden untersuchten Gruppen im Hinblick auf Amplitude und Frequenz zeigte zwischen den Ableitungen keine Veränderungen.



Verlangsamung



Spike – and – wave Komplexe



Herdbefund linkshemisphärisch

5 Diskussion

Schlaf ist ein physiologischer Zustand, bei dem das Bewusstsein temporär außer Kraft gesetzt ist und die Reaktion auf Umgebungsreize herabgesetzt ist. Er tritt zyklisch auf und ist komplex vergesellschaftet mit dem Verhalten, endokrinologischen sowie physiologischen Funktionen [Konturek et al 2007, Reiter et al 2003]. Epilepsie hingegen stellt einen Zustand wiederkehrender, nicht provozierter Anfälle dar [Berg et al 2010]. Ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Epilepsie wurde schon lange beobachtet. *Gibbs und Gibbs* konnten diesen Zusammenhang als Erste validieren, indem sie herausfanden, dass paroxysmale Entladungen bei Epilepsie häufiger während des Schlafs auftraten [Gibbs et al 1947].

Daher werden häufig Schlaf-EEGs bzw. Schlafentzugs-EEGs abgeleitet, um EEG Pathologien zu detektieren, obwohl die *Number-needed-to-test* bei Schlafentzugs-EEGs um ein zusätzliches Kind mit epileptiformen Entladungen zu entdecken, bei ca. 11 liegt [DeRoos et al 2009]. Da die Schlaf-EEGs in der Praxis somit keine Seltenheit sind, wurde der Gebrauch von Melatonin zunehmend populär, um die Schlafinduktion sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu erleichtern [De Leersnyder et al 2001], [Eisermann et al 2010], [Gordon 2000], [Jones et al 2005], [Sánchez-Barceló et al 2011], [Schmidt et al 2007], [Wassmer et al 2001], [Wassmer et al 2001].

Bisher gab es in der Literatur viele Vermutungen zu möglichen Wirkungen von Melatonin. Unser Ziel war es nun herauszufinden, ob und falls ja auf welche Weise Melatonin die Schlafentzugs-EEGs bei Kindern mit Epilepsie oder anderen neurologischen Auffälligkeiten beeinflussen kann.

In unserer Studie fanden wir heraus, dass dies nicht der Fall ist, d.h. dass die Verabreichung von Melatonin bei unseren Probanden keinen Einfluss auf EEG Charakteristika zeigte.

Sofern bei den von uns abgeleiteten EEGs ohne Melatonin Pathologien auftraten, konnten diese auch im anderen EEG unter der Ableitung mit Melatonin dargestellt werden. Handelte es sich bei der Ableitung ohne Melatonin um ein EEG ohne Auffälligkeiten, konnten auch bei der Ableitung mit Melatonin keine epilepsietypischen Potentiale, Herdbefunde oder andere Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Die EEGs der untersuchten Kinder erbrachten somit in beiden Ableitungen die gleichen Charakteristika und die exakt gleichen Pathologien, unabhängig von der zusätzlichen Melatoningabe.

Ein Vergleich der Tendenz zur Generalisierung oder dem Ort des Herdbefundes erbrachte bei einem Probanden in beiden Ableitungen mit und ohne Melatonin gleichwertige Ergebnisse, so dass wir ebenfalls einen Einfluss des Hormons auf die Generalisierungsrate oder den Herd ausschließen können.

Auch bei der Betrachtung nicht pathologischer EEG-Charakteristika wie Frequenz und Amplitude zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Somit konnten wir darstellen, dass die Verabreichung von Melatonin die Charakteristika des EEG nicht beeinflusst.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass in unserer Studie im Hinblick auf typische EEG-Pathologien, wie sie bei Kindern mit Epilepsie oder anderen neurologischen Erkrankungen möglicherweise auftreten, Melatonin keine Veränderungen in den Ableitungen der Schlafentzugs-EEGs erbrachte. Auch andere, nicht pathologische EEG-Charakteristika wurden nicht verändert.

