

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Untersuchung des Einflusses von Pentetrazol-
Kindling auf den Schlafrhythmus von Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Markus Schilling
Hordorf
2005

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Schilling, Markus:

Untersuchung des Einflusses von Pentetrazol-Kindling auf den Schlafrhythmus von Ratten; 2005; 71 Blatt; 22 Abbildungen.

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med. an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Dissertation untersucht den Einfluss von Kindling durch Pentetrazol (PTZ) und der Vorbehandlung gekindelter Ratten mit dem Nootropikum Piracetam und dem NMDA-Antagonisten MK-801 auf den Schlafrhythmus von Ratten. Das Kindling wurde durch die Verabreichung wiederholter initial subeffektiv konvulsiver Dosen von Pentetrazol induziert. Weiterhin erfolgte eine Vorbehandlung mit den Substanzen Piracetam und MK-801, welche in vorherigen Untersuchungen PTZ-Kindling-bedingte morphologische Veränderungen und kognitive Störungen aufgehoben haben. Vor Initiation und nach Abschluss des Kindlings wurden Langzeit-EEG- und EMG-Untersuchungen an den Tieren durchgeführt, um Aussagen über Änderungen des Schlafverhaltens treffen zu können. Um zwischen Kindling-bedingten und durch einen akuten Anfall hervorgerufenen Veränderungen unterscheiden zu können, wurden Langzeit-EEG- und EMG-Untersuchungen auch nach Verabreichung einer einzelnen konvulsiven Dosis PTZ vorgenommen. Die Ergebnisse zeigen, dass 24 Stunden nach einem akut durch PTZ ausgelösten Krampfanfall das Schlafmuster von Ratten nicht verändert ist. Nach PTZ-Kindling war jedoch ein REM-Schlaf-Defizit nachweisbar. Die Vorbehandlung mit Piracetam konnte dieses REM-Schlaf-Defizit im Gegensatz zur Vorbehandlung mit MK-801 nicht verhindern. Der Nachweis eines REM-Schlaf-Defizits nach PTZ-Kindling belegt die klinische Relevanz des Modells für generalisierte Epilepsien und deutet auf enge Zusammenhänge zwischen kindlingbedingten kognitiven Störungen und kindlingbedingten Störungen des Schlafmusters hin. Die unterschiedlichen

Ergebnisse hinsichtlich Aufhebung des Lerndefizits nach Behandlung PTZ-gekündelter Ratten mit MK-801 im Vergleich zu weiter bestehendem REM-Schlaf-Defizit nach Behandlung mit Piracetam lassen eine multifaktorielle Beeinflussung beider Phänomene nach Kindling vermuten.

Schlüsselwörter:

Epilepsie, Kindling, Piracetam, MK-801, EEG, Pentetrazol, Ratte, paradoxer Schlaf, Schlafrhythmus

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS/ BEGRIFFE	5
1. EINLEITUNG	6
1.1. EPILEPSIE ALS HÄUFIGE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG.....	6
1.2. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN EPILEPSIE UND SCHLAF.....	8
1.3. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN EPILEPSIE, LERNEN UND GEDÄCHTNIS	10
1.4. KINDLING ALS TIEREXPERIMENTELLES MODELL FÜR EPILEPSIEN.....	11
2. MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1. VERSUCHSTIERE UND HALTUNGSBEDINGUNGEN.....	14
2.2. IMPLANTATION DER EEG- UND EMG-ELEKTRODEN.....	15
2.3. EEG- UND EMG-ABLEITUNG	17
2.4. KINDLING UND PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG.....	19
2.4.1. <i>Akutkrampf</i>	19
2.4.2. <i>Grundversuch (Kindling)</i>	19
2.4.3. <i>Substanzversuch (Kindling und pharmakologische Behandlung)</i>	20
2.5. ZEITLICHER ABLAUF DER VERSUCHE	21
2.5.1. <i>Akutkrampf</i>	21
2.5.2. <i>Grundversuch (Kindling) und Substanzversuch (Kindling und pharmakologische Behandlung)</i>	22
2.6. AUSWERTUNG UND STATISTIK	23
3. ERGEBNISSE	25
3.1. EINFLUSS EINES KRAMPFANFALLS BEDINGT DURCH PENTETRAZOL AUF DEN SCHLAFRHYTHMUS VON RATTEN	25
3.2. AUSWIRKUNG VON KINDLING MIT PENTETRAZOL UND BEHANDLUNG MIT PIRACETAM AUF DAS SCHLAFMUSTER	27
3.4. AUSWIRKUNG VON KINDLING MIT PENTETRAZOL UND BEHANDLUNG MIT MK-801 AUF DAS SCHLAFMUSTER	32
3.5. KRAMPFINTENSITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER SUBSTANZKOMBINATION	36
3.6. ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN ANFALLSINTENSITÄT UND REDUKTION DES PARADOXEN SCHLAFES BEI GEKINDELTEN TIEREN	38
4. DISKUSSION.....	40
ZUSAMMENFASSUNG.....	52
LITERATURVERZEICHNIS.....	53

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	65
DANKSAGUNG.....	68
ERKLÄRUNG	69
DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	70

Abkürzungsverzeichnis/ Begriffe

ACh	Acetylcholin
AED	Antiepileptische Medikamente
Akut-NaCl	Kontrollgruppe für einmaligen Krampfanfall
Akut-PTZ	Gruppe mit einmaligem Krampfanfall
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
EA	Episodenanzahl einer Schlafphase
EDA	Episodendauer einer Schlafphase
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
i.p.	intraperitoneal
KG	Körpergewicht
LTP	Langzeitpotenzierung
M.	Musculus
MK-801	Dizocilpine
MK-801-NaCl	mit MK-801 behandelte Kontrollgruppe
MK-801-PTZ	mit MK-801 behandelte und gekindelte Tiergruppe
MW	Mittelwert
NaCl	Kontrollgruppe (kein Kindling, keine Behandlung)
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
PA	Paroxysmale interiktale Aktivität
PET	Positronenemissionstomographie
Pir-NaCl	Mit Piracetam behandelte Kontrollgruppe
Pir-PTZ	Mit Piracetam behandelte und gekindelte Tiergruppe
PS	Paradoxe Schlaf (REM-Schlaf)
PS/S	Paradoxe Schlaf bezogen auf Gesamtschlaf
PSD	REM-Schlaf-Deprivation
PTZ	Pentetrazol, gekindelte Tiergruppe ohne Behandlung
SEM	Standardfehler vom Mittelwert
SWS	Tiefschlaf (NonREM-Schlaf, Slow-Wave-Sleep)
W	Wachsein
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Epilepsie als häufige neurologische Erkrankung

Mit dem Begriff Epilepsien werden klinisch und ätiologisch heterogene zerebrale Funktionsstörungen bezeichnet, deren Gemeinsamkeit das Auftreten von epileptischen Anfällen bzw. cerebralen Krampfanfällen ist. Epileptische Anfälle sind Ausdruck von paroxysmalen Störungen des Sensoriums und der Motorik sowie des subjektiven Befindens und des objektiven Verhaltens, die durch eine plötzliche auftretende abnorme Aktivitätssteigerung des ZNS verursacht werden (Janz 1986).

Eine weltweit anerkannte und verwendete Klassifikation der Epilepsien erfolgte erstmals 1981 durch die internationale Liga gegen Epilepsie. Danach werden die Epilepsien unterteilt in:

- I. Fokale Anfälle
- II. Generalisierte Epilepsien und Syndrome
- III. Nicht klassifizierbare epileptische Anfälle

1989 wurde diese Klassifikation überarbeitet und u.a. um spezielle Syndrome (IV.), wie z.B. Fieberkrämpfe oder isolierte Anfälle bzw. isolierten Status epilepticus, erweitert (Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy 1981; Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy 1989).

Engel publizierte 2001 ein neues Schema zur Klassifikation, in welchem über 5 übergeordnete Achsen eine weitgehend vollständige Einbeziehung der weit gefächerten Variationsbreite der Symptomatik und Folgen epileptischer Erkrankungen ermöglicht werden soll (Engel 2001).

Die Angaben zu epidemiologischen Daten über Epilepsien schwanken aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien stark. So kann bei Vorraussetzung von mindestens zwei unprovzierten Anfällen von einer Inzidenz von 29 – 53 pro 100000 Personen und Jahr (Granieri *et al.* 1983) und unter Einbeziehung von mindestens einem unprovziertem Anfall sogar von 26 – 70 pro 100000 Personen und Jahr (Sidenvall *et al.* 1996; Stephen und Brodie 2000) ausgegangen werden. Die Prävalenz einer Epilepsie wurde mit 4 Erkrankungen pro 1000 Einwohner ermittelt.

Auffallend ist bei den Epilepsien ein zweigipfliger altersbezogener Inzidenzanstieg. So ist eine Reduktion der Inzidenz um die Hälfte während der ersten Dekade zu beobachten (Hauser *et al.* 1993), wobei die höchsten Neuerkrankungsraten innerhalb des ersten Lebensjahres zu verzeichnen sind. Nach dem 60. Lebensjahr ist wieder eine stark erhöhte Inzidenzrate nachweisbar (Kotsopoulos *et al.* 2002).

Die Gesamtprognose epileptischer Erkrankungen ist mit Anfallsfreiheit in bis zu 71% relativ gut (Cockerell *et al.* 1997; Goodridge und Shorvon 1983). Die Prognose ist abhängig von Anfallstyp und Ätiologie, wobei insbesondere im Kindesalter symptomatische Epilepsien eine schlechtere Prognose als idiopathisch bedingte haben. Das gilt sowohl für perinatale bzw. hypoxische, als auch im Rahmen von Syndromen und metabolischen Erkrankungen auftretende Anfälle (Rantala und Ingalsuo 1999). Eine überwiegend schlechte Prognose haben die neonatalen Anfälle sowie das West- und Lennox-Gastaut-Syndrom. Prognostisch günstiger sind idiopathische partielle und generalisierte Epilepsien (Berg *et al.* 2001; Cowan 2002; Luthvigsson *et al.* 1994).

Die standardisierte Mortalitätsrate bei Erkrankung an einer Epilepsie ist um den Faktor 2 –3 erhöht. Dabei ist die Mortalität zu Beginn der Erkrankung am höchsten und sinkt dann allmählich (Hauser *et al.* 1980).

Hinsichtlich der Ätiologie lassen sich idiopathische bzw. primäre von den symptomatischen bzw. sekundären Epilepsien abgrenzen. Bei den symptomatischen ist zwischen den hereditären und erworbenen Erkrankungen zu unterscheiden. Insgesamt wird für bis zu 50 % der Anfallsleiden eine genetische Ursache vermutet, wobei sowohl monogene als auch oligo- bzw. polygene Mechanismen, zum Teil kombiniert mit äußeren Noxen, für epileptische Anfälle ursächlich sein können (Fröscher *et al.* 2004).

1.2. Beziehungen zwischen Epilepsie und Schlaf

Die Dauer epileptischer Anfälle beträgt meist weniger als 2 Minuten, doch viele Patienten klagen noch Stunden oder auch Tage über Müdigkeit und Leistungseinschränkungen (Hoeppner *et al.* 1984). Ursachen für die postiktale Leistungsminderung liegen zum einen in der Tatsache, dass auch tagsüber auftretende Anfälle erheblich das physiologische Schlafmuster stören (Touchon *et al.* 1991). Zum anderen spielen natürlich die für die Behandlung eingesetzten antiepileptischen Medikamente eine erhebliche Rolle (Harding *et al.* 1985; Touchon *et al.* 1987; Wolf P. *et al.* 1985). Für die Temporallappenepilepsie mit komplex partiellen Anfällen wurde insbesondere eine Verminderung des REM-Schlafes bzw. paradoxen Schlafes (PS) während nächtlicher Anfälle aber auch nach tagsüber auftretenden Anfällen beschrieben (Bazil *et al.* 2000). Es wurde der Nachweis von Schlafstörungen bei Patienten mit generalisierten nachts auftretenden Anfällen erbracht, wobei wiederum der PS verkürzt war und der Schlaf insgesamt mehr fragmentiert wurde. Auch rezidivierend auftretende partielle nächtliche Anfälle zeigen eine Reduzierung von PS (Lopez-Gomariz *et al.* 2004). Zusammenfassend kann bei einem überwiegenden Anteil der Epilepsien von möglichen Störungen des Schlafrhythmus mit besonderer Empfindlichkeit des PS ausgegangen werden. (Peraita-Adrados 2004). Die Schlafstörungen können bei einer Vielzahl der Patienten jedoch auch unabhängig von Medikamentengaben und akuten Anfällen beobachtet werden. Beschrieben wurden verschiedenste Arten der Schlafstörungen wie erhöhte Fragmentierung oder Schlaflatenz, schnellere Wechsel der Schlafstadien, Verminderung des REM-Schlafes u.a. (Mendez und Radtke 2001). Ein anderer Aspekt der Beziehung zwischen Schlaf und Epilepsie ist der umgekehrte und wesentlich häufiger untersuchte Einfluss von Schlaf auf das Auftreten und die Häufigkeit von epileptischen Anfällen (Lopez-Gomariz *et al.* 2004). So konnten Bazil und Walczak ein gehäuftes Auftreten und eine verstärkte Generalisierungstendenz von komplex-partiellen Anfällen während des Schlafes nachweisen. Hierbei war die Generalisierungstendenz insbesondere bei Temporallappenepilepsie nachts deutlich erhöht, während die Frontallappenepilepsie zwar häufiger nächtliche Anfälle zeigt, aber keine erhöhte Generalisierungstendenz während des Schlafes aufweist. Anfälle

komplex-partieller Epilepsien traten gehäuft während des NonREM-Schlafes (slow-wave-sleep oder SWS), Stadien I und II, jedoch fast nie während der PS-Phasen, auf (Bazil und Walczak 1997). Ein gehäuftes Auftreten von Anfällen während des SWS ist bei verschiedenen epileptischen Syndromen zu beobachten, jedoch auch die Aufwachphase kann epileptische Anfälle hervorrufen, wie bei der Myoklonie und bei Grandmal-Anfällen (Autret *et al.* 1999).

Ein weiteres Phänomen ist der Nachweis von paroxysmaler interiktaler Aktivität (PA) im EEG. Der Einfluss von Schlaf auf die paroxysmale interiktale Aktivität variiert stark bei den unterschiedlichen epileptischen Syndromen. Besonders ausgeprägt ist das Erscheinen von PA während des SWS bei idiopathischen partiellen Epilepsien und beim Landau-Kleffner-Syndrom. Bei generalisierten Epilepsien ist ein Anstieg der PA im Schlaf hauptsächlich bei Kindern zu finden. Die übrigen epileptischen Erkrankungen zeigen eine weitgehend vom Vigilanzstadium unabhängige Stärke von PA (Autret *et al.* 1997). Ein verstärktes oder vermindertes Auftreten von PA kurz vor dem Auftreten von Anfällen konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch war eine direkte Korrelation der Häufigkeit von PA mit der Schlaftiefe feststellbar. Man kann somit davon ausgehen, dass PA und epileptische Anfälle auf unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen beruhen (Natarajan *et al.* 2002).

Korrelate für die oben genannten Beobachtungen bei Menschen lassen sich auch in tierexperimentellen Modellen für verschiedene Epilepsien nachweisen. So ergaben polysomnographische Untersuchungen bei Katzen nach Amygdala-Kindling, einem Modell für komplex-partielle Epilepsien und für Temporallappenepilepsie, eine deutliche Beeinflussung des Schlafprofils. In den Untersuchungen an Katzen war nach Abschluss des Kindlings eine signifikante Reduktion des REM-Schlafes nachweisbar, wobei die Gesamtschlafzeit unbeeinflusst blieb. Die Verminderung des REM-Schlafes war am stärksten direkt nach dem Anfall nachweisbar und persistierte über 22 Stunden ohne Rebound. Die Veränderungen im Schlafrhythmus waren vorübergehender Natur und nach 2 Monaten war der Ausgangszustand wiederhergestellt (Hiyoshi und Wada 1990).

1.3. Beziehungen zwischen Epilepsie, Lernen und Gedächtnis

Aufgrund der komplexen cerebralen Funktionsstörung, die eine Epilepsie hervorruft, ist neben der Störung des Schlafprofils auch eine Beeinträchtigung im gesamten psychosozialen Verhalten zu erwarten. (Levin *et al.* 1988). Die Lebensqualität von Epileptikern ist dabei in multiplen Bereichen beeinflusst. Die Behandlung der psychosozialen und kognitiven Störungen spielt für die Steigerung der Lebensqualität eine ebenso eminente Rolle wie die Therapie der Krampfanfälle an sich (Devinsky 2004).

Die kognitiven Defizite bei Epileptikern sind in zahlreichen Studien belegt (Samson 2002; Sonmez *et al.* 2004). Die Art der mentalen Störungen variiert dabei stark und ist von verschiedenen Faktoren wie Alter bei Auftreten der Erkrankung, Anfallshäufigkeit- und Dauer, Anfallstyp sowie Schwere der Anfälle abhängig (Becker 1999). So fanden Nolan *et al.* Hinweise für unterschiedlich ausgeprägte Lerndefizite bei Temporallappen-, Frontallappen- und Absencenepilepsie im Kindesalter. Die stärkste Ausprägung des Lerndefizites zeigte sich bei der Temporallapenepilepsie mit schlechtester Leistung im verbalen Lernen. Die Frontallappenepilepsie ging mit signifikanten Störungen im verbalen und visuellen Gedächtnis einher. Bei der Absencenepilepsie zeigten sich nur subtile Lerndefizite (Nolan *et al.* 2004).

Ein wesentlicher Aspekt der Veränderung psychischer Verhaltensweisen und kognitiver Leistungen im Verlauf epileptischer Erkrankungen ist die Therapie der Anfälle mit Medikamenten, welche selbst negative Einflüsse auf Kognition und/oder Psyche haben können. 7% der mit antiepileptischen Medikamenten (AED) behandelten Patienten zeigen Verhaltensauffälligkeiten (Harbord 2000), wobei der Prozentsatz bei Patienten mit bereits vorbestehenden kognitiven Einschränkungen und Patienten mit Kombinationstherapie um das dreifache gesteigert ist. Interessanterweise gibt es deutliche Unterschiede der Wirkungen von AED hinsichtlich der Anwendung bei Epilepsiepatienten im Vergleich mit gesunden Probanden, wobei bei Kontrollgruppen häufig wesentlich stärkere Effekte auf die Kognition als bei Epileptikern beobachtet werden konnten (Aldenkamp 1995; Motamedi und Meador 2004).

