Epilepsie und Schlafqualität

Heidemarie Gast, Johannes Mathis und Kaspar Schindler
Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Universität Bern

Zusammenfassung

Störungen des Schlafes oder nicht erholsamer Schlaf sind bei Patienten mit Epilepsie häufig. Sie können sich als Insomnie (Ein- und Durchschlafstörung und Früherwachen) aber auch Hypersomnie (verlängerte Schlafdauer) manifestieren. Sowohl Insomnie als auch Hypersomnie beeinträchtigen die Tagesbefindlichkeit in Form von u.a. Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit und Leistungsminderung. Der behandelnde Arzt sollte immer bedenken, dass Störungen des Schlafes bzw. ihre Auswirkungen den Patienten mit Epilepsie in seiner Lebensqualität sehr beeinträchtigen können. Entsprechend ist es wichtig, die Ursache des nicht erholsamen Schlafs zu klären. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass der nicht erholsame Schlaf nicht nur durch die Epilepsie selbst und/oder ihre Behandlung, sondern auch durch zusätzlich vorliegende primäre Schlafstörungen verursacht werden kann.

Epileptologie 2012; 29: 11 – 16

Schlüsselwörter: Epilepsie, Schlafstörungen, Hypersomnie, Insomnie

Epilepsy and Quality of Sleep

Sleep complaints or non-restorative sleep is common in patients with epilepsy. Sleep complaints may manifest itself as insomnia (having difficulty falling or staying asleep and early morning awakening) as well as hypersomnia (extended sleep). Insomnia and hypersomnia have a negative impact on daytime functioning because they are associated with sleepiness and fatigue. The treating physician should be aware that sleep complaints and their associated consequences have a negative impact on quality of life. Therefore it is very important to search for factors causing sleep complaints. Not only epilepsy and its treatment but primary sleep disorder co-occurring can cause sleep complaints.

Key words: Epilepsy, sleep complaints, hypersomnia, insomnia

Epilepsie et qualité de sommeil

Des perturbations de sommeil ou un sommeil non réparateur sont fréquents chez les patients atteints d'épilepsie. Cela peut se manifester sous forme d'insomnie (difficulté à s'endormir, troubles du sommeil et réveil précoce) mais aussi d'hypersomnie (sommeil prolongé). L'insomnie autant que l'hypersomnie affectent le bien-être quotidien, entre autres sous forme de somnolence diurne, fatigue et performances réduites.

Le médecin traitant doit toujours garder à l'esprit que les troubles du sommeil, respectivement leur impact, peuvent affecter la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie. En conséquence, il est important de clarifier la cause du sommeil non réparateur.

Il est important de noter que le sommeil non réparateur est causé non seulement par l'épilepsie elle-même et/ou par son traitement, mais peut aussi être causé par des troubles du sommeil primaires également présents.

Mots clés : Epilepsie, troubles du sommeil, hypersomnie, insomnie

Gute Schlafqualität kann mit erholsamem Schlaf gleichgesetzt werden. Erholsamer und ausreichender Schlaf ist eine Grundvoraussetzung für gute Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Nicht erholsamer Schlaf kann sich als Insomnie (Ein- und Durchschlafstörung und Früherwachen) aber auch als Hypersomnie (verlängerte Schlafdauer) manifestieren und führt zu teils erheblicher Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit in Form von Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit und Leistungsminderung [1]. Schlafstörungen mit Tagesschläfrigkeit und -müdigkeit sind bei Patienten mit Epilepsie häufig [2-4]. Schlafstörungen und Depression können die Lebensqualität zeitweise sogar stärker beeinträchtigen als die Anfälle selbst [5]. Daher ist es ausserordentlich wichtig, bei Patienten mit Epilepsie zu unterscheiden, ob die Epilepsie oder ihre Behandlung oder zusätzlich vorliegende primäre Schlafstörungen Ursache der Insomnie, Hypersomnie bzw. Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit sind.

Wodurch kann die Qualität des Schlafs gestört werden?

Zu den wichtigsten Ursachen des nicht erholsamen Schlafs bei Patienten mit Epilepsie zählen konkomitante primäre Schlafstörungen, epileptische Anfälle während des Schlafes, und die Auswirkungen anfallsunterdrückender medikamentöser Therapie.