Geringe, jedoch statistisch nicht signifikante Unterschiede konnten beim Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Artefakten in beiden Gruppen festgestellt werden. Bei 34 der 50 abgeleiteten EEGs ohne Melatonin fanden sich keine weiteren Angaben zu Muskel- oder Bewegungsartefakten in den Befunden. In dieser Gruppe wurden lediglich 16 von 50 abgeleiteten EEGs mit einer Angabe zu Bewegungs- oder Muskelartefakten versehen, während in der Gruppe mit Melatonin zu 26 Ableitungen Bemerkungen hierzu gemacht wurden, in 11 dieser EEGs wurden „immer wieder Bewegungs- und Muskelartefakte“ beschrieben. Nur einer der Ableitungen in der Gruppe ohne Melatonin wurde diese Beschreibung hinzugefügt.

Die aufgezeichnete Schlaftiefe zeigte sich in beiden Gruppen gleich verteilt. Am häufigsten kam es zum Auftreten des Schlafstadiums 2 in beiden Gruppen.

Auch bei der Qualität der abgeleiteten EEG trat in Abhängigkeit von der zusätzlichen Gabe des Melatonin keine Veränderung auf. Die durchschnittliche Qualität der Ableitung, welche durch subjektive Einschätzung der ableitenden Person erfolgte, wurde in beiden Gruppen mit der Note gut bewertet.

Um Überschneidungseffekte zwischen den zwei Ableitungen möglichst gering zu halten, erfolgte eine Randomisierung der Ableitungen. Trotzdem ergaben sich zwischen den zwei Studiengruppen einige Unterschiede, die möglicherweise bis zu einem gewissen Grad eine geringe Beeinflussung der Ergebnisse bewirkt haben könnten (Bei 21 Kindern wurde das initiale EEG ohne Melatonin abgeleitet, bei 29 Kindern mit Melatonin).

Ein möglicher Gewöhnungseffekt bei Ableitung des zweiten Schlafentzugs-EEGs innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums (Mittlere Zeit zwischen Ableitung des ersten und zweiten EEGs in der Kontrollgruppe 16 Tage, in der Epilepsiegruppe 27 Tage) könnte hier beispielsweise eine Rolle spielen. Daher war es umso wichtiger, dass die Melatoningabe nicht regelhaft beim ersten oder zweiten Ableitungstermin sondern arbiträr erfolgte.

Wichtig zu erwähnen ist in jedem Fall, dass die Medikation von unserer Studienpopulation gut vertragen wurde. Da die Medikation als Saft verabreicht wurde, wurde dies von den Kindern gut toleriert. Auch im Anschluss an die von uns durchgeführten Ableitungen kam es nicht zum Auftreten von Nebenwirkungen oder ungünstigen bzw. nachteiligen Effekten.

Die Applikation der Melatoninmedikation selbst könnte allerdings bei den Kindern zu einigen Differenzen zwischen unseren Studiengruppen beigetragen haben. Durch Verabreichung des Melatoninsaftes zeigte sich sowohl bei den Eltern als auch bei den Kindern eine gewisse Erwartungshaltung, dass der Schlaf nun mit größerer Wahrscheinlichkeit und schneller auftreten müsse im Vergleich zu einer Ableitung ohne zusätzliche Medikation. Dies scheint sich in unserer Studie insofern nicht auf die Ergebnisse ausgewirkt zu haben, da es in der Gruppe

welche zusätzlich die Melatonin-Medikation erhielt, sogar zu einer Häufung von Misserfolgen kam, verglichen mit der Gruppe ohne Melatonin. Vielleicht führte aber auch gerade die gesteigerte Erwartungshaltung zu mehr Misserfolgen in der Melatoningruppe. Die Einschlafzeiten zeigten sich in beiden Gruppen hingegen vergleichbar. Insgesamt wäre es allerdings für zukünftig durchgeführte Studien sicher ein interessanter Ansatz, die Wirksamkeit des Melatonin im Hinblick auf Schlafinduktion auch in einer Placebo-kontrollierten, möglichst doppelblinden Studie zu vergleichen.