Psyche und Kognition werden neben vielfältigen anderen Nebenwirkungen durch die verschiedenen Substanzgruppen in unterschiedlicher Form beeinflusst. Eine schwere Beeinträchtigung der kognitiven Leistung war z.B. für Topiramat nachweisbar (Fritz *et al.* 2005; Lee *et al.* 2003; Meador *et al.* 2003). Hingegen zeigen Carbamazepin, Phenytoin und Valproat keinen wesentlichen negativen Effekt, solange moderate Dosierungen und Monotherapien verwendet werden (Drane und Meador 1996). Lamotrigen zeigt ähnlich gute und zum Teil bessere Effekte auf kognitive Leistungen als die klassischen Antiepileptika (Aldenkamp und Baker 2001).

Die positiven Einflüsse von Anfallsfreiheit bzw. -reduktion auf Kognition und Verhalten überwiegen mögliche negative Effekte durch Einstellung auf AED's, wobei natürlich eine adäquate Auswahl der Medikamente und die Berücksichtigung derzeit noch unzureichend erforschter Einflüsse von Kombinationstherapien entscheidend sind und bei eventuell unter Therapie auftretenden Verhaltensänderungen gegebenenfalls eine Medikamenten-Umstellung erfolgen sollte.

1.4. Kindling als tierexperimentelles Modell für Epilepsien

Die oben genannten Veränderungen bei Epileptikern hinsichtlich Störungen von Lern- und Gedächtnisfunktionen sind in tierexperimentellen Studien untersucht worden. Als Modell für menschliche Epilepsien wurde im Tierexperiment die Technik des Kindlings entwickelt, welches erstmals näher durch Goddard (Goddard 1967; Goddard *et al.* 1969) beschrieben und nachfolgend durch zahlreiche weitere Arbeitsgruppen untersucht wurde. Der Begriff Kindling ist vom Englischen „to kindle“ (anfachen) abgeleitet. Kindling ist durch das Verabreichen von wiederholten, initial subeffektiven Krampfstimuli charakterisiert. Im Verlauf kommt es jedoch zur Ausbildung von Krampfanfällen mit zunehmender Ausprägung bis hin zu tonisch-klonischen Anfällen (Burnham 1975; Goddard *et al.* 1969). Das Kindling kann durch elektrische Reize in verschiedenen Hirnregionen, z.B. Hippocampus und Corpus amygdaloideum (elektrisches Kindling) oder die Verabreichung konvulsiver Substanzen wie z.B. Pentetrazol (PTZ) induziert werden (chemisches Kindling).

Zahlreiche Studien belegen die enge Korrelation der Prozesse beim tierexperimentellen Kindling mit durch Epilepsie bedingten klinischen und pathophysiologischen Veränderungen beim Menschen (McNamara 1988; Schmutz 1987).

So sind die verschiedenen Methoden des Kindlings ein unverzichtbarer Bestandteil bei der präklinischen Erprobung von neuen Antiepileptika. Dabei wird beispielsweise das PTZ-Kindling für generalisierte Anfälle (myoklonische Anfälle und Absenzen) und das elektrische Kindling für partielle Anfälle mit sekundärer Generalisierung in der präklinischen in vivo Testphase verwendet (Levy *et al.* 2002). Kindling als Modell ist jedoch nicht nur als pharmakologische Testmethode von großer Bedeutung. Vielfältige Untersuchungen der letzten 3 Jahrzehnte haben gezeigt, dass durch das Kindling sowohl begleitende Beeinträchtigungen in Psyche und Kognition einerseits, als auch eine massive Beeinflussung des Schlafzyklus andererseits, hervorgerufen werden.

Durch Kindling hervorgerufene Defizite in Lernen und Gedächtnis sind sowohl für elektrisches als auch chemisches Kindling nachgewiesen worden (Becker *et al.* 1992; Becker *et al.* 1997; McIntyre und Molino 1972; Stone und Gold 1988). Es wurde gezeigt, dass unterschiedliche Arten des Lerndefizits in Abhängigkeit von der verwendeten Kindlingmethode resultierten. So konnten Becker *et al.* für das PTZ- Kindling eine Verschlechterung der Lernleistung in der Shuttlebox sowie bei der Habituation auf der Lochplatte feststellen (Becker *et al.* 1992; File und Becker 1993). Beim elektrischen Kindling konnte für das Amygdala-Kindling und Kindling des dorsalen Hippocampus eine schlechtere Leistung in der Y-Kammer und für das Kindling des ventralen Hippocampus eine verminderte Leistung in der Shuttlebox nachgewiesen werden. (Becker *et al.* 1992; Becker *et al.* 1997).

Die Beeinflussung des Schlafes durch elektrisches Kindling ist ebenfalls belegt. So konnte in verschiedenen Untersuchungen eine Reduktion insbesondere des PS aber auch des SWS nach Amygdala-Kindling bei Katzen und Ratten nachgewiesen werden (Hiyoshi *et al.* 1989; Hiyoshi und Wada 1990; Raol und Meti 1998; Stone und Gold 1988).

Es liegen derzeit jedoch keine Untersuchungen vor, ob und in welcher Form das PTZ-Kindlung als tierexperimentelles Modell für generalisierte Epilepsien einen wesentlichen Einfluss auf den Schlaf-Wachrhythmus und die Verteilung von NonREM- und REM-Schlaf-Phasen hat.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, welchen Einfluss das PTZ-Kindling auf den Schlafrhythmus von Ratten hat. Weiterhin soll untersucht werden, ob die Behandlung gekindelter Tiere mit Substanzen, die einen nachgewiesenen Einfluss auf die Ausprägung des Kindlings oder des durch Kindling induzierten Lerndefizits bewirken, die eventuelle Veränderung des Schlafmusters gekindelter Ratten beeinflussen. Um diese Fragen zu prüfen, wurden vor und nach PTZ-Kindling Langzeit-EEG- und EMG-Untersuchungen bei Ratten durchgeführt.

Des Weiteren wurden die gekindelten Ratten mit Piracetam als Nootropikum und MK-801 als nichtkompetitivem NMDA-Rezeptorantagonisten behandelt und ebenfalls einer Langzeit-EEG-Untersuchung vor und nach Kindling unterzogen, um den Einfluss dieser Substanzen auf den Schlafrhythmus gekindelter Tiere zu prüfen.

Für Piracetam als Nootropikum war in vorangegangenen Untersuchungen eine Aufhebung des durch Kindling bedingten Lerndefizits und außerdem ein wirksamer Schutz gegen den beim PTZ-Kindling nachgewiesenen neuronalen Zellverlust in bestimmten Regionen des Hippocampus nachgewiesen worden, wobei die Substanz jedoch keinen positiven Effekt auf die Ausprägung der durch Kindling verursachten Anfälle hat (Pohle *et al.* 1997).

Die zweite Substanz MK-801 ((8+)-5 -methyl -10,11 -dihydro -5H-benzo (a, d) cycloheptan-5,10-imin maleat) ist ein nichtkompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist, welcher die durch Kindling hervorgerufenen Krampfanfälle effektiv unterdrückt und ebenfalls einen positiven Einfluss auf das durch Kindling verursachte Lerndefizit ausübt (Grecksch *et al.* 1994) .

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Zur Untersuchung des Einflusses von chemischem Kindling auf den Schlaf von Ratten wurden männliche Wistar-Ratten (Shoe:Wist (Shoe); DIMED Schönwalde) im Alter von 7 Wochen (bei Versuchsbeginn) verwendet.

Die Tiere wurden unter kontrollierten Versuchsbedingungen in Staibkäfigen (Typ III) mit Drahtgitteraufsatz (55x 32x 16 cm) gehalten. In den Käfigen befanden sich Gruppen von jeweils 5 Tieren.

Lichtregime: 12 h hell, 12 h dunkel, Licht an 06:00 – 18:00 Uhr,
künstliche Beleuchtung

Luftfeuchte: 55 - 60%

Temperatur: 20°C ± 2°C

Ernährung: Altromin 1326, Leitungswasser ad libitum

Einstreu: Altromin Tiereinstreu, Faser, Wechsel 3 x wöchentlich

Während der EEG- und EMG-Aufzeichnungsphasen wurden die Tiere einzeln in Kunststoffboxen (frontal durchsichtig, Maße: Höhe 36 cm, Länge 25 cm, Breite 15 cm) bei sonst unveränderten Versuchsbedingungen gehalten.

2.2. Implantation der EEG- und EMG-Elektroden

Zur Implantation der Elektroden wurden die Tiere mittels Pentobarbital (Synopharm, Barsbüttel) (40 mg/kg) intraperitoneal anästhesiert. Zunächst wurde die Kopfhaut über der Kalotte in einer Größe von 15 x 20 – 25 mm entfernt. Zusätzlich wurde ein kleiner Schnitt im Bereich des Nackens gesetzt, um den Musculus (M.) trapezius zugänglich zu machen. Anschließend erfolgte die Präparation der Kalotte sowie Säuberung, Desinfektion und Bleichung mit Wasserstoffperoxidlösung (10%) zur kompletten Entfernung jeglicher Gewebereste. Nach Abtrocknung der Kalotte und Versiegelung des Kalottenrandes mit Gewebekleber (Histoacryl^R, Braun, Melsungen), wurden die 2 EEG-Elektroden (lat = 2.0; AP= 2.0; AP= 5.0) (Paxinos und Watson 1997), nach Trepanation mit einem Dentalbohrer implantiert. Die Elektroden waren aus chromfreien Uhrenschauben, Durchmesser 0,8 mm, gefertigt, an welche Drähte aus rostfreiem Stahl gelötet wurden. Nachfolgend wurde ein Grundsockel aus Zahnzement (Paladur^R, Heraeus GmbH, Wehrheim) gegossen und anschließend die EMG-Elektroden, welche ebenfalls aus feineren, teflonisierten, rostfreien Stahldrähten bestanden, im M. trapezius verankert. Unter Gewährleistung der Kontaktfreiheit der einzelnen Elektroden untereinander wurden diese ausgerichtet und durch einen sechslöchrigen Gummisockel geführt, der auf dem oben genannten Grundsockel ebenfalls mit Zahnzement angepasst wurde. Nach Wundtrocknung und Verschluss hatten die Tiere 7 Tage zur Rekonvaleszenz (Abb.1).

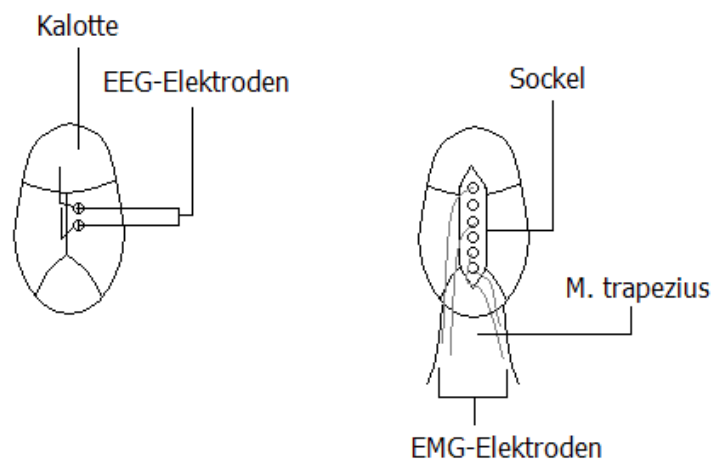


Abb.1: Schema der Anordnung der EEG-Elektroden nach Freilegung, Desinfektion und Trepanation der Kalotte und Schema der Implantation der EMG-Elektroden sowie der Befestigung des Sockels, durch dessen Bohrungen die EEG- und EMG-Elektroden geführt werden.

2.3. EEG- und EMG-Ableitung

Das Langzeit-EEG und -EMG der Tiere wurde über eine Dauer von 8 Stunden an 3 aufeinander folgenden Tagen aufgezeichnet. Die EEG-/EMG- Aufzeichnung fand während der Hellphase zwischen 8:00 und 16:00 \pm 30 min statt.

Einen Tag vor Aufzeichnungsbeginn erfolgte eine Testphase von ca. 4 Stunden um die Tiere an die veränderten Bedingungen (Ableitungskabel) zu gewöhnen.

An den 3 Aufzeichnungstagen hatten die Tiere jeweils 30 Minuten Zeit zur Adaptation an die Ableitungsbedingungen.

Die EEG-/EMG-Aufzeichnung konnte bei Gruppen von maximal 8 Tieren gleichzeitig durchgeführt werden.

Die Tiere wurden während der gesamten Aufzeichnungsphase einzeln in oben beschriebenen Kunststoffboxen in einem schallisolierten, vom EEG-Gerät getrennten Raum mit Videoüberwachung, gehalten. So war eine Aufzeichnung weitgehend ohne Störung der Tiere gewährleistet. Der Raum wurde während der Aufzeichnungsphase nur zur Behebung von Zwischenfällen betreten.

Die Kunststoffboxen befanden sich zur Vermeidung von elektrischen Interferenzen in einem Faraday'schen Käfig.

Die weiteren Haltungsbedingungen (Lichtverhältnisse, Temperatur, Luftfeuchte, Fütterung und Streuwechsel) blieben unverändert.

Vor Aufzeichnungsbeginn wurde das Ableitkabel über einen 5-poligen Stecker mit dem Sockel des Tieres befestigt, sowie über einen Diodenstecker mit dem EEG-Gerät verbunden. Eine Zugentlastung war durch eine Spiralfeder gegeben. Der obere Steckkontakt war unbegrenzt axial drehbar gelagert (Swivel), so dass die Tiere eine ausreichende Bewegungsfreiheit während der Aufzeichnungsphase hatten.

Zur Aufzeichnung des EEG's und EMG's diente das Gerät Neurofax 4418G, Hersteller Nihon Khoden, mit 18 Kanälen. Der Papiervorschub betrug 0,5 mm/s (1 Seite entspricht 10 Minuten Aufzeichnungsdauer). Die Aufzeichnung wurde nach einer Rekonvaleszenzzeit von 7 Tagen nach Präparation begonnen.

Die Aufzeichnung nach Kindling begann jeweils am 4. Tag nach Beendigung des Kindlings, da ein längerer Transport zum Schlaflabor unumgänglich war und erneut Zeit zur Adaptation an die Aufzeichnungsbedingungen benötigt wurde. Nach Beendigung der Aufzeichnung wurden die Zeiten für die Zustände Wachsein (W), NonREM-Schlaf bzw. slow-wave-sleep (SWS) und REM-Schlaf bzw. paradoxer Schlaf (PS) minutengenau visuell nach Standardkriterien (Wetzel et al 1994) erfasst (Abb.2, genauere Erläuterungen bitte ich S. 23 zu entnehmen).

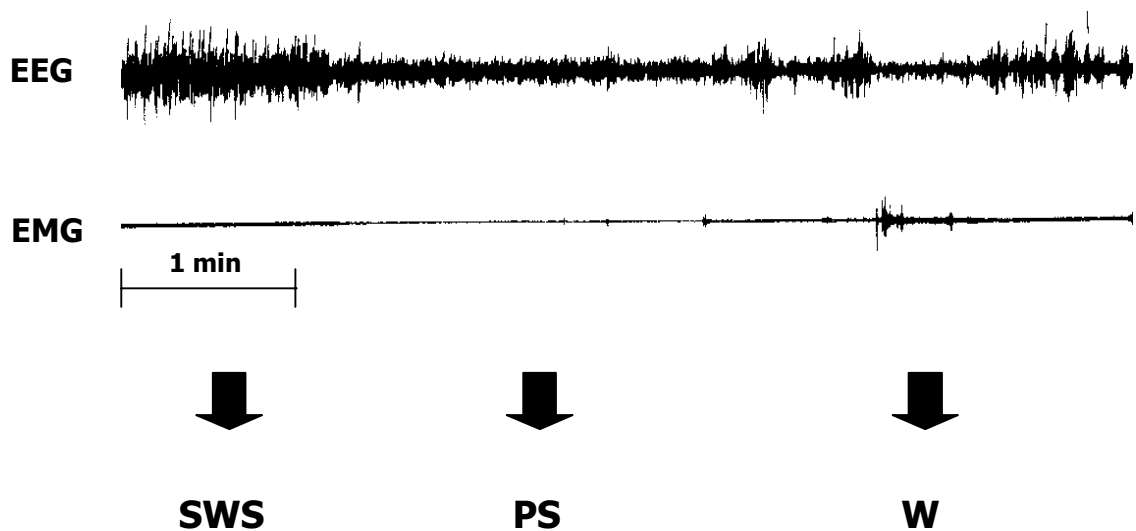


Abb.2: Darstellung des EEG und darunter das EMG eines einzelnen Tieres. Entsprechend der Amplituden von EEG und EMG kann eine Zuordnung der Schlafphasen paradoxer Schlaf (PS), Slow-Wave-Sleep (SWS) und Wachsein (W) erfolgen.

2.4. Kindling und pharmakologische Behandlung

2.4.1 Akutkrampf

Zur Differenzierung zwischen durch Kindling verursachten und durch einzelne Krampfanfälle bedingten Schlafveränderungen bei Ratten wurden zunächst EEG und EMG-Aufzeichnungen vor (Baseline) und 24 Stunden nach Injektion einer konvulsiven Dosis PTZ (45 mg/kg KG, i.p.) zur Auslösung eines generalisierten Krampfanfalles durchgeführt. Die Kontrolltiere erhielten entsprechend eine einmalige Injektion isotonischer Kochsalzlösung (NaCl). Das Injektionsvolumen betrug 10 ml/kg KG.

2.4.2. Grundversuch (Kindling)

Zur Induktion des Kindlings wurde Pentylenetetrazol (Pentetrazol^R, Roth, Karlsruhe) verwendet. Hierbei erhielten die Tiere Montag, Mittwoch und Freitag eine initial subkonvulsive Dosis von 37,5 mg/kg intraperitoneal (entsprechend der ED₁₆ für tonisch-klonische Krampfanfälle). Das Injektionsvolumen betrug 10 ml/kg. Im Folgenden wurden die Tiere 20 min beobachtet und das Krampfverhalten entsprechend einer modifizierten Skala nach Racine beurteilt (Racine 1972), wobei folgende Stufen zu unterscheiden sind (Becker *et al.* 1992):

- Stufe 0: Keine Reaktion
- Stufe 1: Faziale und auriculäre Faszillationen
- Stufe 2: Myoklonien am ganzen Körper
- Stufe 3: Aufrichten
- Stufe 4: Klonische Krämpfe; Aufrichten und Fallen in Seitenlage
- Stufe 5: Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Fallen in Rückenlage und/oder Rotation um vertikale Achse

Als Kriterien für das erworbene Kindlingsyndrom wurde festgelegt, dass die Tiere mindestens 13 Injektionen bzw. dreimal in Folge Krampfstufe 4 - 5 erreicht haben mussten.