1. Konkomitante Schlafstörungen

Unmittelbar evident ist, dass nächtliche Anfälle den Schlaf stören. Unbeachtet bleibt hingegen häufig die Tatsache, dass Epilepsie und primäre Schlafstörungen gleichzeitig auftreten können. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) als schlafassoziierte Atemstörung zählt zu den häufigsten konkomitanten Schlafstörungen bei Patienten mit Epilepsie. Das OSAS ist eine schlafbezogene Atemstörung, welche durch repetitives Sistieren oder Minderung des Atemflusses für mindestens 10 Sekunden mit oder ohne Sauerstoffdesaturation charakterisiert ist. Diese schlafassoziierte Atemstörung führt aufgrund der Arousals und der Sauerstoffdesaturationen zur Störung der Mikro- und Makroarchitektur des Schlafes. Die Langzeitfolgen umfassen u.a. ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Hirninfarkt, sowie arterielle und pulmonale Hypertension [6, 7]. Eine schlafassoziierte Atemstörung ist bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie besonders häufig [8]. Tagesschläfrigkeit, ein Symptom, unter dem die Mehrzahl der Patienten mit Epilepsie leidet, wird meist der anfallsunterdrückenden Medikation zugeschrieben. Dabei ist gezeigt worden, dass bei Patienten mit Epilepsie lediglich erhöhte Scores für OSAS oder „Restless legs“, nicht jedoch Anzahl, Typ der Medikamente, Anfallshäufigkeit oder Epilepsiesyndrom einen signifikanten Prädiktor für vermehrte Tagesschläfrigkeit darstellen [9]. Die Risikofaktoren für ein Schlafapnoe-Syndrom unterscheiden sich zwischen Patienten mit und ohne Epilepsie nicht. Alter, männliches Geschlecht und Übergewicht prädisponieren zu einem OSAS [10]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sich die Therapie des Schlafapnoe-Syndroms mit nächtlicher Überdruckbeatmung („continuous positive airway pressure“, CPAP) auch günstig auf die Anfallsrate auswirkt [11, 12]. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass OSAS zu vermehrten Anfällen führt. Dabei stehen zwei Mechanismen im Vordergrund: einerseits die Schlaffragmentation durch Apnoen/Hypopnoen mit nachfolgendem Schlafmangel und andererseits rezidivierende Sauerstoffdesaturationen. Eine durch anfallsunterdrückende Medikation, wie zum Beispiel Valproat, Pregabalin oder Gabapentin, bedingte Gewichtszunahme stellt eine häufige Ursache für ein OSAS dar. Wenn daher unter medikamentöser Behandlung im Verlauf eine „paradoxe“ Zunahme der Anfälle auftritt, sollte differenzialdiagnostisch immer auch eine Schlafstörung erwogen werden. Bei einer Gewichtszunahme steht dabei das OSAS im Vordergrund.

Die meisten Schlafstörungen treten zwar bei Patienten mit Epilepsie nicht häufiger als bei Patienten ohne Epilepsie auf [3]. Wesentlich ist jedoch, bei Tagesschläfrigkeit und -müdigkeit die Koexistenz von Schlafstörungen zu erwägen und die Symptome nicht ungeprüft der Epilepsie bzw. der anfallsunterdrückenden Medikation zuzuschreiben.

Unabhängig von Komorbiditäten zählt der Schlafmangel zu den häufigsten Ursachen für Tagesschläfrigkeit. Damit sind auch Patienten mit Epilepsie häufig davon betroffen. Oft sind sich die Patienten nicht bewusst, dass sie gewohnheitsmässig zu wenig schlafen. Hinweis darauf kann die Frage nach der Schlafdauer an Wochenenden oder während Ferien geben. Bei einer Schlafzeitverlängerung am Wochenende/in den Ferien um mehr als zwei Stunden ist von einem relevanten Schlafmangel auszugehen. Schlafdeprivation kann Anfälle provozieren. Daher ist die Therapie des Schlafmangels sowohl für die Tagesbefindlichkeit als auch für die Anfallskontrolle ein wichtiger Faktor.

Der nicht erholsame Schlaf ist oft Ausdruck einer Depression. Patienten mit Epilepsie leiden häufig unter Depression [13-15]. Bekannt ist, dass Depression zu Insomnie führt, weniger bekannt ist hingegen, dass sich eine Depression auch in verlängerten Schlafzeiten (Hypersomnie), Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit ausdrücken kann [16]. Weil Depression so häufig bei Patienten mit Epilepsie vorkommt, ist es wichtig, nicht nur die Schlafstörung oder die Störung der Tagesbefindlichkeit zu erkennen, sondern differenzialdiagnostisch eine Depression als deren Ursache zu erwägen. Wenn sich die Depression als Insomnie manifestiert, sollten sowohl die Depression als auch die Insomnie therapiert werden.