Die Art und Weise der Verabreichung der Medikation selbst könnte allerdings zusätzlich noch einen großen Einfluss haben. Die Applikation bei uns erfolgte, wie in der Pädiatrie allgemein üblich und in einigen Studien [Wassmer E et al 2001, Wassmer et al 2001] ebenfalls beschrieben, als orale Gabe im Durchschnitt ca. 15 Minuten vor Beginn der Ableitung. Dies kann möglicherweise ein zu kurzer Zeitraum sein, so dass die Medikation in diesen Minuten ihre volle Wirkung nicht entfalten könnte. Dies wäre beispielsweise eine mögliche Erklärung für die relativ hohe Misserfolgsrate in unserer Melatoningruppe.

Eine Steigerung der Zahl der Patienten mit erfolgreicher Schlafinduktion konnten wir in unserer Studie nicht erreichen und eine größere Anzahl von EEG Ableitungen mit Melatonin waren nicht erfolgreich, obwohl dieser Unterschied statistisch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Bei nur 2 Patienten welche kein Melatonin zur Ableitung verabreicht bekamen, kam es nicht zum Einschlafen der Kinder, so dass kein Schlaf-EEG abgeleitet werden konnte. Im Vergleich dazu konnte bei 6 Patienten, welche Melatonin erhielten, ein Schlaf-EEG wegen fehlender Schlafinduktion nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Möglicherweise steht dies mit den stark unterschiedlichen Wachzeiten in Zusammenhang, die bei unseren Patienten festgehalten werden konnten.

Im Mittel betragen die Zeitspannen, die die Kinder schon vor Aufzeichnung der Ableitung ohne Schlaf gewesen waren etwa 400 Minuten, wobei sich in der Melatoningruppe, statistisch nicht signifikante, kürzere Wachzeiten ergaben (401,5 in der Gruppe mit Melatonin, 398,4 Minuten in der Gruppe ohne Melatonin). Maximale und minimale Wachzeit variierten in beiden Gruppen jedoch trotzdem,

was eine mögliche Fehlerquelle der Studie darstellen könnte.

Diese Fehlerquelle würden sich beispielsweise beheben lassen, wenn die vergleichenden Ableitungen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes der Kinder stattfinden würden, so dass die Versuchsbedingungen unabhängig von der Mitarbeit der Eltern, für die der Schlafentzug des Kindes regelmäßig eine Belastung darstellt, eingehalten werden könnten.

Die teilweise sehr langen Wachzeiten sowie der konkurrierende Effekt des Schlafentzugs mit dem Melatonin können auch eine mögliche Ursache für die relativ kurzen Einschlafzeiten sein, die in dieser Studie beobachtet werden konnten. In einer Studie von *Ashrafi et al.* wurden mit einem Median von 45 Minuten (bei uns Median 5 Minuten) wesentlich längere Schlaflatenzen beobachtet [Ashrafi et al 2010]. Hierzu lässt sich bemerken, dass unser Patientenkollektiv aus überwiegend kooperativen Patienten bestand. Da die Eltern der Teilnahme der Patienten an der Studie zustimmen mussten, gelangten nur wenige potentiell schwierige und unkooperative Kinder in unsere Versuchsgruppe, so dass diesbezüglich eine gewisse Selektion stattfand. Die Kinder, die an unserer Studie teilnahmen, waren dieser also positiv gegenüber eingestellt und arbeiteten gut mit, womit sich sicherlich auch die teilweise sehr kurzen Einschlafzeiten erklären lassen.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Gesamtzahl der Probanden, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, gering war. Zudem handelte es sich bei unserer Studienpopulation um eine sehr heterogene Gruppe von Probanden. Sowohl Nicht-Epilepsie Kinder mit einer Vielzahl von Symptomen und Krankheitsbildern als auch Kinder mit verschiedenen Epilepsietypen sind in die Studie eingeschlossen worden.