2.4.3. Substanzversuch (Kindling und pharmakologische Behandlung)

Zur Untersuchung des Behandlungseffektes auf das Schlafmuster der gekindelten Tiere wurden die Substanzen Piracetam (Arzneimittelwerk, Dresden) und MK-801 (Tocris, Bristol, UK) verwendet.

Die Tiere wurden jeweils 60 Minuten vor der PTZ-Injektion mit 100 mg/kg Piracetam intraperitoneal behandelt. Bei MK-801 betrug die Dosierung 0,3 mg/kg bei einer Vorbehandlungszeit von 30 Minuten. Die Injektionsvolumina betragen für beide Substanzen 10 ml/kg.

Im Weiteren erfolgte nach der PTZ-Injektion die Beurteilung der Krampfintensität nach oben beschriebenem Schema.

Die Kontrolltiere erhielten intraperitoneale Injektionen isotonischer Kochsalzlösung (Volumen: 10 ml/kg) in gleicher Anzahl.

2.5. Zeitlicher Ablauf der Versuche

2.5.1. Akutkrampf

Der Versuch des Akutkrampfes diente zur Untersuchung des Effektes einer einmaligen konvulsiven PTZ-Injektion (Dosis 45 mg/kg) mit nachfolgendem tonisch-klonischem Krampfanfall der Stufe 4 - 5 nach Racine auf den Schlafrythmus der Tiere. Hier wurde den Tieren 72 Stunden nach Aufzeichnung der Baseline die einmalige Dosis PTZ injiziert und 24 Stunden später mit der Ableitung des EEG's begonnen (auch hier wieder jeweils 8 Stunden an 3 aufeinander folgenden Tagen). Die Kontrolltiere erhielten eine einmalige NaCl-Injektion. Siehe Abb.3.

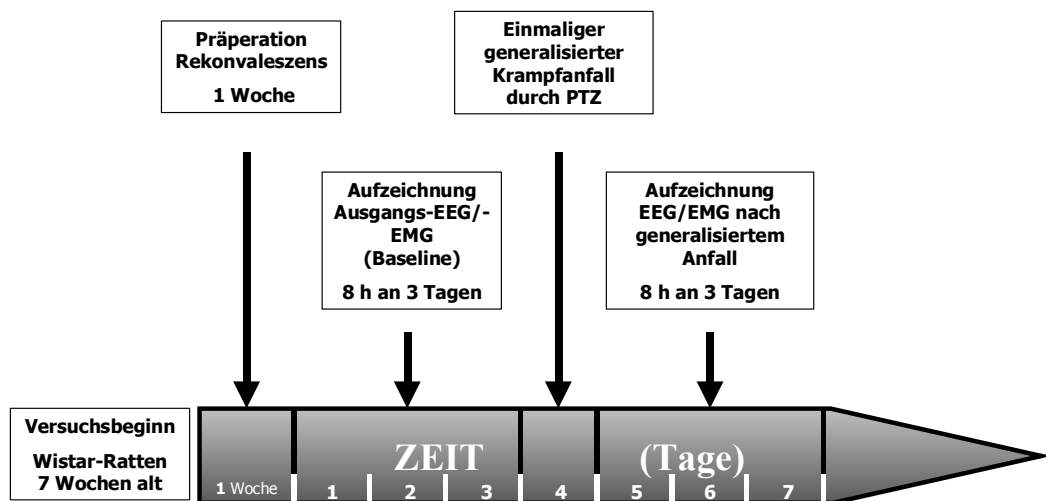


Abb.3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen des Schlafrythmus nach Provokation eines akuten generalisierten Krampfanfalls durch eine einmalige Injektion PTZ in konvulsiv wirksamer Dosierung (45 mg/kg) i.p.. Beginn der Aufzeichnungen 24 Stunden nach dem Krampfanfall.

2.5.2. Grundversuch (Kindling) und Substanzversuch (Kindling und pharmakologische Behandlung)

Im Alter von 7 Wochen wurden den Tieren in Gruppen von 10 bis 12 die EEG - und EMG-Elektroden implantiert. Nach 7 Tagen Rekonvaleszenz erfolgte die Ableitung des Ausgangs-EEG's über 3 Tage je 8 Stunden (Baseline). Anschließend wurden die Tiere 28 Tage gekindelt. Im Weiteren erfolgte nach 4-tägiger Adaptationsphase die Aufzeichnung des Langzeit-EEG's und -EMG's nach Kindling bzw. Behandlung (3 Tage jeweils 8 Stunden) entsprechend Abb.4. Während des Substanzversuches erfolgte zusätzlich zum Kindling die pharmakologische Behandlung der gekindelten Tiere mit Piracetam oder MK-801. Der zeitliche Ablauf entspricht dem des Grundversuches (Abb.4).

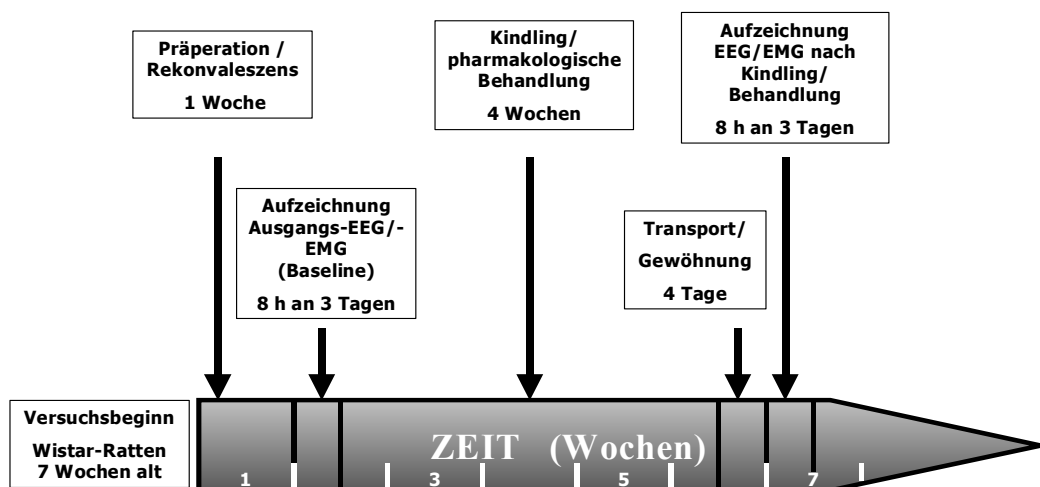


Abb.4: Zeitlicher Ablauf des Grund- und Substanzversuches. Nach Präparation und 1 wöchiger Rekonvaleszenz wurde das Ausgangs-EEG/-EMG aufgezeichnet. Nachfolgend wurden die Tiere über 4 Wochen gekindelt bzw. gekindelt und pharmakologisch behandelt. Nach 4 tägiger Adaptationszeit wurden erneut EEG und EMG über 3 Tage a 8 Stunden abgeleitet.

2.6. Auswertung und Statistik

Die EEG/EMG-Aufzeichnung wurde in folgender Weise einer visuellen Klassifizierung nach Standardkriterien (Wetzel *et al.* 1994; Wetzel und Matthies 1986) in drei Vigilanzzustände unterzogen (Abb.2). Jede Minute der Aufzeichnung wurde danach beurteilt, welcher der folgenden Zustände in dieser Minute überwiegend vorkam: Abschnitte mit relativ kleiner EEG-Amplitude (d.h. $\frac{1}{2}$ oder $< \frac{1}{2}$ im Vergleich zu SWS) und deutlich ausgeprägter EMG-Aktivität wurden als Wachzustand (W) gewertet, Abschnitte mit relativ großer EEG-Amplitude (s.o.) und sehr geringer oder in der Aufzeichnung nicht erkennbarer EMG-Aktivität als Non-REM-Schlaf oder slow-wave sleep (SWS) und Abschnitte mit relativ kleiner EEG-Amplitude (ähnlich wie in W) aber vollständig fehlender EMG-Aktivität als REM-Schlaf oder paradoxer Schlaf (PS). Während der Aufzeichnung konnte die EEG- und EMG-Aktivität verfolgt und das Verhalten des Tieres (über eine Videokamera) beobachtet, protokolliert und zur Auswertung herangezogen werden.

Die Daten wurden manuell je Tier und Aufzeichnungstag eingegeben und anschließend rechnergestützt verarbeitet, da eine automatisierte Auswertung des EEG's und EMG's aufgrund der hohen individuellen Variationsbreite unzureichend ist. Zur Datenerfassung und -verarbeitung wurden ein Turbopascalprogramm sowie Microsoft-Excel^R benutzt.

Der Parameter PS bezogen auf die Gesamtschlafdauer (PS/S) wurde folgendermaßen ermittelt: $PS/S = PS / (PS + SWS)$

Zur graphischen Darstellung wurde die Software Graph-Pad Prism^R verwendet.

Für die einzelnen Schlafphasen wurde der prozentuale Anteil der Gesamtdauer pro Aufzeichnungstag ermittelt und der Mittelwert über die 3 Aufzeichnungstage zur statistischen Auswertung herangezogen.

Beim Akutkrampfversuch wurden der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test zur statistischen Auswertung des Anteils der Schlafstadien verwendet.

Beim Grund- und Substanzversuch erfolgte die statistische Auswertung der Ergebnisse mittels dem allgemeinen linearen Modell, wobei hier die univariate Varianzanalyse, sowie im Weiteren der one-way-ANOVA-Test mit post hoc Bonferroni-Test Verwendung fanden.

Zur Auswertung der Anfallsintensität in Abhängigkeit vom Kindling und der jeweiligen Behandlung wurde das allgemeine lineare Modell für Messwertwiederholungen herangezogen.

Die Korrelation zwischen Anfallsintensität und REM-Schlaf-Defizit wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman verifiziert.

Als Signifikanzschwelle wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS+, Version 10.0.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluss eines Krampfanfalls bedingt durch Pentetrazol auf den Schlafrhythmus von Ratten

Zur Untersuchung, ob ein einmaliger tonisch-klonischer Krampfanfall zu Veränderungen im Schlafmuster von Ratten führt, wurde den Tieren nach Aufzeichnung der Baseline einmalig eine konvulsiv wirksame Dosis Pentetrazol injiziert. Nach 24 Stunden erfolgte die erneute Registrierung des EEG über 3 Tage. Es wurde keine signifikante Änderung des Schlafmusters im Wilcoxon-T-Test und Mann-Witney-U-Test nachgewiesen (Abb.5, Abb.6).

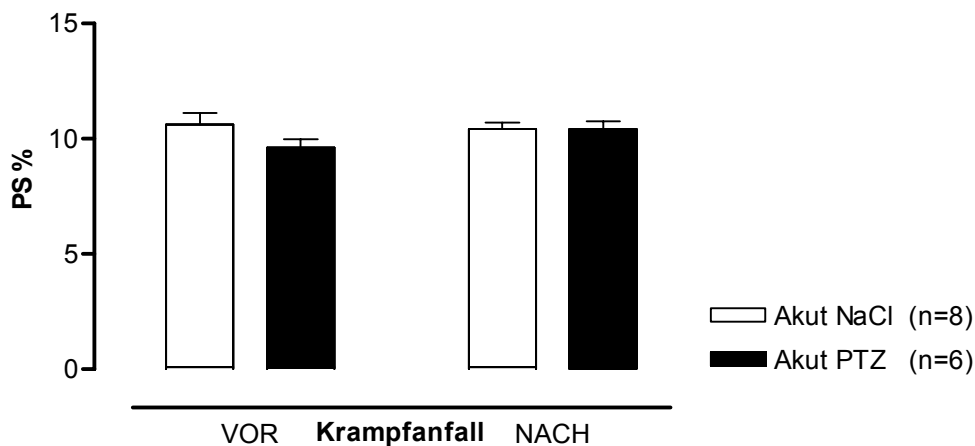


Abb.5: Paradoxe Schlaf in Prozent, 8 h Aufzeichnungsdauer je Tag gemittelt über 3 Tage und SEM, vor und nach Injektion einer konvulsiven Dosis PTZ mit nachfolgendem generalisiertem Krampfanfall (Akut PTZ, n=6) im Vergleich mit Kontrollen, welche eine einmalige NaCl-Injektion erhielten (Akut NaCl, n=8): Bei der Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Änderungen des PS.

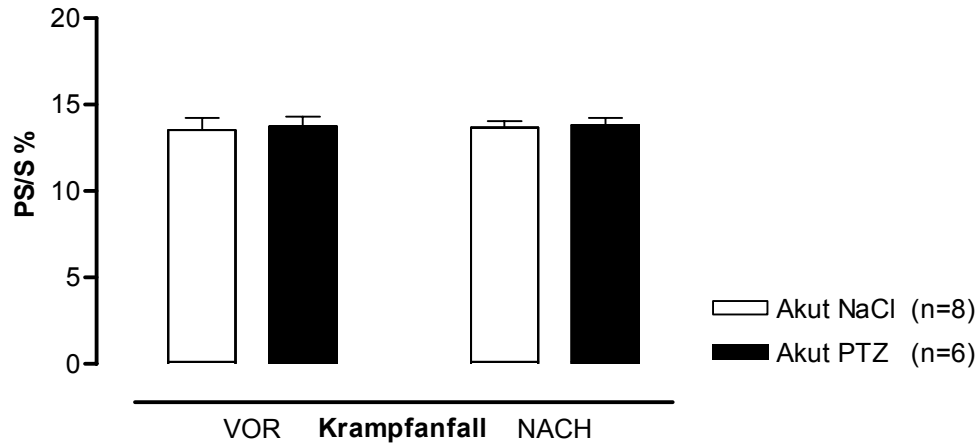


Abb.6: Paradoxer Schlaf bezogen auf Gesamtschlaf in Prozent (PS/S%), 8 h Aufzeichnungsdauer je Tag gemittelt über 3 Tage und SEM: Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Tieren mit einmaligem Krampfanfall (Akut PTZ, n= 6) und Kontrollen (Akut NaCl, n=8).

3.2. Auswirkung von Kindling mit Pentetrazol und Behandlung mit Piracetam auf das Schlafmuster

Das Kindling der Tiere (PTZ) hatte eine Reduktion des PS im Vergleich zu den Kontrollen (NaCl) und den mit Piracetam behandelten Kontrollen (Pir-NaCl) zur Folge. Dieses Defizit an PS konnte durch die Behandlung der gekindelten Tiere mit Piracetam (Pir-PTZ) nicht aufgehoben werden. Während vor der Behandlung keine relevanten Unterschiede in der Dauer des PS feststellbar waren ($F_{3, 40}=1,834$; $p=0,158$), zeigte sich nach Kindling und Behandlung eine Reduktion des PS bei den Gruppen PTZ und Pir-PTZ im Vergleich ($F_{3, 40}=8,543$; $p<0,001$) zur NaCl-Gruppe und Pir-NaCl-Gruppe. Post hoc konnte mit dem Bonferroni-Test eine signifikante Reduktion des PS der PTZ-Gruppe im Vergleich zur NaCl-Gruppe ($p=0,001$) und Pir-NaCl-Gruppe ($p=0,017$) sowie zwischen der Gruppe Pir-PTZ und der NaCl-Gruppe ($p=0,006$) und den Tieren der Gruppe Pir-NaCl ($p=0,042$) nachgewiesen werden (Abb.7).

Die Reduktion des PS bei den gekindelten Tieren ist hauptsächlich durch eine Verringerung der durchschnittlichen Episodendauer des PS bedingt. Die Episodendauer des PS ist im Vergleich zu allen anderen Gruppen nur bei der PTZ-Gruppe nach Kindling und Behandlung signifikant erniedrigt ($F_{3, 40}=4,48$; $p=0,009$). Post hoc besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der PTZ-Gruppe und behandelten Kontrollen ($p=0,034$) und nicht behandelten Kontrollen ($p=0,015$). Vor Kindling und Behandlung waren keine Unterschiede nachweisbar ($F_{3, 40}=1,408$; $p=0,256$). Die Reduktion der Episodendauer des PS ist bei der Gruppe Pir-PTZ nicht signifikant (Abb.8).

Die Episodenanzahl des PS ist bei den beiden gekindelten Gruppen PTZ und Pir-PTZ nur in Tendenz reduziert ($F_{3, 40}=2,441$; $p=0,08$), (Abb.9).

Ähnlich den Resultaten für PS sind die Ergebnisse beim PS bezogen auf den Gesamtschlaf (PS/S). Es zeigt sich auch hier ein Unterschied zwischen den Gruppen nach Kindling und Behandlung ($F_{3, 40}=10,073$; $p<0,001$), wobei zuvor kein Unterschied nachweisbar war ($F_{3, 40}=2,412$; $p=0,082$). Post hoc ergab sich eine signifikante Reduktion von PS/S der PTZ-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen nach Kindling und Behandlung ($p=0,001$) sowie in Tendenz im Vergleich zur Pir-NaCl-Gruppe ($p=0,082$). Die Pir-PTZ-Gruppe zeigt eine Reduktion des PS/S im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,001$) und zur Gruppe Pir-NaCl ($p=0,042$), (Abb.10).

Der Parameter SWS wies weder vor ($F_{3, 40}=0,555$; $p=0,648$) noch nach Behandlung und Kindling ($F_{3, 40}=1,404$; $p=0,257$) der Tiere Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Abb.11).

Beim Parameter W war ebenfalls kein signifikanter Unterschied vor ($F_{3, 40} =0,111$; $p=0,953$) und nach Kindling/Behandlung ($F_{3, 40}=2,367$; $p=0,087$) feststellbar (Abb.12).

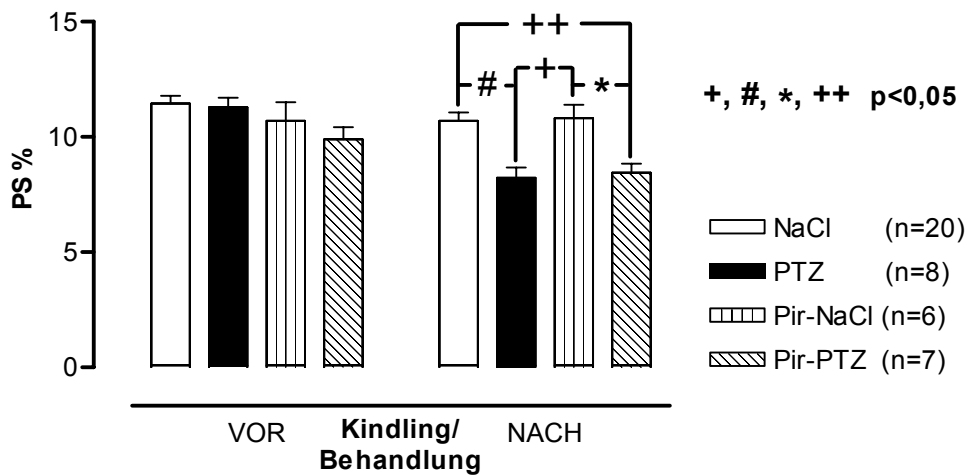


Abb.7: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Anteil PS in Prozent bezogen auf 8 h Aufzeichnungsdauer gemittelt über 3 Tage und SEM: Eine signifikante Reduktion des PS ist nach Kindling und Behandlung bei den Gruppen PTZ (#, + p<0,05) und Pir-PTZ (++, * p<0,05) im Vergleich zu den Gruppen NaCl und Pir-NaCl nachweisbar.

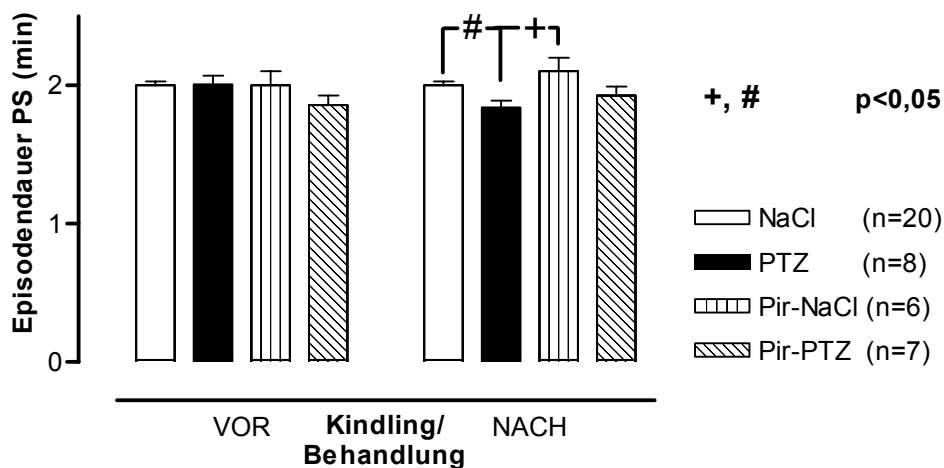


Abb.8: Kindling und Behandlung mit Piracetam, durchschnittliche Episodendauer von PS in Minuten, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Eine Reduktion der Episodendauer ist nach Kindling und Behandlung bei der PTZ-Gruppe im Vergleich zu den Gruppen NaCl und Pir-NaCl nachweisbar (#, + p<0,05).

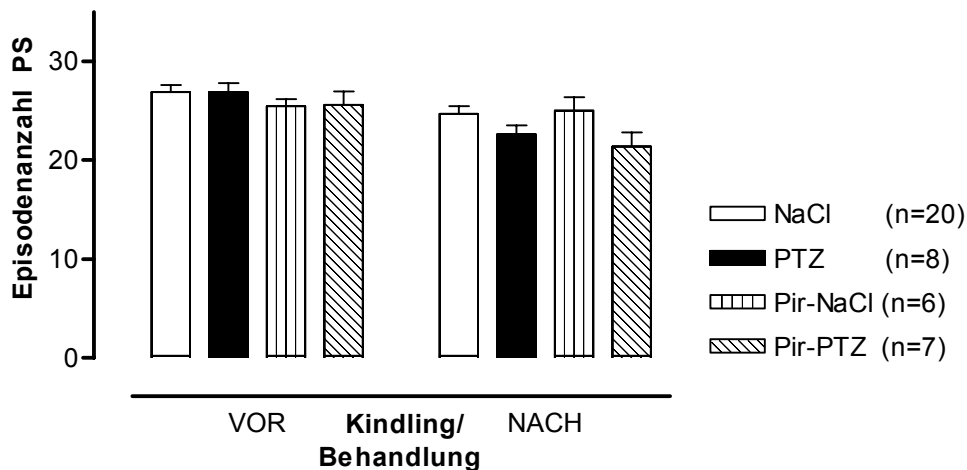


Abb.9: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Anzahl der PS-Episoden Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es besteht keine signifikante Reduktion nach Kindling bei den gekindelten Tieren (PTZ und Pir-PTZ) im Vergleich zu den Kontrollgruppen NaCl und Pir-NaCl.

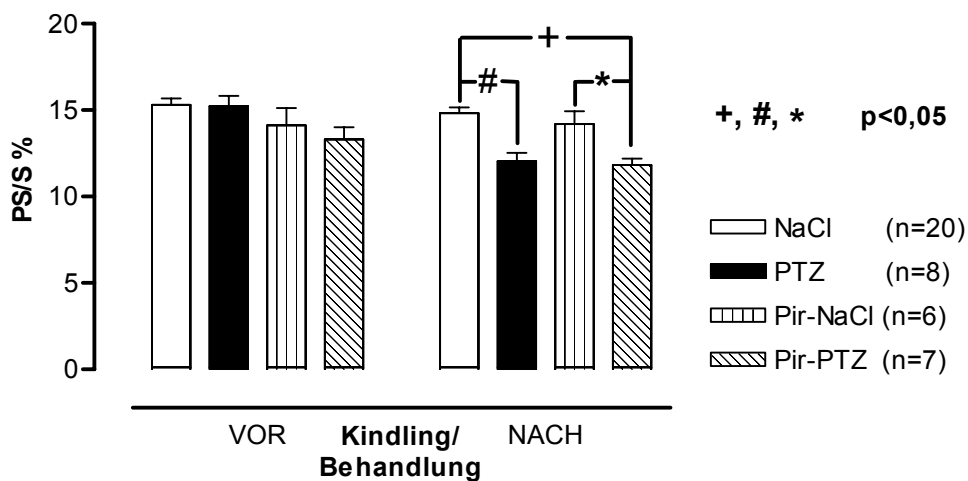


Abb.10: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Gesamtdauer von PS bezogen auf die Gesamtschlafdauer in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es ist eine Reduktion bei gekindelten und mit Piracetam behandelten gekindelten Tieren im Vergleich zur Gruppe NaCl nachweisbar (+, # $p < 0,05$). Die mit Piracetam behandelten und gekindelten Tiere (Pir-PTZ) haben signifikant weniger PS/S im Vergleich zur Gruppe Pir-NaCl (* $p < 0,05$).

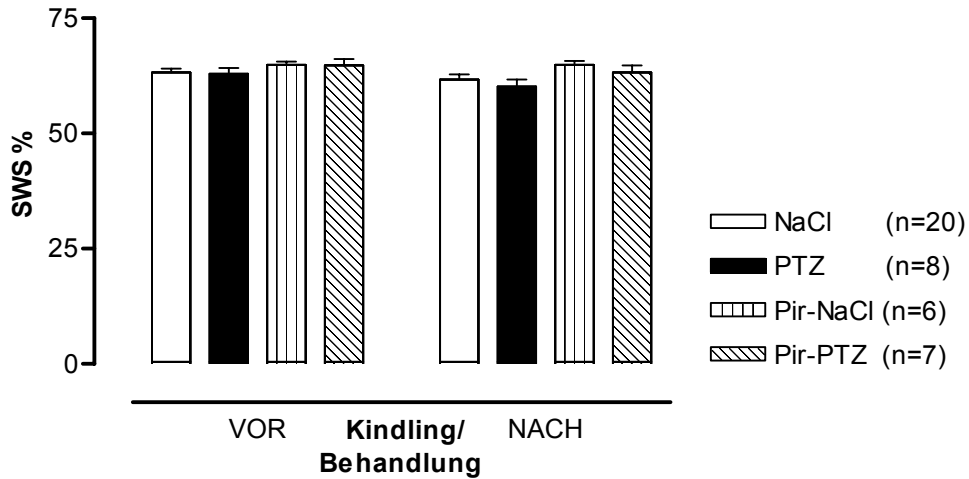


Abb.11: Anteil SWS in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h und SEM: Weder vor noch nach Kindling und Behandlung mit Piracetam wurden signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.

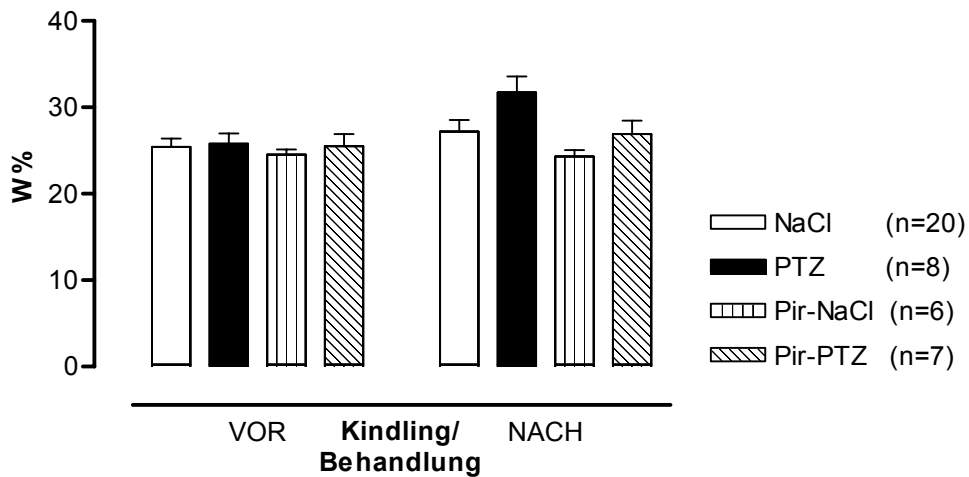


Abb.12: Kindling und Behandlung mit Piracetam, durchschnittlicher Anteil der Wachphasen in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

3.4. Auswirkung von Kindling mit Pentetrazol und Behandlung mit MK-801 auf das Schlafmuster

Wie schon oben beschrieben hat das PTZ-Kindling eine deutliche Reduktion des PS zur Folge. Vor Kindling/Behandlung waren keine Unterschiede hinsichtlich des PS zwischen den Gruppen nachweisbar ($F_{3, 39}=0,954$; $p=0,425$). Nach Kindling und Behandlung wiesen die Tiere der Gruppe PTZ einen reduzierten Anteil von PS im Vergleich zur Gruppe NaCl auf ($F_{3, 39}=5,312$; $p=0,004$; post hoc mittels Bonferroni $p=0,002$), (Abb.13). Die Tiere der Gruppe MK-801-PTZ und MK-801-NaCl zeigten keine Beeinflussung des PS im Vergleich zur Kontrollgruppe NaCl nach Kindling und Behandlung.

Die PS-Episodendauer war dem entsprechend nur bei der PTZ-Gruppe signifikant nach Kindling und Behandlung verkürzt ($F_{3, 39}=4,244$; $p=0,011$). Post hoc war im Bonferroni-Test ein signifikanter Unterschied zwischen der PTZ-Gruppe und den Gruppen NaCl ($p=0,019$) und MK-801-PTZ ($p=0,041$) feststellbar (Abb.14).

Die Anzahl der PS-Episoden (Abb.15) zeigte keine signifikanten Unterschiede vor ($F_{3, 39}=0,621$; $p=0,606$) und nach Kindling und Behandlung ($F_{3, 39}=1,59$; $p=0,209$).

Eine Reduktion des PS/S (Abb.16) war nur in der PTZ-Gruppe nach Kindling und Behandlung zu beobachten ($F_{3, 39}=4,853$; $p=0,006$; $p=0,003$ post hoc, Bonferroni-Test), während vor Kindling und Behandlung keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden ($F_{3, 39}=0,975$; $p=0,415$), (Abb.16). Die Gruppen MK-801-PTZ und MK-801-NaCl hatten kein PS/S-Defizit im Vergleich zur NaCl-Gruppe.

Beim Parameter SWS waren keine Differenzen zwischen Gruppen vor ($F_{3, 39}=0,612$; $p=0,612$) und nach Kindling und Behandlung ($F_{3, 39}=0,520$; $p=0,671$) zu ermitteln (Abb.17).

Für den Parameter W ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen vor Kindling/Behandlung ($F_{3, 39}=0,559$; $p=0,645$) und nach Kindling/Behandlung ($F_{3, 39}=1,462$; $p=0,241$), (Abb.18).

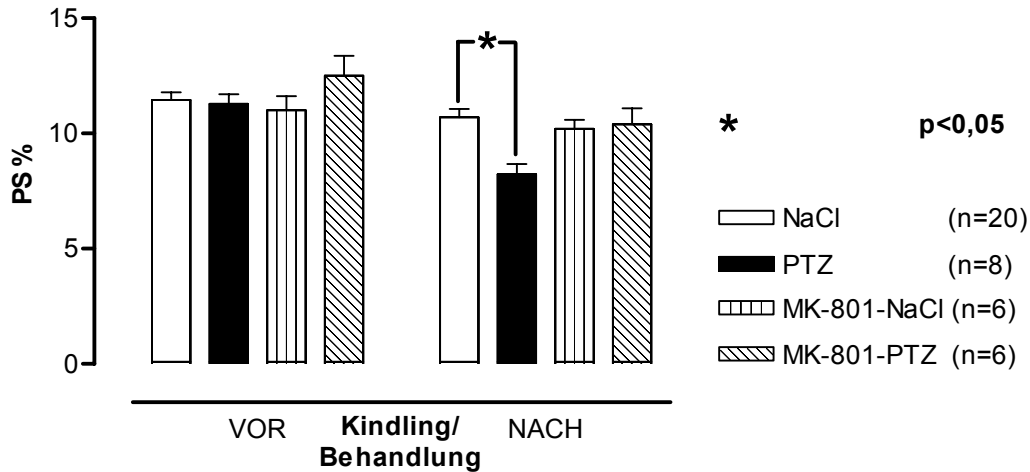


Abb.13: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil von PS in Prozent gemittelt über 3 Aufzeichnungstage je 8 h und SEM: Eine signifikante Reduktion von PS ist für die Gruppe PTZ im Vergleich zur Kontrollgruppe (NaCl) nachweisbar (* $p < 0,05$).

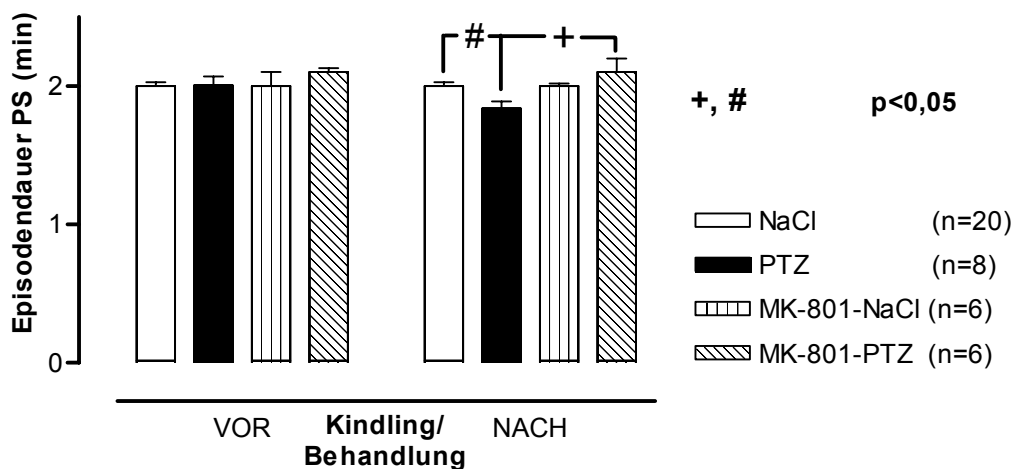


Abb.14: Kindling und Behandlung mit MK-801, Episodendauer von PS, gemittelt über 3 Tage bei einer Aufzeichnungsdauer von je 8 h und SEM: Eine signifikante Reduktion der Episodendauer der Gruppe PTZ im Vergleich zur NaCl-Gruppe (# $p < 0,05$) und zur MK-801-PTZ-Gruppe (+ $p < 0,05$) war nachzuweisen.

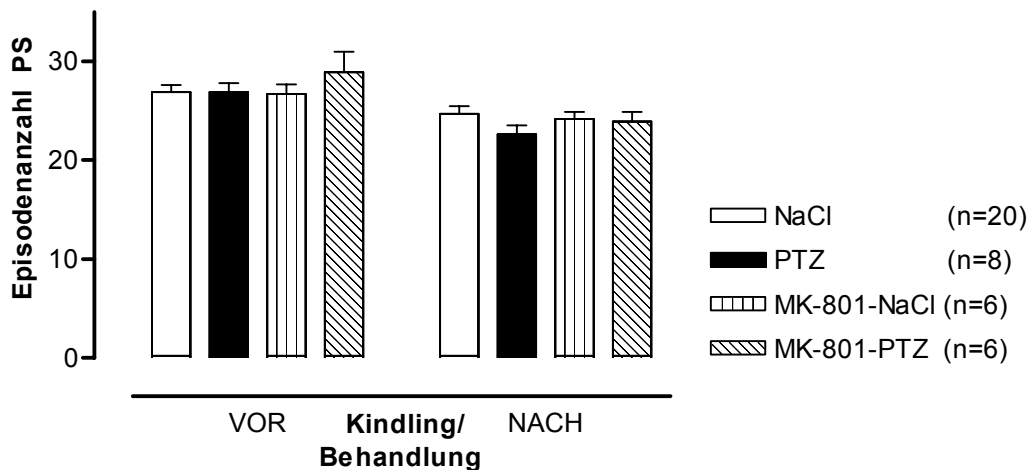


Abb.15: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anzahl der PS-Episoden gemittelt über 3 Aufzeichnungstage mit je 8 Stunden Aufzeichnungsdauer und SEM: Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar.