Daher ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt und es werden in diesem Gebiet auch weiterhin größere klinische Studien mit einer möglichst homogeneren Studienpopulation notwendig sein, bevor man die von uns erhobenen Ergebnisse für Kinder mit Epilepsie verallgemeinern kann.

.

In einer aktuellen Studie konnte *Ashrafi et al.* zeigen, dass die Detektion von Anfallsaktivität im EEG bei Melatonin-induziertem Schlaf im Vergleich zu Cholralhydrat-induziertem Schlaf wesentlich höher war. [Ashrafi et al 2010].

Unsere Studie steht im Gegensatz dazu, da bei uns EEG Auffälligkeiten sowohl in der Gruppe mit Melatonin als auch in der Gruppe ohne Melatonin auftraten. *Rowan et al.* hingegen zeigten in einer vorhergehenden Studie, dass bei Ableitungen von Schlafentzugs-EEGs im Vergleich zu Schlaf-EEGs bei denen der Schlaf mittels Sedativa verursacht wurde, eine signifikant höhere Anzahl von Auffälligkeiten auftrat [Rowan et al 1982].

Der direkte Vergleich zwischen unserer Studie mit einer dieser Studien gestaltet sich allerdings als problematisch, da bei uns Melatonin nicht mit anderen schlafinduzierenden Mitteln verglichen wurde. Zudem wurde Melatonin in unserem Studienmodell zusätzlich zum partiellen Schlafentzug verabreicht mit dem Ziel, seine möglichen modifizierenden Einflüsse auf das EEG zu untersuchen.

Bei allen Probanden wurde ein möglichst standardisierter Schlafentzug durchgeführt, um hier einen möglichen Einfluss des Schlafentzugs auf das EEG, unabhängig von der Melatoningabe, auszuschließen. Trotz der Anweisungen, die alle Eltern bezüglich des Schlafentzugs erhalten hatten, variierten die Zeiten bei einigen Probanden jedoch trotzdem.

Eine weitere Überlegung, die wir im Hinblick auf die Melatoninmedikation anstellen können, ist sicher nicht nur die Art der Applikation sondern auch deren Dauer. Bei allen vorliegenden Studien, bei denen Melatonin als Komedikation zur Behandlung einer Epilepsie verabreicht worden war und Veränderungen in Hinsicht auf die Anfallsaktivität detektiert werden konnten [Jones et al 2005, Waldron et al], wurde dieses über den Zeitraum von einigen Wochen bis Jahren gegeben [Jones et al. Mittlere Zeit 2,6 Jahre]. Bei uns erfolgte lediglich die einmalige Gabe der Medikation, bei längerer Einnahme des Hormons könnten sich daher auch die EEG-Charakteristika des Schlafentzugs-EEGs verändern.

Dies wären gegebenenfalls interessante Ansätze für zukünftige Studien, die sich

mit der Thematik der Dauer der Einnahme der Melatoninmedikation beschäftigen. Letztendlich können wir jedoch festhalten, dass die einmalige und orale Applikation von Melatonin keine EEG-Veränderungen bewirkt.

Die Ableitung eines physiologischen Schlaf-EEGs unter Melatonineinwirkung wäre ebenfalls eine interessante Idee. Schlafentzug selbst bewirkt bekannterweise bereits Veränderungen der Makrostruktur des Schlafes und zeigt eine Wechselwirkung im Hinblick auf das gehäufte Auftreten von Pathologien bei prädisponierten Patienten [DeRoos et al 2009]. Ein Vergleich beider Ableitungen mit und ohne Melatoningabe unter physiologischen Schlafbedingungen könnte hier also eine möglicherweise doch vorhandene pro- oder antikonvulsive Wirkung des Melatonin zeigen.