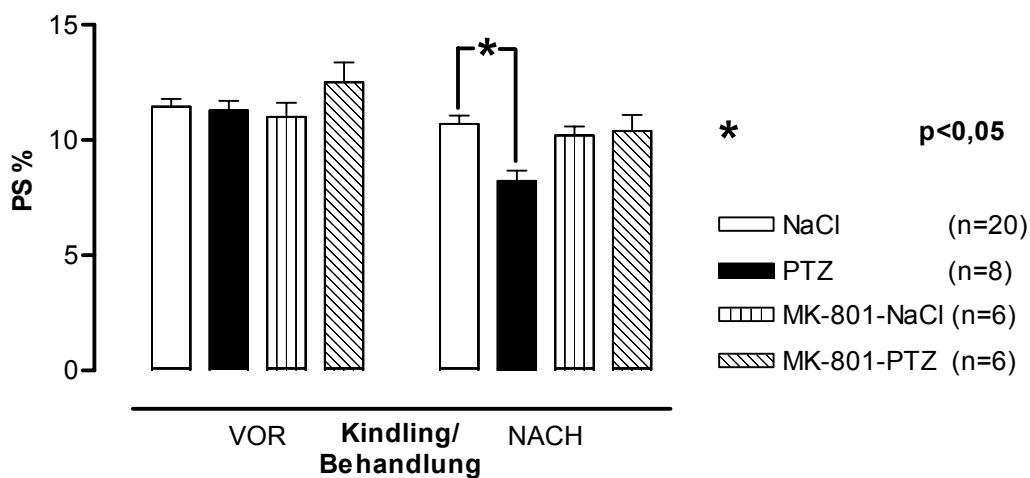


Abb.16: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil PS/S in Prozent gemittelt über 3 Tage mit je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Der Parameter war bei der PTZ-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (NaCl) signifikant reduziert (* $p < 0,05$).

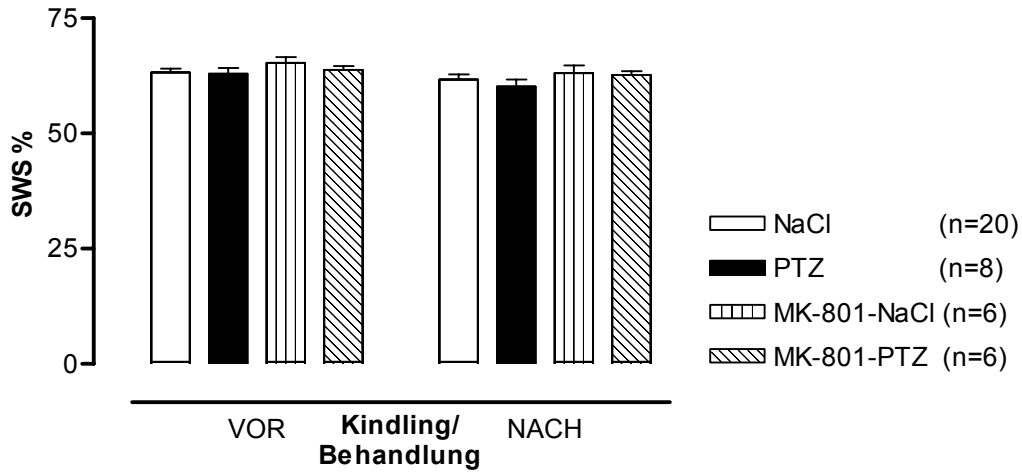


Abb.17: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil SWS in Prozent gemittelt über 3 Tage mit je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede.

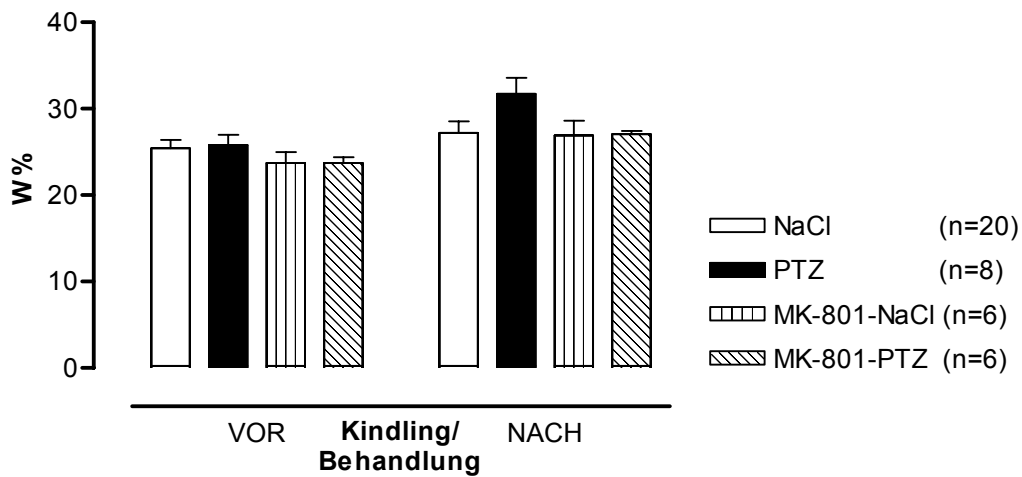


Abb.18: Kindling und Behandlung mit MK-801, prozentualer Anteil der Wachphasen, gemittelt über 3 Tage, 8 h Meßdauer pro Tag und SEM: Es waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

3.5. Krampfintensität in Abhängigkeit von der Substanzkombination

Die gekindelten Tiere (PTZ) haben während der letzten 4 Injektionen Anfallsintensitäten von über 4 erreicht. Die Behandlung der gekindelten Tiere mit Piracetam zeigte keine relevante Wirkung auf die Anfallsintensität ($F_{1, 13}=1,790$; $p=0,204$), (Abb.19).

Die mit MK-801 behandelten Tiere zeigten signifikant niedrigere Krampfstufen als die gekindelten Tiere ohne Behandlung ($F_{1, 12}=5,200$; $p=0,042$), (Abb.20).

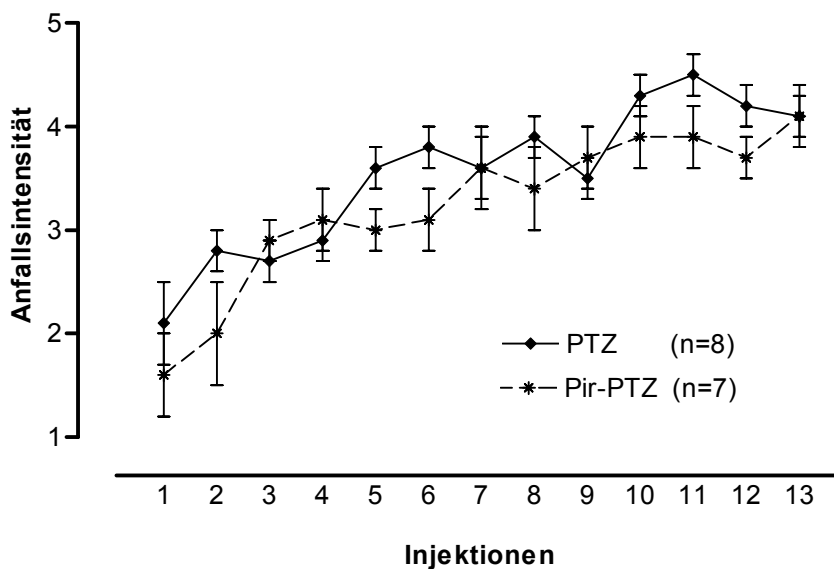


Abb.19: Anfallsintensitäten der Gruppen PTZ und Pir-PTZ während Kindling und Behandlung, Mittelwerte \pm SEM: Die Behandlung mit Piracetam hatte keinen Einfluss auf die Anfallsintensität.

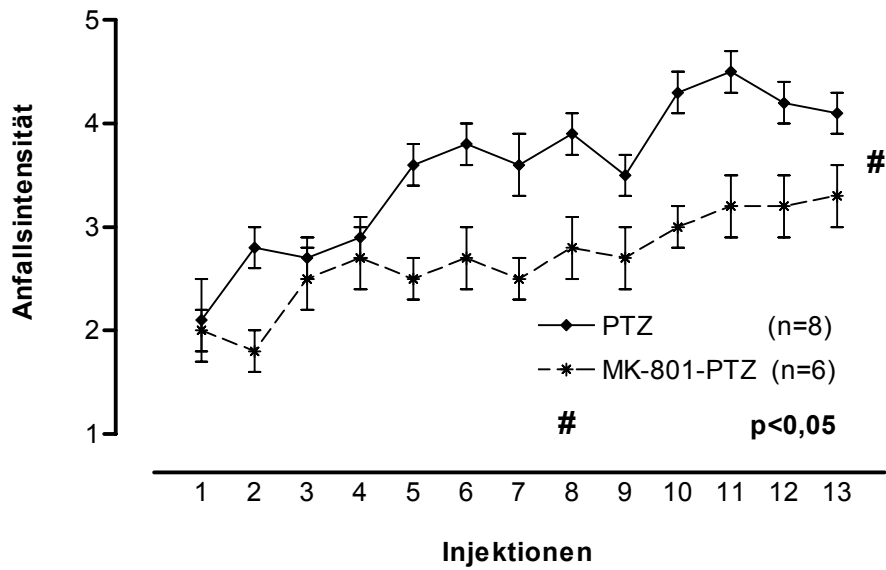


Abb.20: Anfallsintensitäten der Gruppen PTZ und MK-801-PTZ während Kindling und Behandlung, Mittelwerte \pm SEM: Die Behandlung der gekindelten Tiere mit MK-801 vermochte die Stärke der Anfälle signifikant zu senken (# $p<0,05$).

3.6. Abhängigkeit zwischen Anfallsintensität und Reduktion des paradoxen Schlafes bei gekindelten Tieren

Bei den Gruppen, welche eine signifikante PS-Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Kindling aufwiesen, wurde die Korrelation von Änderung des PS vor und nach Kindling/Behandlung mit den erreichten Anfallsintensitäten während Kindling und Behandlung untersucht.

Bei den mit PTZ gekindelten, nicht behandelten Tieren ist eine direkte Korrelation zwischen erreichter Anfallsintensität (Durchschnittliche Anfallsintensität nach den letzten 3 Injektionen) und PS-Defizit (PS % vor Kindling – PS % nach Kindling) mittels Korrelationskoeffizienten nach Spearman nachweisbar ($r_s=0,747$, $p=0,017$, Abb.21). Diese Korrelation war bei der Gruppe Pir-PTZ (Abb.22), welche nach Kindling ebenfalls ein signifikantes PS-Defizit im Vergleich zu den Kontrollgruppen aufweist, aufgehoben ($r_s=0,067$, $p=0,485$, Korrelationskoeffizient nach Spearman).

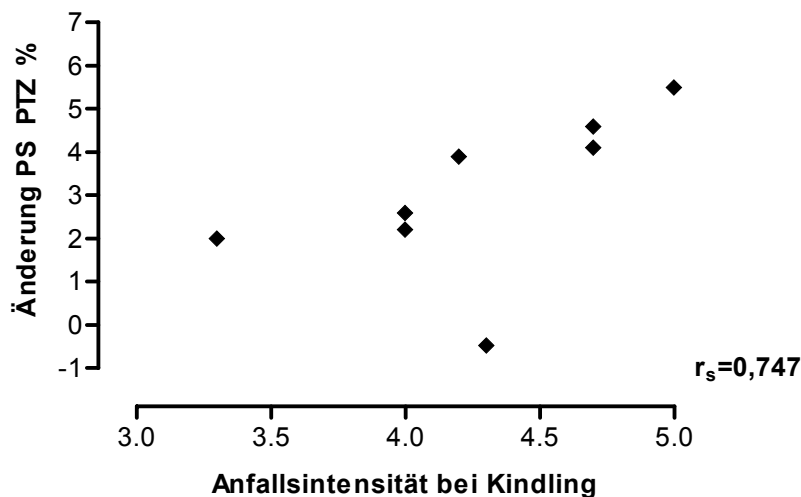


Abb.21: Änderung von PS (Differenz von PS% vor Kindling und PS% nach Kindling) bei der mit PTZ gekindelten Gruppe in Abhängigkeit der beim Kindling erreichten Anfallsintensität (Durchschnittliche Anfallsintensität nach den letzten 3 Injektionen, $n=8$): Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Spearman ($r_s=0,747$, $p<0,05$).

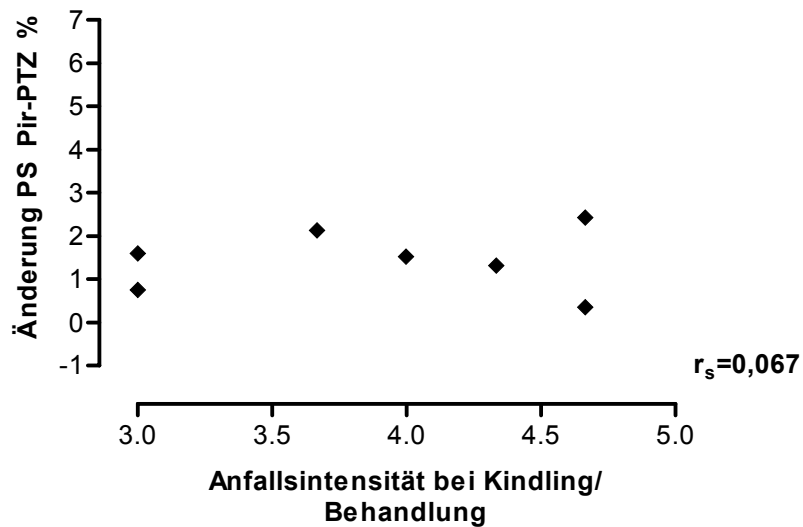


Abb.22: Änderung von PS (Differenz von PS prä- und post-Kindling/Behandlung der Gruppe Pir-PTZ in Prozent in Abhängigkeit der Anfallsintensität (Mittelwert der Anfallsintensität nach den letzten 3 Injektionen, n=7). Es ist keine Korrelation festzustellen ($r_s=0,067,$).

4. Diskussion

Epilepsien bewirken nicht nur aufgrund der unvorhersehbaren Anfälle, sondern auch durch die Beeinträchtigung psychischer und kognitiver Funktionen eine Minderung der Lebensqualität von betroffenen Patienten (Campos-Castello und Campos-Soler 2004; Devinsky 2004). Ein nicht zu unterschätzender Faktor ist die gegenseitige Beeinflussung von Epilepsie und Schlaf. Da der Schlaf nachgewiesenermaßen einen determinierenden Einfluss auf Lernen und Gedächtnis hat, ist ein enger Zusammenhang zwischen diesen drei Phänomenen zu erwarten. Insbesondere beim elektrischen Kindling als Modell für komplex-partielle Epilepsien konnte einerseits eine Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis, und andererseits eine signifikante Beeinflussung des Schlafrhythmus nachgewiesen (Hiyoshi und Wada 1990; Stone und Gold 1988) und somit eine Analogie zu humanen Epilepsien hergestellt werden. Beim PTZ-Kindling als Modell für generalisierte Epilepsien sind ebenfalls differenzierte Untersuchungen der Beeinflussung der Kognition erfolgt (Becker *et al.* 1992). Eine Charakterisierung der durch das PTZ-Kindling hervorgerufenen Schlafveränderungen liegt bisher nicht vor. Die Aufgabe dieser Arbeit bestand in der Untersuchung der Einflüsse des PTZ-Kindlings auf den Schlafrhythmus von Ratten und die Untersuchung des Einflusses von Substanzen, welche einen nachgewiesenen Effekt auf das durch PTZ-Kindling induzierte Lerndefizit haben.

In den hier dargestellten Untersuchungen konnte erstmals eine Beeinflussung des Schlafrhythmus von Ratten durch das PTZ-Kindling nachgewiesen werden. Das PTZ-Kindling hat eine signifikante Reduktion des paradoxen Schlafes im Vergleich zu nicht gekindelten Tieren zur Folge (Abb.5, Abb.13). Während eine Behandlung mit MK-801 das durch das Kindling bedingte PS-Defizit aufhebt (Abb.13, Abb.16), kann eine Vorbehandlung mit Piracetam die Ausbildung des PS-Defizits nicht verhindern (Abb.7, Abb.10). Diese Ergebnisse demonstrieren erstmalig, dass das PTZ-Kindling als tierexperimentelles Modell für generalisierte Epilepsien auch spezifische Veränderungen des Schlafrhythmus von Ratten verursacht, und somit einen weiteren entscheidenden Aspekt humaner Epilepsien widerspiegelt.

Bereits vor Jahren wurden Analogien des PTZ-Kindlings zu generalisierten Epilepsien festgestellt (McNamara 1986; Schmutz 1987). So konnte wesentlichen Faktoren, welche die humane Epileptogenese beeinflussen, auch eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung des PTZ-Kindlings zugeordnet werden. Ein wichtiger Aspekt bei der Epileptogenese ist die Störung des Gleichgewichtes zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittersystemen (Corda *et al.* 1991; McNamara 1986). Für das PTZ-Kindling konnte zum einen eine erhöhte Glutamatbindung, bedingt durch eine erhöhte Glutamatrezeptordichte bei gleicher Affinität im Hippocampus (Schröder *et al.* 1993), und zum anderen eine verminderte Inhibition durch GABA, überwiegend durch eine Senkung der Aktivität des GABA-gesteuerten Chloridkanals verursacht, nachgewiesen werden (Corda *et al.* 1991). Die Folgen einer verstärkten Glutamataktivität sind u.a. eine Öffnung der NMDA-Rezeptoren für Calciumionen, so dass es zu einem gesteigerten Einstrom von Calciumionen in das Neuron kommt (Meldrum 2000; Zivin und Choi 1991). Calciumströme in die Zelle lösen verschiedene weitere Mechanismen aus, die durch second messenger Systeme die Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt oder neuroregulatorische Vorgänge bis hin zu Veränderungen der Proteinbiosynthese verursachen (Hassan H. 1998). Weiterhin spielt Calcium eine zentrale Rolle bei der Depolarisation des Neurons und ist somit ein wesentlicher Faktor für die gesteigerte Erregbarkeit von Neuronen (Speckmann E.J. 1986; Speckmann *et al.* 1990). So konnte bei Ratten mit pharmakologisch induzierter oder spontaner Epilepsie ein erhöhter basaler Calciumeinstrom gemessen werden (Amano *et al.* 2001; Raza *et al.* 2001). Durch die gesteigerten intrazellulären Calciumkonzentrationen im Rahmen übermäßiger glutamatbedingter exzitatorischer Aktivität kommt es zur Calciumüberladung der Zelle, was zur Aktivierung von Enzymsystemen wie Proteasen, Lipasen und NO-Synthetasen führt und über die Zerstörung von Proteinen und DNA sowie Bildung freier Sauerstoffradikale letztendlich die Zerstörung der Zelle verursachen kann (Lipton und Rosenberg 1994). Bei humanen Epilepsien konnten vielfältige Untersuchungen einen gesteigerten Neuronenverlust besonders im Bereich hippocampaler Strukturen zeigen (Bertram *et al.* 1990; DeGiorgio *et al.* 1992; Mathern *et al.* 1994; Meldrum 1991). Für das PTZ-Kindling konnte ebenfalls ein neuronaler Zellverlust in

mehreren Hippocampusregionen (CA1, CA3, Area dentata und Hilus) nachgewiesen werden. (Pohle *et al.* 1997). Auch beim elektrischen Kindling sind neuronale Zellverluste im Bereich des Hippocampus beschrieben (Cavazos *et al.* 1994; Sloviter 1999; Sutula *et al.* 1988). Außerdem ist beim elektrischen Kindling die Neuorganisation neuronaler Verbindungen im Hippocampus (Sprouting von Moosfasern), welche zum Beispiel auch bei der Temporallapenepilepsie vorkommt, nachgewiesen worden (Bertram *et al.* 1990; Cavazos *et al.* 1994; Sutula *et al.* 1988). Ein Sprouting der Moosfasern ist bisher beim PTZ-Kindling nur bei prolongiertem Kindling nachweisbar, wobei durch 10-15 PTZ-Injektionen tonisch-klonische Anfälle provoziert worden waren (Golarai *et al.* 1992). Insgesamt lässt sich jedoch postulieren, dass die neurodegenerativen Prozesse humaner Epilepsien ebenso wie die kognitiven Defizite im tierexperimentellen Modell des Kindlings reflektiert werden.