Generelle Studienmodelle, welche sich mit den physiologischen Melatoninspiegeln bei Kindern befassen und sich hierbei auf mögliche Auswirkungen einer iatrogenen Melatoninzufuhr auf den kindlichen Stoffwechsel beschäftigen, würden sicher ebenfalls wichtige Hinweise erbringen, wie mit dem Hormon zukünftig in der Pädiatrie verfahren werden sollte.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Zusammenhang zwischen Epilepsie und Schlaf. Viele pädiatrische Patienten mit Epilepsie leiden häufig auch an Schlafstörungen [Aneja et al 2005]. Da Schlafentzug oder unregelmäßiger Schlaf einen möglichen Provokationsfaktor für das Auftreten epileptischer Anfälle darstellt verringert umgekehrt die Verbesserung des Schlafes auch das Auftreten konvulsiver Anfälle. In den bereits erwähnten Studien von *Jones et al.* und *Waldron et al.* beispielsweise wurde eben im Zusammenhang mit der Gabe von Melatonin zur Behandlung der Schlafstörungen über einen längeren Zeitraum hinweg (Jones et al., Mittelere Zeit 2,6 Jahre) ein antikonvulsiver Effekt des Melatonin nachgewiesen. Bei einer lediglich einmaligen Applikation von Melatonin führt dies zwar möglicherweise zu einer Reduktion der Einschlafzeit, wie in unserer Studie auch erwünscht, ein weiterer Effekt auf die Schlafstruktur oder Schlafstörungen bei Epilepsie wird hiermit aber nicht erzielt. So wie beispielsweise

auch von *Wassmer et al.* beschrieben treten also bei der einmaligen Gabe von Melatonin zur Ableitung eines EEG keine Veränderungen in der Ableitung auf [Wassmer et al 2001].

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass in einigen Studien nach Gabe von Melatonin über einen längeren Zeitraum antikonvulsive Effekte beobachtet werden konnten, nach einer einmaligen Gabe jedoch nicht.

Daher liegt die Überlegung nahe, dass Melatonin möglicherweise nur durch seine Wirkung im Sinne einer Verbesserung des Nachtschlafes positiv auf eine Epilepsie einwirken kann. Diese Wirkung tritt jedoch bei einer einmaligen Applikation nicht auf, so dass sich in diesem Zusammenhang auch keine antikonvulsiven Eigenschaften der Melatoninmedikation in den EEG-Ableitungen nachweisen lassen.

In unserer Studie zeigten sich keine EEG-Veränderungen beim Vergleich der Ableitungen mit und ohne zusätzliche Gabe von Melatonin. Um die Überlegung, dass Melatonin möglicherweise erst durch Verbesserung des Nachtschlafes antikonvulsiv wirkt, zu stützen, wären Studien notwendig, die sich mit der Beurteilung des Nachtschlafes und im Verlauf regelmäßigen EEG-Kontrollen bei längerfristiger Melatoningabe beschäftigen.

Bei der einmaligen Applikation von Melatonin lässt sich jedoch festhalten, dass dies in unserer Studie keinen Einfluss auf mögliche Pathologika in der EEG-Ableitung bei Kindern hatte.

6 Publikationen

Melatonin does not influence sleep deprivation electroencephalogram recordings in children. **Sander J**, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Gräber S, Meyer S European Journal of Pediatrics, 2012 April, Volume 171, No. 4: 675 – 679

Melatonin does not influence sleep deprivation electroencephalogram recordings in children. **Sander J**, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Gräber S, Meyer S Neuropediatrics, 2012 April, Volume 43, PS11_05

Postervortrag, 38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Münster (19. – 22. April 2012); PS11_05: Melatonin beeinflusst nicht die Qualität von Schlafentzugs-EEGs bei Kindern; **Sander J**, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Gräber S, Meyer S

Agreement of invasive versus non – invasive blood pressure in preterm neonates is not dependent on birth weight or gestinational age. Meyer S, **Sander J**, Gräber S, Gottschling S, Gortner L; J Paediatr. Child Health, 2010 May, Volume 46, No.5: 249 – 254

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. L. Gortner bedanken für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, meine Dissertation an der Klinik für Pädiatrie zu absolvieren.