Neben den schon beschriebenen kognitiven Defiziten sind an Epilepsie erkrankte Patienten auch mit Schlafstörungen und teilweise extremer Tagesmüdigkeit konfrontiert (Hoepfner *et al.* 1984). Um die Folgen der bei Epilepsien beschriebenen Schlafstörungen abzuschätzen, stellt sich zunächst die Frage nach der Funktion des Schlafes. Diese Frage ist trotz intensivster und schon langjährig betriebener Forschung nicht geklärt. Es existieren verschiedenste, zum Teil kontrovers diskutierte Hypothesen, welche Funktionen dem Schlaf zukommen. Beispielsweise wurden Thesen über Energiesparen (Berger und Phillips 1995), Temperaturregulation oder Entgiftung des Gehirns (Inoue *et al.* 1995; McGinty und Szymusiak 1990) und andere entwickelt. Seit bereits über 200 Jahren wird jedoch schon darüber spekuliert, das Schlafen und Träumen einen wesentlichen Einfluss auf die Gedächtnisbildung haben könnten (Hartley 1791). Jedoch noch nicht eindeutig geklärt ist, ob Schlaf und insbesondere paradoxer Schlaf für die Gedächtnisbildung notwendig sind. Siegel (2001) postuliert beispielsweise, dass Schlaf an sich zwar einer der wesentlichen Faktoren bei der Konsolidierung von Erinnerungen ist, jedoch weder SWS noch PS die notwendige Hauptrolle bei Lernen und Gedächtnis zukommt. So kritisierte Siegel die Methoden der bisherigen Forschung auf dem Gebiet (z. B. Schlaf- und vor allem REM-Schlaf-Deprivation oder gemessene REM-Schlaf-Steigerungen nach Trainingsperioden bei Lernexperimenten). Die vielfach beschriebenen Lerndefizite nach PSD führt er auf gesteigerten Stress

und Angst zurück, welche bekanntlich die Gedächtnisbildung negativ beeinflussen. Außerdem gibt es in bisherigen Untersuchungen an Menschen keine Hinweise für massive Lerndefizite nach medikamentös induziertem oder durch neuronale Läsionen verursachtem REM-Schlaf-Defizit (Siegel 2001; Vertes 2004; Vertes und Eastman 2000). Seit über 30 Jahren wurden jedoch auch vielfältige Studien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema publiziert, welche eine entscheidende Rolle von Schlaf und insbesondere PS untermauern. So gibt es Untersuchungen, die belegen, dass Lerndefizite nach PSD nur auftreten, wenn neue Verhaltensstrategien in der Lernaufgabe involviert sind (Greenberg und Pearlman 1974; Hennevin und Leconte 1977). Weiterhin treten Lerndefizite nur auf, wenn die Schlafdeprivation in bestimmten sensiblen Zeitfenstern, so genannten REM-Schlaf-Fenstern, erfolgte (Smith 1985). Ein anderer Aspekt ist die Veränderung der Schlafstruktur mit gesteigertem REM-Schlaf, welche nach positiv absolvierten Lernexperimenten sowohl beim Menschen als auch beim Tier zu finden ist (Buchegger und Meier-Koll 1988; De Koninck *et al.* 1989; De Koninck und Prevost 1991; Hennevin *et al.* 1995; Lucero 1970; Mandai *et al.* 1989). Die Schlafarchitektur änderte sich nicht nach Bewältigung von Pseudolernexperimenten oder bei Nichtbewältigung der Lernaufgabe (Hennevin *et al.* 1971; Hennevin *et al.* 1995; Leconte and Hennevin 1971; Smith *et al.* 1980). Louie und Wilson konnten eine Reaktivierung neuronaler Erregungsmuster welche zuvor während 10 Sekunden bis Minuten dauernder Verhaltensaufgaben in charakteristischer Form und Zeit abgeleitet worden waren, während des PS nachweisen. Weiterhin konnte während des nachfolgenden PS eine Wiederholung verhaltensabhängiger Modulationen des subcortikalen Theta-Rhythmus nachgewiesen werden, welcher für die Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) relevant ist (Louie und Wilson 2001). In weiteren Arbeiten wurden ähnliche Reaktivierungen auch im SWS gefunden (Wilson und McNaughton 1994). Mittels Positronenemissionstomographie (PET) konnte auch beim Menschen eine verstärkte Aktivierung bestimmter Hirnareale während des Schlafes in Abhängigkeit von vorher durchgeführten Trainingsaufgaben gefunden werden (Maquet *et al.* 2000).

Auch auf Neurotransmitterebene gibt es Hinweise für die Beeinflussung von Lernen durch Schlaf. So ist ein wesentlicher seit langem bekannter Promotor des PS das Acetylcholin (ACh). Dabei scheint ACh oder Carbachol nur in

bestimmten Arealen wie z. B. in spezifischen pontinen Regionen zur Induktion von PS zu führen (Bourgin *et al.* 1995; Datta *et al.* 1993; Yamuy *et al.* 1998). Scopolamin blockiert dagegen die REM-Schlaf-Induktion. Cholinerge Mechanismen spielen auch eine bedeutende Rolle bei der kortikalen Plastizität (Bakin and Weinberger 1996; Delacour *et al.* 1990; Juliano *et al.* 1991). Während der PS-Periode ist zudem eine erhöhte ACh-Freisetzung in verschiedenen Arealen wie Cortex, Striatum, dorsalem Tegmentum und caudomedialer Medulla zu finden (Garcia-Garcia und Drucker-Colin 1999). Die bisher dargestellten Ergebnisse können zwar sicherstellen, dass Schlaf und insbesondere PS bestimmte Formen des Lernens positiv beeinflussen, jedoch ist bisher nicht geklärt, ob Schlaf für Lernen und Gedächtnis eine notwendige Voraussetzung ist, und ob die Hauptfunktion des Schlafes die Verarbeitung von im Wachzustand aufgenommenen Informationen ist.

Veränderungen, welche durch das PTZ-Kindling hervorgerufen werden, konnten nicht durch Provokation eines einzelnen generalisierten Krampfanfalls mittels PTZ ausgelöst werden. Dies gilt sowohl für die nach PTZ-Kindling beschriebene Form von Langzeitpotenzierung (Ruethrich *et al.* 1996) als auch für die durch Schröder *et al.* 1993 nachgewiesene nach Kindling erhöhte Glutamatbindung (Schröder *et al.* 1993) sowie für die beschriebenen Lerndefizite und gesteigerte Krampfbereitschaft (Becker *et al.* 1992). In den Untersuchungen hinsichtlich der Beziehung von elektrisch provozierten Anfällen und Schlaf wurden unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht. So konnten Stone und Gold bei Ratten eine vorübergehende Verringerung der Anzahl und der Dauer von SWS-Episoden nach einem Krampfanfall Stadium 5 nach Racine finden. Der PS wurde nicht beeinflusst (Stone und Gold 1988). Raol und Meti konnten jedoch nach dem ersten voll ausgeprägtem Anfall eine Steigerung von PS und tiefem SWS sowie eine Verminderung von leichtem SWS und Wachsein bei Ratten nachweisen, welches als Reboundphänomen bei durch den Krampfanfall gestörter Schlafarchitektur interpretiert wurde (Raol und Meti 1998). Bei beiden Untersuchungen waren die Veränderungen transient.

Die Aufzeichnung des Schlafmusters von Ratten 24 Stunden nach einem durch Verabreichung einer konvulsiven Dosis PTZ akut ausgelösten Krampfanfall zeigte in unseren Untersuchungen keine Veränderungen des Schlafprofils und insbesondere keine Beeinflussung des PS (Abb.5, Abb.6). Hiermit ist keine

manifeste Beeinflussung des Schlafprofils von Ratten nach *einem* generalisierten tonisch-klonischem Krampfanfall nachweisbar. Einschränkend muss festgestellt werden, dass transiente Veränderungen des Schlafmusters, welche möglicherweise in den ersten 24 Stunden nach akutem Krampfanfall auftreten, hier nicht erfasst wurden, und somit nicht ausgeschlossen werden können. Aus diesem Grunde sind diese Ergebnisse nicht direkt mit den Ergebnissen von Stone und Gold (1988) und Raul und Meti (1998) vergleichbar. Hierzu sind noch weiterführende Untersuchungen erforderlich. Ziel unserer Untersuchungen war jedoch, den Vergleich zwischen akut nach einem Krampfanfall auftretenden und den durch das PTZ-Kindling bedingten manifesten Störungen des Schlafprofils in der Periode, in der ein Lerndefizit festgestellt wurde, herzustellen.

Für das PTZ-Kindling ist ebenso wie für das Amygdala-Kindling und das hippocampale Kindling die Induktion eines Lerndefizites nachgewiesen. Interessanterweise verursachen verschiedene Formen des Kindlings auch unterschiedliche Lerndefizite (Becker *et al.* 1992; Becker *et al.* 1997). Der Erwerb der bedingten Reaktion in der Shuttlebox war bei den gekindelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen gestört. Ebenso konnte ein Lerndefizit bei der Habituation auf der Lochplatte nachgewiesen werden. Das Lerndefizit zeigte eine Persistenz bis zu 6 Wochen nach Beendigung des Kindlings (Becker *et al.* 1992). Nach Akutinjektionen von konvulsiven Dosen PTZ mit entsprechenden tonisch-klonischen Anfällen zeigte sich hingegen kein Lerndefizit.

Bei den hier dargestellten Untersuchungen ist zum ersten Mal eine Beeinflussung des Schlafprofils von Ratten nach chemischen Kindling mit PTZ nachgewiesen worden. So zeigt sich nach PTZ-Kindling im Vergleich zu mit NaCl-Injektionen behandelten Kontrollen eine signifikante Verminderung des PS (Abb.7, Abb.13). Ebenso war eine Verminderung des PS bezogen auf den Gesamtschlaf nachweisbar (Abb.10, Abb.16). Die anderen Schlafparameter bzw. die Wachphase wurden nicht in der Gesamtdauer beeinflusst (Abb.11, Abb.12, Abb.17, Abb.18). Die Reduktion des prozentualen PS-Anteils der gekindelten Tiere ist überwiegend durch eine Reduktion der PS-Episodendauer bedingt (Abb.8, Abb.14). Hieraus ergibt sich in ein weiterer Aspekt, der die

klinische Relevanz des PTZ-Kindlings als Modell für generalisierte Epilepsien unterstreicht.

Becker et al. haben in den Untersuchungen bezüglich durch PTZ-Kindling hervorgerufener Lernstörungen eine eindeutige Abhängigkeit zwischen Ausprägung Kindling induzierter Anfälle und nach dem Kindling auftretendem Lerndefizit feststellen können. So zeigte sich nur bei Tieren mit durchschnittlicher Anfallsintensität über 3,5 während der letzten 3 Injektionen ein Lerndefizit in der Shuttlebox (Becker *et al.* 1992). In den jetzigen Untersuchungen war eine direkte Korrelation zwischen der Änderung des REM-Schlaf-Defizits und der Krampfintensität nach Racine bei den gekindelten und nicht behandelten Tieren nachweisbar (Abb.21). Dies lässt eine enge Beziehung zwischen PS-Defizit und durch Kindling bedingtem Lerndefizit vermuten.

Die gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich PTZ-Kindling bedingter Reduktion des PS, welche nach einmaligem durch PTZ generalisiertem Krampfanfall nicht nachweisbar war und in Korrelation zur erworbenen Anfallsintensität steht, weisen auf einen engen Zusammenhang zwischen den durch Kindling induzierten neuronalen Prozessen, kognitiven Veränderungen und den durch Kindling bedingten Schlafveränderungen hin.

Um diesen Zusammenhang näher zu charakterisieren, wurden die Tiere jeweils vor der PTZ-Injektion mit Substanzen behandelt, welche nachweislich einen positiven Einfluss auf das Kindling bedingte Lerndefizit haben. Hier ergaben sich interessanterweise kontroverse Ergebnisse.

Zuerst wurden die Tiere vor Kindling mit Piracetam behandelt. Piracetam gehört zur heterogenen Gruppe der Nootropika. Nootropika sind Substanzen die insbesondere im Tierexperiment positive Effekte auf Lernen und Gedächtnis haben. Die wesentlichen Wirkungen der Nootropika können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Förderung von Lernen und Verhinderung von Lernstörungen verschiedener Ursachen.
- Förderung des Informationsflusses zwischen den Hemisphären.
- Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen diverse toxische Stimuli.

- Keine relevante Beeinflussung verhaltensspezifischer, elektrophysiologischer oder autonomer Funktionen sowie keine Toxizität trotz Langzeitapplikation

Weiterhin beschleunigen Nootropika die Behebung von Störungen des Neurometabolismus und Dysfunktionen neuronaler Membranen nach cerebralen Schädigungen und schützen die Homöostase der Neurone gleichzeitig gegen verschiedene physikalische und chemische Noxen wie zum Beispiel durch die Bindung freier O₂-Radikale. Der molekulare Mechanismus, der zu diesen Wirkungen führt, ist bisher nicht geklärt. Es wird unter anderem eine Wirkung über eine gesteigerte Acetylcholin- und Dopaminausschüttung angenommen (Benesova 1994; Giurgea C. *et al.* 1981; Nicholson 1990; Schmidt J. 1982). Die positiven Einflüsse der Nootropika im Tierexperiment lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Behandlung beim Menschen übertragen. Hierfür gibt es verschiedene Gründe wie das Existieren von Respondern und Nonrespondern, eine glockenförmige Dosiswirkungskurve u.a. (Leonard 1992).

Während Piracetam das PTZ-Kindling induzierte Lerndefizit aufhebt und dem neuronalen Zellabbau im Hippocampus trotz fehlender Unterdrückung der durch Kindling induzierten Anfälle verhindert, hat es keinerlei positiven Einfluss auf das Kindling induzierte PS-Defizit (Abb.7, Abb.10). In unseren Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Absenkung der Gesamtdauer des PS im Vergleich zu den Kontrollen und mit Piracetam behandelten Kontrollen (Abb.7). Gleiches war für PS bezogen auf Gesamt-Schlaf nachweisbar (Abb.10). Die Dauer von Wachsein und SWS waren nicht verändert (Abb.11, Abb.12). Es zeigte sich also eine differente Wirkung von Piracetam auf das durch Kindling induzierte Lerndefizit einerseits, und das kindlinginduzierte PS-Defizit andererseits, so dass die Frage offen bleibt, ob die Regulation von PS und Lernen durch teilweise unterschiedliche Mechanismen beeinflusst werden.

Die Reduktion von PS der Gruppe Pir-PTZ ist im Vergleich zu den Kontrollgruppen in der Tendenz durch eine geringere PS-Episoden-Anzahl bedingt, im Gegensatz zur gekindelten Gruppe, wo eine signifikante Reduktion der PS-Episodendauer und in der Tendenz verringerte Anzahl an PS-Episoden ursächlich sind (Abb.8, Abb.9). Weiterhin ist die beim Kindling ohne protektive Behandlung mit Piracetam nachgewiesene Korrelation mit der Anfallsintensität bei den mit Piracetam behandelten und gekindelten Tieren aufgehoben (Abb.21, Abb.22). Es stellt sich die Frage ob diese „qualitativen“ Differenzen des PS-Defizits zwischen den beiden Gruppen einen möglichen Einflussfaktor

hinsichtlich der Abweichungen zwischen Lern- und Schlafverhalten nach Kindling und Behandlung mit Piracetam darstellen.

Weiterhin resultiert aus unseren Untersuchungen, dass Piracetam keinen Schlaf modulierenden Einfluss auf nicht gekindelte Tiere ausübt, da die mit Piracetam behandelten Kontrollen keine Veränderungen im Schlafmuster nach Behandlung zeigten.

Die Beeinflussung des Lernverhaltens und des Schlafprofils nach PTZ-Kindling sind offenbar durch eine multifaktorielle Abhängigkeit von Parametern gekennzeichnet, die erst zum Teil erforscht sind, so dass die Erklärung der Tatsache, warum bei aufgehobenem Lerndefizit nach Kindling und Behandlung mit Piracetam das PS-Defizit bestehen bleibt, noch aussteht.