Herrn Dr. med. M.G. Shamdeen danke ich für die freundliche und kompetente Unterstützung bei der wissenschaftlichen und praktischen Arbeit, die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten sowie bei der Auswertung der EEG-Ableitungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. S. Meyer, der mit seiner Betreuung und seinem Engagement wesentlichen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Vor allem danken möchte ich ihm an dieser Stelle auch für die unermüdliche Geduld und das Verständnis, welches er mir entgegen gebracht hat, sowie für die schnellen Rückmeldungen bei Fragen jeglicher Art und die ständige Erreichbarkeit.

Für die biometrische Betreuung und Beratung und Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Gräber.

Ich danke allen Krankenschwestern und Mitarbeitern der neuropädiatrischen Ambulanz für die Einarbeitung in die Techniken der EEG-Ableitung und die tatkräftige Unterstützung bei den Ableitungen während der gesamten Studienzzeit. Mein Dank geht ebenfalls an all jene Eltern und Patienten, die durch Ihre Mitarbeit zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben.

Ich danke dem gesamten Team der Neurologie der Stadtklinik Baden-Baden für die ständigen Anregungen und Rückmeldungen während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich meiner Familie sowie Sarah Schmidt danken, für den Beistand und die Geduld während der gesamten Zeit. Ohne Slawomir Grzonka wäre diese Arbeit möglicherweise nie zustande gekommen und ich danke ihm an dieser Stelle für seine Liebe und Unterstützung sowie das ständige Motivieren und Antreiben.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren am 14.03.1986 in Merzig.

Wohnhaft in Pforzheim

Schulbildung

September 1992 – Juli 1996 Loretto Grundschule, Freiburg im Breisgau

September 1996 – Juli 2005 Allgemeine Hochschulreife am St. Ursula
Gymnasium, Freiburg im Breisgau, Note: 1,5

Hochschulstudium

Oktober 2005 – August 2010 Studium der Humanmedizin, Universität des
Saarlandes

September 2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

August 2010 – Juli 2011 Praktisches Jahr, SHG Klinikum Merzig
Wahlfach: Neurologie

November 2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Januar 2012 Assistenzärztin für Neurologie, Stadtklinik
Baden-Baden

9.2 Einverständniserklärung

<p>Universitätsklinikum des Saarlandes</p> <p>Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. L. Gortner</p>	
--	---

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. L. Gortner
Direktor: Prof. Dr. H. Abdul-Khalig
Direktor: Prof. Dr. N. Graf

Patienteneinverständniserklärung
zur wissenschaftlichen Untersuchung

Schlafinduktion mit Melatonin (Rezepturarznei) zur Durchführung von Schlaf-EEG bei Kindern mit Epilepsien und Entwicklungsverzögerungen: Effektivität und Beeinflussung des EEG durch Melatonin

Ich, _____ (Vorname) _____ (Name)
geboren am _____ bin über Inhalt, Zielsetzung sowie über Vorteile und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung am _____ um _____ (Uhr) von Herrn/Frau Dr. _____ ausführlich aufgeklärt worden. Außerdem hatte ich die schriftliche Information über diese Studie erhalten und gelesen. Ich habe die Aufklärung verstanden und alle mich interessierenden Fragen über die möglichen Vor- und Nachteile sowie speziellen Risiken wurden erschöpfend beantwortet.

Ich bin einverstanden, dass mein Kind an dieser klinischen Untersuchung teilnimmt.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung in die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Homburg, den _____

Unterschrift des Patienten _____

Unterschrift des Stationarztes _____

9.3 Patientencharakteristika Misserfolge

Charakteristika der Patienten, die bei der Ableitung **MIT** Melatonin nicht geschlafen haben

Patient Nr:	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Gruppe (EP/KT)	EP	EP	KT	EP	EP	EP
Geschlecht (m/w)	W	w	w	m	m	m
Alter [Jahre]	8	12	16	5	7	10
Wachzeit [Min]	240	540	560	220	270	255
Ableitungszeitpunkt [Uhrzeit]	10:30	9:00	14:30	7:30	7:30	7:30
Dosis [mg]	10	10	10	5	10	10
EEG Nr. ohne Melatonin	2	2	2	1	1	2
Schlafstadium	3	2	2	3	3	2
Wachzeit [Min]	690	530	491	420	300	300
Ableitungszeitpunkt [Uhrzeit]	7:30	8:50	10:00	13:40	8:30	7:30

EP = Epilepsie; KT = Kontrolle

Charakteristika der Patienten, die bei der Ableitung **OHNE** Melatonin nicht geschlafen haben

Patient Nr:	1.	2.
Gruppe (EP/KT)	KT	EP
Geschlecht (m/w)	M	m
Alter [Jahre]	13	17
Wachzeit [Min]	535	280
Ableitungszeitpunkt [Uhrzeit]	14:15	13:40
EEG No. mit Melatonin	1	1
Schlafstadium	2	3
Wachzeit [Min]	1440	520
Ableitungszeitpunkt [Uhrzeit]	8:00	7:30

EP = Epilepsie; KT = Kontrolle

10 Literaturverzeichnis

- [1] Aneja S, Gupta M. Sleep and childhood epilepsy. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 687-690
- [2] Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabani R, Salamati P, Zamani GR. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 235-238
- [3] Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel Jr J, French J, Glauser TA, Mathern GW. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien. Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2005-2009. *Zeitschrift für Epileptologie* 2010;4: 227-237
- [4] Besser R, Noachtar S, Ebner A, Steinhoff BJ, Hegerl U, Tergau F, Korinthenberg R, Werhahn KJ. Mindestanforderungen für die Durchführung von EEG-Ableitungen in Klinik und Praxis bei Kindern. Richtlinien EEG, Homepage Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung. http://www.dgkn.de/fileadmin/user_upload/pdfs/eeg/EEG5.pdf. Mai 2006
- [5] De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011; 45:23-26
- [6] DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. *Pediatrics* 2009; 123: 703-708
- [7] Eisermann M, Kaminska A, Berdougou B, Brunet ML. Melatonin: experience in its use for recording sleep EEG in children and review of the literature. *Neuropediatrics* 2010; 41: 163-166
- [8] Fisher SP, Davidson K, Kulla A, Sudgen D. Acute sleep-promoting action of

- the melatonin agonist, ramelteon, in the rat. *J Pineal Res* 2008; 45: 125-132
- [9] Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 69-75
- [10] Gay R, Rothenburger A, Klinke R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme Stuttgart 2005, 2. Auflage
- [11] Gibbs EL, Gibbs FA. Diagnostik and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947; 26:366-376
- [12] Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res* 2001; 50: 756-760
- [13] Gordon N. The therapeutics of melatonin: a pediatric perspective. *Brain Dev* 2000; 22:213-127
- [14] Graf W, Hamer HM. Electroencephalography – a review. *Nervenheilkunde* 2012; 31: 325-333
- [15] Grehl W, Reinhardt F. *Checkliste Neurologie*. Thieme Stuttgart 2005, 3. Auflage
- [16] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie compact*. Thieme Stuttgart 2009, 5. Auflage
- [17] Janjoppi L, Silva de Lacerda AF, Scorza FA, Amado D, Cavalheiro EA, Arida RM. Influence of pinealectomy on the amygdala kindling development in rats. *Neurosci Lett* 2006; 392: 150-153
- [18] Jones C, Huyton M, Hindley D. Melatonin and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005; 90:1203
- [19] José H., Mayerly N, Freddy R et al. Melatonin prevents oxidative stress