Als zweite Substanz zur Behandlung der Modellepilepsie wurde MK-801 verwendet. MK-801 ist ein nichtkompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist. NMDA-Rezeptoren gehören neben AMPA (oder Quisqualat)- und Kainat-Rezeptoren zu den ionotropen Glutamatrezeptoren. Diese Rezeptoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung der exzitatorischen Wirkung von Glutamat im ZNS (Ungerer *et al.* 1991). NMDA-Rezeptoren sind ebenso wie AMPA-, und Kainat-Rezeptoren auch in den Prozessen der Langzeitpotenzierung (LTP), welche ein wesentlicher Faktor sowohl beim Lernen als auch bei der Entwicklung des Kindlings ist, involviert. Während NMDA-Rezeptoren eine entscheidende Rolle bei der Induktion von LTP im Hippocampus zugesprochen wird, sind Kainat- und AMPA-Rezeptoren für Ausprägung und Erhaltung der LTP entscheidend (Rickard und Ng 1995; Ungerer *et al.* 1991). Die Aktivität der NMDA-Rezeptoren ist vom Membranpotential des Neurons abhängig. Die durch massiven Calciumeinstrom vermittelte Wirkung der NMDA-Rezeptoren kann sich nur bei starker Depolarisation der Zelle entfalten, wenn die Magnesiumionen, die normalerweise den Kanal blockieren, freigesetzt werden (Meldrum 2000). NMDA vermittelte Prozesse spielen eine wesentliche Rolle bei der Induktion der LTP im Hippocampus, welcher bei hippocampusabhängigen Lernprozessen eine entscheidende Rolle zukommt (Robinson 1993). Interessanterweise ist für NMDA-Rezeptorantagonisten ein lernbeeinträchtigender Effekt bei Lernexperimenten mit gesunden Tieren nachgewiesen (Bolhuis und Reid 1992; Cohn *et al.* 1992; Morris *et al.* 1986; Shapiro und O'Connor 1992). Jedoch wurden bei der Vorbehandlung PTZ-gekindelter Tiere mit MK-801 eine

antikonvulsive Wirkung und eine Aufhebung des kindlinginduzierten Lerndefizits gezeigt (Grecksch *et al.* 1994). Ebenso konnte durch die Behandlung mit MK-801 die PTZ-Kindling-induzierte Erhöhung der Glutamatbindung unterdrückt werden (Schröder, unveröffentlichte Ergebnisse). Dies ist insbesondere interessant, da nachgewiesen ist, dass die erhöhte Glutamatbindung nach PTZ-Kindling nicht durch eine erhöhte Affinität zu den Rezeptoren, sondern durch eine erhöhte Glutamatrezeptordichte bedingt ist. Während für NMDA-Rezeptoren nur eine tendenziell erhöhte Dichte im Hippocampus nach Kindling nachweisbar war, zeigten sowohl AMPA- und Kainat-Rezeptoren als auch die metabotropen Glutamatrezeptoren eine signifikant erhöhte Dichte im Hippocampus 24 Stunden nach der letzten Kindlingstimulation (Schroeder *et al.* 1998). Unsere Untersuchung des Schlafmusters PTZ-gekündelter Ratten mit prophylaktischen MK-801 Behandlungen zeigte eine komplette Verhinderung des Kindling induzierten REM-Schlaf-Defizits (Abb.13, Abb.16). Die anderen Schlafphasen wurden nicht beeinflusst (Abb.17, Abb.18). Die Behandlung der Kontrollen mit MK-801 hatte ebenfalls keinen Effekt auf das Schlafmuster. Bei der Behandlung des PTZ-Kindlings mit dem nichtkompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801 lässt sich somit eine positive Beeinflussung des durch Kindling induzierten Lerndefizites sowie eine Aufhebung des PTZ-Kindling-induzierten PS-Defizits konstatieren. Interessanterweise ist im Vergleich zur Behandlung der gekündelten Tiere mit Piracetam eine Reduktion der Anfallsintensität durch die Vorbehandlung mit MK-801 zu erreichen (Abb.19, Abb.20). Diese unterschiedlichen Wirkungen auf die kindlingbedingten Krampfanfälle könnten einen möglichen Einflussfaktor hinsichtlich unterschiedlicher Wirkungen der Substanzen auf das durch PTZ-Kindling verursachte PS-Defizit darstellen.

Eine komplette Aufklärung der Mechanismen, die ursächlich für Kindling- bzw. Epilepsie-bedingte Lerndefizite sind, steht derzeit noch aus. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen jedoch enge Zusammenhänge zwischen kindlingbedingten Lern- und Schlafstörungen vermuten. So konnte analog zum nachgewiesenen Defizit nach PTZ-Kindling in der shuttle box und bei der Habituation auf der Lochplatte ein signifikantes REM-Schlafdefizit nach PTZ-Kindling nachgewiesen werden, welches jedoch ebenso wie die durch PTZ-Kindling bedingten Lernbeeinträchtigungen nach einem einzelner generalisiertem Anfall nicht nachweisbar war. Die Ausprägung des PS-Defizites

ist ähnlich dem kognitiven Defizit von der durchschnittlichen erreichten Anfallsintensität abhängig. In vorangegangenen Untersuchungen des PTZ-Kindlings konnte festgestellt werden, dass die Ausbildung des kognitiven Defizits nach PTZ-Kindling von qualitativen und quantitativen Aspekten der progressiven Krampfentwicklung abhängig ist, wobei beide Aspekte unabhängig von einander beeinflusst werden können (Becker 1999). Die Substanz Piracetam, welche die Ausbildung des Lerndefizites durch PTZ-Kindling positiv beeinflusst, jedoch nicht die Anfallsintensität verringert, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung des PS-Defizits nach PTZ-Kindling (Pohle *et al.* 1997). Interessanterweise hatte die Substanz jedoch bei den Kontrollen der PTZ-Kindling-Untersuchungen keinen lernverbessernden Effekt, ebenso wie Piracetam bei wiederholter Injektion keinen Einfluss auf den Schlafrhythmus der Kontrollen ausübte. Durch MK-801, welches die Ausbildung des Lerndefizites nach PTZ-Kindling verhindert und die Anfälle unterdrückt (Grecksch *et al.* 1994) und somit beide Aspekte der Krampfentwicklung beeinflusst, konnte das kindlinginduzierte REM-Schlafdefizit im Gegensatz zu Piracetam aufheben. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass für die Beeinflussung des PS-Defizits nach PTZ-Kindling die Beeinflussung qualitativer und quantitativer Aspekte der progressiven Krampfentwicklung nach PTZ-Kindling notwendig sein kann. Zur Validierung dieser Hypothese wären weitere Untersuchungen bezüglich des Schlafverhaltens von Ratten nach PTZ-Kindling und Behandlung mit entsprechenden pharmakologischen Substanzen, die einen Einfluss auf das kindlingbedingte kognitive Defizit und / oder die kindlingbedingten Anfälle haben.

Da es nicht nur Ziel einer antiepileptischen Therapie sein kann, effizient epileptische Anfälle zu unterdrücken sondern auch eine Prophylaxe und Behandlung von begleitenden Störungen cerebraler Funktionen, die sich beispielsweise in Störungen von Schlafrhythmus, Verhalten und Kognition betroffener Patienten äußern, zur Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität notwendig erscheint, sind weiterführende Untersuchungen zur Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen epileptischer Erkrankungen unerlässlich.

Zieht man die möglichen cerebralen Beeinträchtigungen an Epilepsie erkrankter Menschen in Betracht, scheint eine rein antikonvulsive Therapie bei Weitem nicht ausreichend. Entsprechend wird aktuell eine engmaschige

neuropsychologische Mitbetreuung der Patienten empfohlen (Baker und Goldstein 2004). Eine zukünftige unterstützende pharmakologische Therapie epilepsiebedingter cerebraler Dysfunktionen scheint eine ergänzende Möglichkeit die Lebensqualität betroffener Patienten positiv zu beeinflussen. Zur Umsetzung entsprechender supportiver Therapien sind jedoch weitergehende Untersuchungen grundlegender Mechanismen epileptischer Erkrankungen und u.a. auch die genauere Charakterisierung kindlingbedingter Störungen des Schlafrhythmus sowie Untersuchungen des Einflusses weiterer Substanzen auf entsprechende Störungen des Schlafrhythmus erforderlich.

Zusammenfassung

Ziel der hier dargestellten Versuche war, durch die erstmalige Untersuchung von Veränderungen des Schlafrhythmus von Ratten nach PTZ-Kindling, eine genauere Charakterisierung dieses anerkannten Modells generalisierter Epilepsien vorzunehmen.

Während die einmalige Verabreichung einer konvulsiven Dosis PTZ keine Störung des Schlafmusters hervorrief, zeigten unsere Untersuchungen eine Beeinflussung des Schlafrhythmus durch das PTZ-Kindling. Durch das PTZ-Kindling wurde der Anteil des PS signifikant vermindert. Es war dabei eine Korrelation zwischen der durch das Kindling verursachten durchschnittlichen Anfallsintensität und der Verminderung des PS nach dem Kindling zu beobachten. Hier zeigen sich Analogien zu anderen Modellepilepsien wie beispielsweise dem elektrischen Kindling. Die direkte Korrelation der Ausprägung des Schlafdefizits zur kindlinginduzierten Anfallsintensität, weist Parallelen zu vorbeschriebenen Lerndefiziten, welche durch PTZ-Kindling ausgelöst wurden, auf. Hier zeigte sich erst ein Lerndefizit ab einer durchschnittlichen Krampfstufe über 3,5 nach Racine. Zur genaueren Untersuchung des kindlingbedingten PS-Defizits wurde eine Vorbehandlung während des Kindlings mit dem Nootropikum Piracetam und dem NMDA-Antagonisten MK-801 vorgenommen. Die Vorbehandlung mit Piracetam hatte keinen Einfluss auf die Ausbildung des PS-Defizits. Im Gegensatz dazu war jedoch das kindlinginduzierte PS-Defizit durch Vorbehandlung mit MK-801 komplett aufzuheben. Eine antikonvulsive Wirkung war durch Piracetam ebenfalls nicht zu erzielen. Die Substanz MK-801 hatte eine gute antikonvulsive Wirkung und konnte die Anfallsintensität signifikant senken. Aus den Ergebnissen lässt sich eine enge Beziehung zwischen den Phänomenen Lerndefizit und REM-Schlaf-Defizit nach PTZ-Kindling ableiten. Die differente Wirkung der Substanz Piracetam auf Kognition und REM-Schlaf-Defizit nach PTZ-Kindling impliziert jedoch eine multifaktorielle Beeinflussung beider Phänomene. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine supportive Pharmakotherapie zur Bekämpfung von epilepsiebedingten kognitiven Störungen klinisch zu etablieren.

Literaturverzeichnis

Aldenkamp, A. P. Cognitive side-effects of antepileptich drugs. In: A. P. Aldenkamp, F. E. Dreifuss, W. O. Renier and T. P. B. M. Suurmeijer (Eds) *Epilepsy in children and adolescents*. CRC Press, Boca Raton, 1995: 161-181.

Aldenkamp, A. P. and Baker, G. A Systematic Review of the Effects of Lamotrigine on Cognitive Function and Quality of Life. *Epilepsy Behav.*, 2001, 2: 85-91.

Amano, H., Amano, T., Matsubayashi, H., Ishihara, K., Serikawa, T. and Sasa, M. Enhanced calcium influx in hippocampal CA3 neurons of spontaneously epileptic rats. *Epilepsia*, 2001, 42: 345-350.

Autret, A., De Toffol, B., Corcia, C. H., Prunier-Levilion, C. and Lucas, B. Sleep and epilepsy. *Sleep Med. Rev.*, 1999, 3: 201-217.

Autret, A., Lucas, B., Hommet, C., Corcia, P. and De Toffol, B. Sleep and the epilepsies. *J. Neurol.*, 1997, 244: 10-17.

Baker, G. A. and Goldstein, L. H. The does and don'ts of neuropsychological assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2004, 5 Suppl 1: 77-80.

Bakin, J. S. and Weinberger, N. M. Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1996, 93: 11219-11224.

Bazil, C. W., Castro, L. H. and Walczak, T. S. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.*, 2000, 57: 363-368.

Bazil, C. W. and Walczak, T. S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 1997, 38: 56-62.

Becker, A. Störungen von Lern- und Gedächtnisfunktionen bei Ratten nach Kindling als Modell für Epilepsien. Habilitation. Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg, 1999

- Becker, A., Grecksch, G., R uthrich, H. L., Pohle, W., Marx, B. and Matthies, H. Kindling and its consequences on learning in rats. *Behav. Neural Biol.*, 1992, 57: 37-43.
- Becker, A., Letzel, K., Letzel, U. and Grecksch, G. Kindling of the dorsal and the ventral hippocampus: effects on learning performance in rats. *Physiol Behav.*, 1997, 62: 1265-1271.
- Benesova, O. Neuropathobiology of senile dementia and mechanism of action of nootropic drugs. *Drugs Aging*, 1994, 4: 285-303.
- Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M., Smith-Rapaport, S., Beckerman, B. and Ebrahimi, N. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42: 1553-1562.
- Berger, R. J. and Phillips, N. H. Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.*, 1995, 69: 65-73.
- Bertram, E. H., Lothman, E. W. and Lenn, N. J. The hippocampus in experimental chronic epilepsy: a morphometric analysis. *Ann. Neurol.*, 1990, 27: 43-48.
- Bolhuis, J. J. and Reid, I. C. Effects of intraventricular infusion of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist AP5 on spatial memory of rats in a radial arm maze. *Behav. Brain Res.*, 1992, 47: 151-157.
- Bourgin, P., Escourrou, P., Gaultier, C. and Adrien, J. Induction of rapid eye movement sleep by carbachol infusion into the pontine reticular formation in the rat. *Neuroreport*, 1995, 6: 532-536.
- Buchegger, J. and Meier-Koll, A. Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Percept. Mot. Skills*, 1988, 67: 635-645.
- Burnham, W. M. Primary and "transfer" seizure development in the kindled rat. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1975, 2: 417-428.
- Campos-Castello, J. and Campos-Soler, S. Neuropsychology and epilepsy. *Rev. Neurol.*, 2004, 39: 166-177.

Cavazos, J. E., Das, I. and Sutula, T. P. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J. Neurosci.*, 1994, 14: 3106-3121.

Cockerell, O. C., Johnson, A. L., Sander, J. W. and Shorvon, S. D. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*, 1997, 38: 31-46.

Cohn, J., Zirix, J. M., Cox, C. and Cory-Slechta, D. A. Comparison of error patterns produced by scopolamine and MK-801 on repeated acquisition and transition baselines. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992, 107: 243-254.

Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy Proposal for revised clinical and elctrencephalographic classification of epileptic disorders. *Epilepsia*, 1981, 22: 489-501.

Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy Proposal for revised clinical and elctrencephalographic classification of epileptic disorders. *Epilepsia*, 1989, 39: 389-399.

Corda, M. G., Orlandi, M., Lecca, D., Carboni, G., Frau, V. and Giorgi, O. Pentylenetetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40: 329-333.

Cowan, L. D. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002, 8: 171-181.

Datta, S., Quattrochi, J. J. and Hobson, J. A. Effect of specific muscarinic M2 receptor antagonist on carbachol induced long-term REM sleep. *Sleep*, 1993, 16: 8-14.

De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G. and Coulombe, D. Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Int. J. Psychophysiol.*, 1989, 8: 43-47.

De Koninck, J. and Prevost, F. Paradoxical sleep and information processing: exploration by inversion of the visual field. *Can. J. Psychol.*, 1991, 45: 125-139.

DeGiorgio, C. M., Tomiyasu, U., Gott, P. S. and Treiman, D. M. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia*, 1992, 33: 23-27.

Delacour, J., Houcine, O. and Costa, J. C. Evidence for a cholinergic mechanism of "learned" changes in the responses of barrel field neurons of the awake and undrugged rat. *Neuroscience*, 1990, 34: 1-8.

Devinsky, O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45 Suppl 2:34-40.: 34-40.

Drane, D. L. and Meador, K. J. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillieres Clin. Neurol.*, 1996, 5: 877-885.

Engel, J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42: 796-803.

File, S. E. and Becker, A. Pentylentetrazole kindling in the rat impairs long-term habituation of exploratory responses. *Brit J. Pharmacol.* 114, Suppl. 1995, 12P.

Fritz, N., Glogau, S., Hoffmann, J., Rademacher, M., Elger, C. E. and Helmstaedter, C. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005, 6: 373-381.

Fröscher, Vassella and Hufnagel Die Epilepsien, 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York, 2004: 27.

Garcia-Garcia, F. and Drucker-Colin, R. Endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation. *Prog. Neurobiol.*, 1999, 58: 297-314.

Giurgea C., Greindl G. and Preat S. Experimental behavioral pharmacology of gerontopsychopharmacological agents. In: S. G. Hoffmeister F. (Ed) Psychotropic Agents Part II: Anxiolytics, gerontopsychopharmacological agents and psychomotor stimulants. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1981: 461-492.

Goddard, G. V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 1967, 214: 1020-1021.

- Goddard, G. V., McIntyre, D. C. and Leech, C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 1969, 25: 295-330.
- Golarai, G., Cavazos, J. E. and Sutula, T. P. Activation of the dentate gyrus by pentylenetetrazol evoked seizures induces mossy fiber synaptic reorganization. *Brain Res.*, 1992, 593: 257-264.
- Goodridge, D. M. and Shorvon, S. D. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*, 1983, 287: 645-647.
- Granieri, E., Rosati, G., Tola, R., Pavoni, M., Paolino, E., Pinna, L. and Monetti, V. C. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964-1978. *Epilepsia*, 1983, 24: 502-514.
- Grecksch, G., Becker, A. and Rüthrich, H. L. NMDA-Receptor Antagonists Interfere Specifically with Kindling Development and Related Cognitive Deficits. *Neuropsychopharmacology*, 1994, 10: 3S/Part 2, 241S.
- Greenberg, R. and Pearlman, C. Cutting the REM nerve: an approach to the adaptive role of REM sleep. *Perspect. Biol. Med*, 1974, 17: 513-521.
- Harbord, M. G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents. *J. Clin. Neurosci.*, 2000, 7: 213-216.
- Harding, G. F., Alford, C. A. and Powell, T. E. The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia*, 1985, 26: 597-601.
- Hartley, D. Observations on Man, His frame, His Duty and His Expectations. Johnson, London, 1791.
- Hassan H. Charakterisierung kindlinginduzierter Potenzierungsphänomene im Hippocampus - funktionelle Bedeutung für plastisch adaptive Leistungen des ZNS und pharmakologische Beeinflussung durch einen Calciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp. Dissertation. Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg 1998.

Hauser, W. A., Annegers, J. F. and Elveback, L. R. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1980, 21: 399-412.

Hauser, W. A., Annegers, J. F. and Kurland, L. T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993, 34: 453-468.

Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. and Bloch, V. Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav. Brain Res.*, 1995, 69: 125-135.

Hennevin, E. and Leconte, P. Study of the relations between paradoxical sleep and learning processes. *Physiol Behav.*, 1977, 18: 307-319.

Hennevin, E., Leconte, P. and Bloch, V. Effect of acquisition level on the increase of paradoxical sleep duration due to an avoidance conditioning in the rat. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1971, 273: 2595-2598.

Hiyoshi, T., Mori, N. and Wada, J. A. Feline amygdaloid kindling and sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1989, 73: 254-259.

Hiyoshi, T. and Wada, J. A. Feline amygdaloid kindling and the sleep-waking pattern: observations on daily 22-hour polygraphic recording. *Epilepsia*, 1990, 31: 131-138.

Hoepfner, J. B., Garron, D. C. and Cartwright, R. D. Self-reported sleep disorder symptoms in epilepsy. *Epilepsia*, 1984, 25: 434-437.

Inoue, S., Honda, K. and Komoda, Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav. Brain Res.*, 1995, 69: 91-96.

Janz Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1986.

Juliano, S. L., Ma, W. and Eslin, D. Cholinergic depletion prevents expansion of topographic maps in somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1991, 88: 780-784.

Kotsopoulos, I. A., van Merode, T., Kessels, F. G., de Krom, M. C. and Knottnerus, J. A. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 2002, 43: 1402-1409.

Leconte, P. and Hennevin, E. Increase of the duration of paradoxical sleep due to learning in the rat. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1971, 273: 86-88.

Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F., Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., Gates, J., Penovich, P., Al Asmi, A., Dubeau, F. and Jones-Gotman, M. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44: 339-347.

Leonard, B. E. *Fundamentals of Psycho Pharmacology*. John Wiley, Chichester, 1992.

Levin, R., Banks, S. and Berg, B. Psychosocial dimensions of epilepsy: a review of the literature. *Epilepsia*, 1988, 29: 805-816.

Levy, R. H., Mattson R.H., Meldrum B.S. and Perucca E. *Antiepileptic Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002 (5 edition).

Lipton, S. A. and Rosenberg, P. A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330: 613-622.

Lopez-Gomariz, E., Hoyo-Rodrigo, B. and Rodriguez-Nieto, I. The effects of epileptic seizures on sleep architecture. *Rev. Neurol.*, 2004, 38: 176-180.

Louie, K. and Wilson, M. A. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 2001, 29: 145-156.

Lucero, M. A. Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. *Brain Res.*, 1970, 20: 319-322.

Luthvigsson, P., Olafsson, E., Sigurthardottir, S. and Hauser, W. A. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia*, 1994, 35: 802-805.

Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K. and Leconte, P. REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav.*, 1989, 46: 639-642.

Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der, L. M., Smith, C. and Cleeremans, A. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3: 831-836.

Mathern, G. W., Leite, J. P., Pretorius, J. K., Quinn, B., Peacock, W. J. and Babb, T. L. Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 1994, 78: 70-80.

McGinty, D. and Szymusiak, R. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci.*, 1990, 13: 480-487.

McIntyre, D. C. and Molino, A. Amygdala lesions and CER learning: long term effect of kindling. *Physiol Behav.*, 1972, 8: 1055-1058.

McNamara, J. O. Kindling model of epilepsy. *Adv Neurol.*, 1986, 44: 303-318.

McNamara, J. O. Pursuit of the mechanisms of kindling. *Trends Neurosci.*, 1988, 11: 33-36.

Meador, K. J., Loring, D. W., Hulihan, J. F., Kamin, M. and Karim, R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*, 2003, 60: 1483-1488.

Meldrum, B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res.*, 1991, 10: 55-61.

Meldrum, B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.*, 2000, 130: 1007S-1015S.

Mendez, M. and Radtke, R. A. Interactions between sleep and epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2001, 18: 106-127.

- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S. and Baudry, M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 1986, 319: 774-776.
- Motamedi, G. K. and Meador, K. J. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav.*, 2004, 5: 435-439.
- Natarajan, A., Marzec, M. L., Lin, X., Minecan, D. and Malow, B. A. Interictal epileptiform discharges do not change before seizures during sleep. *Epilepsia*, 2002, 43: 46-51.
- Nicholson, C. D. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1990, 101: 147-159.
- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunningham, A. M., Bleasel, A. F. and Bye, A. M. Memory function in childhood epilepsy syndromes. *J. Paediatr. Child Health*, 2004, 40: 20-27.
- Paxinos, G. and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, San Diego, 1997.
- Peraita-Adrados, R. Epilepsy and sleep-wake cycle. *Rev. Neurol.*, 2004, 38: 173-175.
- Pohle, W., Becker, A., Grecksch, G., Juhre, A. and Willenberg, A. Piracetam prevents pentylentetrazol kindling-induced neuronal loss and learning deficits. *Seizure.*, 1997, 6: 467-474.
- Racine, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1972, 32: 281-294.
- Rantala, H. and Ingalsuo, H. Occurrence and outcome of epilepsy in children younger than 2 years. *J. Pediatr.*, 1999, 135: 761-764.
- Raol, Y. H. and Meti, B. L. Sleep-wakefulness alterations in amygdala-kindled rats. *Epilepsia*, 1998, 39: 1133-1137.

Raza, M., Pal, S., Rafiq, A. and DeLorenzo, R. J. Long-term alteration of calcium homeostatic mechanisms in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res.*, 2001, 903: 1-12.

Rickard, N. S. and Ng, K. T. Blockade of metabotropic glutamate receptors prevents long-term memory consolidation. *Brain Res. Bull.*, 1995, 36: 355-359.

Robinson, G. B. MK 801 retards acquisition of a classically conditioned response without affecting conditioning-related alterations in perforant path-granule cell synaptic transmission. *Psychobiology*, 1993, 21: 253-254.

Ruethrich, H., Grecksch, G., Becker, A. and Krug, M. Potentiation effects in the dentate gyrus of pentylenetetrazol-kindled rats. *Physiol Behav.*, 1996, 60: 455-462.

Samson, S. Cognitive disorders in adult epilepsy patients. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2002, 158: 4S39-4S45.

Schmidt J. Zur Pharmakologie der Nootropika. Berlin, 1982, Heft 17.

Schmutz, M. Relevance of kindling and related processes to human epileptogenesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1987, 11: 505-525.

Schröder, H., Becker, A. and Lössner, B. Glutamate binding to brain membranes is increased in pentylenetetrazole-kindled rats. *J. Neurochem.*, 1993, 60: 1007-1011.

Schröder, H., Becker, A. and Hoelll, V. Sensitivity and density of glutamate receptor subtypes in the hippocampal formation are altered in pentylenetetrazole-kindled rats. *Exp. Brain Res.*, 1998, 120: 527-530.

Shapiro, M. L. and O'Connor, C. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 and spatial memory representation: working memory is impaired in an unfamiliar environment but not in a familiar environment. *Behav. Neurosci.*, 1992, 106: 604-612.

Sidenvall, R., Forsgren, L. and Heijbel, J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure.*, 1996, 5: 139-146.

- Siegel, J. M. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001, 294: 1058-1063.
- Sloviter, R. S. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia*, 1999, 40 Suppl 1:S34-9; discussion S40-1.: S34-S39.
- Smith, C. Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1985, 9: 157-168.
- Smith, C., Young, J. and Young, W. Prolonged increases in paradoxical sleep during and after avoidance-task acquisition. *Sleep*, 1980, 3: 67-81.
- Sonmez, F., Atakli, D., Sari, H., Atay, T. and Arpaci, B. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2004, 5: 329-336.
- Speckmann E.J. *Experimentelle Epilepsieforschung*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, 1986.
- Speckmann, E. J., Walden, J. and Bingmann, D. Contribution of calcium ions to epileptogenesis. *J. Basic Clin. Physiol Pharmacol.*, 1990, 1: 95-105.
- Stephen, L. J. and Brodie, M. J. Epilepsy in elderly people. *Lancet*, 2000, 355: 1441-1446.
- Stone, W. S. and Gold, P. E. Amygdala kindling effects on sleep and memory in rats. *Brain Res.*, 1988, 449: 135-140.
- Sutula, T., He, X. X., Cavazos, J. and Scott, G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science*, 1988, 239: 1147-1150.
- Touchon, J., Baldy-Moulinier, M., Billiard, M., Besset, A. and Cadilhac, J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res. Suppl*, 1991, 2:73-81.: 73-81.
- Touchon, J., Baldy-Moulinier, M., Billiard, M., Besset, A., Valmier, J. and Cadilhac, J. Organization of sleep in recent temporal lobe epilepsy before and after treatment with carbamazepine. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1987, 143: 462-467.
- Ungerer, A., Mathis, C., Melan, C. and De Barry, J. The NMDA receptor antagonists, CPP and gamma-L-glutamyl-L-aspartate, selectively block post-

training improvement of performance in a Y-maze avoidance learning task. *Brain Res.*, 1991, 549: 59-65.

Vertes, R. P. Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, 2004, 44: 135-148.

Vertes, R. P. and Eastman, K. E. The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav. Brain Sci.*, 2000, 23: 867-876.

Wetzel, W., Balschun, D., Janke, S., Vogel, D. and Wagner, T. Effects of CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide) and CLIP fragments on paradoxical sleep in rats. *Peptides*, 1994, 15: 237-241.

Wetzel, W. and Matthies, H. Effect of memory-influencing drugs on paradoxical sleep. In: H. Matthies (Ed) *Learning and Memory: Mechanisms of Information Storage in the Nervous System*. Pergamon Press, Oxford, 1986: 151-154.

Wilson, M. A. and McNaughton, B. L. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 1994, 265: 676-679.

Wolf P., Roder-Wanner U.U., Brede M., Noachtar S. and Sengoku A. Influences of antiepileptic drugs on sleep. In: Martins da Silva A (Ed) *Biorhythmus and Epilepsy*. Raven Press, New York, 1985: 137-153.

Yamuy, J., Sampogna, S., Morales, F. R. and Chase, M. H. c-fos Expression in mesopontine noradrenergic and cholinergic neurons of the cat during carbachol-induced active sleep: a double-labeling study. *Sleep Res. Online.*, 1998, 1: 28-40.

Zivin, J. A. and Choi, D. W. Stroke therapy. *Sci. Am.*, 1991, 265: 56-63.

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: In der Abbildung ist schematisch die Anordnung der EEG-Elektroden nach Freilegung, Desinfektion und Trepanation der Kalotte und die Implantation der EMG-Elektroden sowie die Befestigung des Sockels, durch dessen Bohrungen die EEG- und EMG-Elektroden geführt werden, dargestellt.....16
- Abb.2: Darstellung des EEG und darunter das EMG eines einzelnen Tieres. Entsprechend der Amplituden von EEG und EMG kann eine Zuordnung der Schlafphasen paradoxer Schlaf (PS), Slow-Wave-Sleep (SWS) und Wachsein (W) erfolgen.....18
- Abb.3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen des Schlafrhythmus nach Provokation eines akuten generalisierten Krampfanfalls durch eine einmalige Injektion PTZ in konvulsiv wirksamer Dosierung (45 mg/kg) i.p.. Beginn der Aufzeichnungen 24 Stunden nach dem Krampfanfall.21
- Abb.4: Zeitlicher Ablauf des Grund- und Substanzversuches. Nach Präparation und einwöchiger Rekonvaleszens wurde das Ausgangs-EEG/-EMG aufgezeichnet. Nachfolgend wurden die Tiere über 4 Wochen gekindelt bzw. gekindelt und pharmakologisch behandelt. Nach 4 tägiger Adaptationszeit wurden erneut EEG und EMG über 3 Tage a 8 Stunden abgeleitet.22
- Abb.5: Paradoxe Schlaf in Prozent, 8 h Aufzeichnungsdauer je Tag gemittelt über 3 Tage und SEM, vor und nach Injektion einer konvulsiven Dosis PTZ mit nachfolgendem generalisiertem Krampfanfall (Akut PTZ, n=6) im Vergleich mit Kontrollen, welche eine einmalige NaCl-Injektion erhielten (Akut NaCl, n=8): Bei der Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Änderungen des PS.25
- Abb.6: Paradoxe Schlaf bezogen auf Gesamtschlaf in Prozent (PS/S%), 8 h Aufzeichnungsdauer je Tag gemittelt über 3 Tage und SEM: Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Tieren mit einmaligem Krampfanfall (Akut PTZ, n= 6) und Kontrollen (Akut NaCl, n=8).....26
- Abb.7: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Anteil PS in Prozent bezogen auf 8 h Aufzeichnungsdauer gemittelt über 3 Tage und SEM: Eine signifikante Reduktion des PS ist nach Kindling und Behandlung bei den Gruppen PTZ (#, + p<0,05) und Pir-PTZ (++, * p<0,05) im Vergleich zu den Gruppen NaCl und Pir-NaCl nachweisbar.....29

- Abb.8: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Durchschnittliche Episodendauer von PS in Minuten, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Eine Reduktion der Episodendauer ist nach Kindling und Behandlung bei der PTZ-Gruppe im Vergleich zu den Gruppen NaCl und Pir-NaCl nachweisbar (#, + $p < 0,05$).....29
- Abb.9: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Anzahl der PS-Episoden Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es besteht keine signifikante Reduktion nach Kindling bei den gekindelten Tieren (PTZ und Pir-PTZ) im Vergleich zu den Kontrollgruppen NaCl und Pir-NaCl.30
- Abb.10: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Gesamtdauer von PS bezogen auf die Gesamtschlafdauer in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es ist eine Reduktion bei gekindelten und mit Piracetam behandelten gekindelten Tieren im Vergleich zur Gruppe NaCl nachweisbar (+, # $p < 0,05$). Die mit Piracetam behandelten und gekindelten Tiere (Pir-PTZ) haben signifikant weniger PS/S im Vergleich zur Gruppe Pir-NaCl (* $p < 0,05$).30
- Abb.11: Anteil SWS in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h und SEM: Weder vor noch nach Kindling und Behandlung mit Piracetam wurden signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.31
- Abb.12: Kindling und Behandlung mit Piracetam, Durchschnittlicher Anteil der Wachphasen in Prozent, Mittelwerte über 3 Tage je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Es wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.31
- Abb.13: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil von PS in Prozent gemittelt über 3 Aufzeichnungstage je 8 h und SEM: Eine signifikante Reduktion des PS ist nur für die Gruppe PTZ im Vergleich zur Kontrollgruppe NaCl nachweisbar (* $p < 0,05$).....33
- Abb.14: Kindling und Behandlung mit MK-801, Episodendauer von PS, gemittelt über 3 Tage bei einer Aufzeichnungsdauer von je 8 h und SEM: Eine signifikante Reduktion der Episodendauer der Gruppe PTZ im Vergleich zur NaCl-Gruppe (# $p < 0,05$) und zur MK-801-PTZ-Gruppe (+ $p < 0,05$) war nachzuweisen.33
- Abb.15: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anzahl der PS-Episoden gemittelt über 3 Aufzeichnungstage mit je 8 Stunden Aufzeichnungsdauer und SEM: Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar.34
- Abb.16: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil PS/S in Prozent gemittelt über 3 Tage mit je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Der Parameter war bei der PTZ-Gruppe signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (NaCl) reduziert (* $p < 0,05$). .34

Abb.17: Kindling und Behandlung mit MK-801, Anteil SWS in Prozent gemittelt über 3 Tage mit je 8 h Aufzeichnungsdauer und SEM: Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede.....	35
Abb.18: Kindling und Behandlung mit MK-801, prozentualer Anteil der Wachphasen, gemittelt über 3 Tage, 8 h Meßdauer pro Tag und SEM: Es waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.	35
Abb.19: Anfallsintensitäten der Gruppen PTZ und Pir-PTZ während Kindling und Behandlung, Mittelwerte und SEM: Die Behandlung mit Piracetam hatte keinen Einfluss auf die Anfallsintensität.	36
Abb.20: Anfallsintensitäten der Gruppen PTZ und MK-801-PTZ während Kindling und Behandlung, Mittelwerte und SEM: Die Behandlung der gekindelten Tiere mit MK-801 vermochte die Stärke der Anfälle signifikant zu senken (# $p < 0,05$).	37
Abb.21: Änderung von PS (Differenz von PS% vor Kindling und PS% nach Kindling) bei der mit PTZ gekindelten Gruppe in Abhängigkeit der beim Kindling erreichten Anfallsintensität (Durchschnittliche Anfallsintensität nach den letzten 3 Injektionen, n=8): Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Spearman ($r_s = 0,747$, $p < 0,05$).....	38
Abb.22: Änderung von PS (Differenz von PS prä- und post-Kindling/Behandlung der Gruppe Pir-PTZ in Prozent in Abhängigkeit der Anfallsintensität (Mittelwert der Anfallsintensität nach den letzten 3 Injektionen, n=7). Es ist keine Korrelation festzustellen ($r_s = 0,067$).	39

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und am Leibniz-Institut für Neurobiologie unter Anleitung und Betreuung von PD Dr. A. Becker und PD Dr. W. Wetzel durchgeführt. Für die hilfreiche und jederzeit gewährte Unterstützung möchte ich mich hiermit herzlich bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilungen für Verhaltenspharmakologie beider Institute für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Experimente bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung gilt mein Dank Fr. Peters aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik.

Außerdem danke ich meiner Familie.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung des Einflusses von Penteteträzol-Kindling auf den
Schlafrhythmus von Ratten

im Institut für Pharmakologie und Toxikologie und im Leibniz-Institut für Neurobiologie

mit Unterstützung durch

Herrn PD Dr. rer. nat. habil. A. Becker und Herrn PD Dr. med. habil. W. Wetzel

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.10.2005

Darstellung des Bildungsweges

Name: Schilling
Vorname: Markus
Geburtsdatum: 08.03.1975
Geburtsort: Neindorf
Wohnort: Fichtestrasse 41
39112 Magdeburg
Telefon: 0391/6222307
Familienstand: Lebensgemeinschaft mit Franziska Kollmann
Gemeinsame Kinder: Nina Kollmann geb. am 04.11.1997
Noah Kollmann geb. am 21.05.1999
Schulbildung: 1981-1990: Polytechnische Oberschule "Käthe Kollwitz "
in Krottorf
1990-1993: Gymnasium in Oschersleben
Abschluss: Abitur
Hochschulausbildung: 1993-2000: Studium der Humanmedizin an der Otto-von-
Guericke-Universität Magdeburg
1995: Physikum
1996: I. Staatsexamen
1999: II. Staatsexamen
2000: III. Staatsexamen
Famulaturen: 1996: Klinik für Innere Medizin des Walter-Friedrich-
Krankenhauses Magdeburg
1996: Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des
Walter-Friedrich-Krankenhauses Magdeburg
1999: Kinderklinik des Kreiskrankenhauses
Gardelegen

Arzt im Praktikum:	01.12.2000-31.08.2001:	Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Magdeburg Standort Olvenstedt
	01.09.2001-1.05.2002:	Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Städtischen Klinikums Magdeburg Standort Olvenstedt
Ausbildung zum Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin	Seit 01.06.2002	Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Städtischen Klinikums Magdeburg Standort Olvenstedt