- resulting from iron and erythropoietin administration. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 267 A
- [20] Kerenyi NA, Pandula E, Feuer G. Why the incidence of cancer is increasing: the role of "light pollution". *Med Hypotheses*. 1990; 33: 75-78
- [21] Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J.Physiol.Pharmacol.* 2007, 58: 25-52
- [22] Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer* 1995; 72: 1435-1440
- [23] Lewinski A, Zelazowski P, Sewerynek E et al. Melatonin-induced suppression of human lymphocyte natural killer activity in vitro. *J Pineal Res.* 1989; 7: 153-164
- [24] Lissoni P, Chillelli M, Villa S et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res.* 2003; 35: 12-15
- [25] Maestroni GJM. The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.* 1993; 14: 1-10
- [26] Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 1998; 257: 13-16
- [27] Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 1997; 23:97-105
- [28] Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45: 768-

774

- [29] Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, Steck AJ, Bell M, Lawrence WH. Melatonin and parkinsonism [letter]. *JAMA*. 1972 221:88
- [30] Rajaratnam SM, Middleton B, Stone BM, Arendt J, Dijk DJ. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol* 2004; 561: 339-351
- [31] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized techniques and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles: Brain Information Service and Brain Research Institute, 1968
- [32] Reiter R.J, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochemica Polonica* 2003; 50: 1129-1146
- [33] Regelson W, Pierpaoli MD. Melatonin: A rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors; sex steroid metabolism, immunologic response and chronobiologic factors in tumor growth and therapy. *Cancer Invest*. 1987; 5: 379-385
- [34] Romijn HJ. The pineal gland: a tranquilizing organ? *Life Sci* 1978; 23: 2257-2274
- [35] Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, et al. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1988; 145: 52-56.
- [36] Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54:357-364
- [37] Saracz J, Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv Hetil*

- 2004; 145:2583-7
- [38] Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr* 2011; 892624
- [39] Schmidt CM, Knief A, Deuster D, Matulat P, am Zehnhoff-Dinnesen AG. Melatonin is a useful alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry with an age-dependent success rate – a field report. *Neuropediatrics* 2007; 38:2-4
- [40] Shledon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998; 351:1254
- [41] Skwarlo-Sonta K. Melatonin in immunity: comparative aspects. *Neuroendocrinol Lett.* 2002; 23: 67-72
- [42] Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2-7
- [43] Solmaz I, Gürkanlar D, Gökçil Z, Göksoy C, Ozkan M, Erdoğan E. Antiepileptic activity of melatonin in guinea pigs with pentylentetrazol-induced seizures. *Neurol Res* 2009; 31: 989-995
- [44] Uyanıkgil Y, Turgut M, Ateş U, Baka M, Yurtseven ME. Beneficial effects of melatonin on morphological changes in postnatal cerebellar tissue owing to epileptiform activity during pregnancy in rats: light and immunohistochemical study. *Brain Res Dev* 2005; 159: 79-86
- [45] Waldron DL, Bramble D, Gringras P. Melatonin: prescribing practices and adverse effects. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1206-1207
- [46] Wassmer E, Carter PF, Quinn E, McLean N, Welsh G, Seri S, Whitehouse WP. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 41: 735-738
- [47] Wassmer E, Quinn E, Seri S, Whitehouse W. The acceptability of sleep-

- deprived electroencephalograms. *Seizure* 1999; 8: 434-435
- [48] Wassmer E, Quinn E, Whitehouse W, Seri S. Melatonin as a sleep inductor for electroencephalogram in children. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 683-685
- [49] Wolf Peter. Klassifizierung von Epilepsie Syndromen. Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. August 2008
- [50] Yildirim M, Marangoz C. Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 2006; 1099: 183-188