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus führen ebenfalls zu Tagesschläfrigkeit/Müdigkeit. Zu solchen Störungen zählen der irreguläre Schlaf-Wach-Rhythmus, das Schichtarbeitersyndrom sowie das Syndrom mit verzögerten oder vorverlagerten Schlafphasen. Gemeinsam ist allen Störungen die Unfähigkeit, zu gewünschten bzw. sozial akzeptierten Zeiten einschlafen und aufwachen zu können [1].

Die Insomnie kann präsentierendes Symptom eines „Restless legs“-Syndromes (RLS) sein. Das RLS verursacht vorwiegend gegen Abend und in Ruhe (fast immer beim Einschlafen) unangenehme Sensationen in den Beinen (seltener in den Armen) und zwingt die Patienten dazu, sich zu bewegen, aufzustehen und herumzugehen. Das RLS ist mit einer Prävalenz von 5-15 % und 2,5 % bei medikamentös Behandlungsbedürftigen relativ häufig [17] und damit auch bei Patienten mit Epilepsie relevant. Zu den Risikofaktoren zählen weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, Eisenmangel, niedriger sozioökonomischer Status, höheres Alter, positive Familienanamnese für RLS und psychiatrische Komorbiditäten [17]. Bekannt ist, dass Zonisamid und

Phenytoin zu einem RLS führen können [18, 19].

2. Epileptische Anfälle während des Schlafs

Schlaf und epileptische Anfälle beeinflussen sich gegenseitig [20]. Schlafmangel kann Anfälle provozieren und gleichzeitig treten zum Beispiel Frontallappenanfälle und Anfälle bei der juvenilen Myoklonusepilepsie weit überwiegend im Schlaf bzw. unmittelbar nach dem Schlafen auf [21]. Der Schlaf ist durch wiederkehrende Zyklen der Schlafphasen „non-rapid eye movement“ (NREM)-Schlaf, bestehend aus Leichtschlaf (= Stadium 1 und 2) und Tiefschlaf, und „rapid eye movement“ (REM)-Schlaf charakterisiert. Im Vergleich mit dem Wachzustand aktivieren Tiefschlaf [22-24] und REM-Schlaf [25] interiktale epileptiforme neuronale Aktivität. Epileptische Anfälle treten häufiger im NREM- als im REM-Schlaf auf. Im Gegensatz zur interiktalen epileptiformen Aktivität, manifestieren sich fokal beginnende epileptische Anfälle überwiegend im Leichtschlaf [26]. Temporallappenanfälle generalisieren häufiger, wenn sie im Leichtschlaf auftreten [27]. Epileptische Anfälle stören die Schlafarchitektur. Gleichzeitig kommt es häufiger zu spontanen, das heisst unabhängig von Anfällen auftretenden Arousals und Erwachen [28]. Epilepsie ist mit einer „Instabilität“ des Schlafes assoziiert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass, unabhängig davon, ob bei Patienten mit Temporallappenepilepsie komplex-partielle Anfälle tagsüber oder nachts auftraten, der Anteil REM-Schlaf vermindert war. Nächtliche Anfälle führten darüber hinaus zu erhöhtem Anteil Stadium 1, vermindertem Anteil Stadium 2 und 3 (Tiefschlaf), reduzierter Schlafeffizienz (Schlafeffizienz entspricht dem Verhältnis von Schlafdauer zu Bettliegezeit) [29] und zu vermehrter Tagesschläfrigkeit [30]. Nächtliche Anfälle haben also einen erheblichen Einfluss auf die Schlafregulation und beeinflussen diese weit über die unmittelbar auf den Schlaf folgenden Stunden hinaus.

3. Schlafstörende Wirkung anfallsunterdrückender Medikation

Anfallsunterdrückende Medikation beeinflusst den Schlaf in sehr unterschiedlicher Weise [31]. Die meisten der älteren Medikamente erhöhen zwar häufig die Schlafeffizienz und verkürzen die Einschlaflatenz, verursachen aber vermehrte Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit. Phenobarbital und Primidone können darüber hinaus Depression verursachen. Psychiatrische und damit auch schlafstörende Wirkung können selten auch neuere Medikamente wie zum Beispiel Levetirazetam und Lamotrigin haben. Einige der neueren Medikamente scheinen positive Auswirkungen auf den Schlaf zu haben. Gabapentin führte beispielsweise zur Zunahme von REM- und Tiefschlaf und erhöhte die Schlafeffizienz [32, 33]. Diese positiven Wirkungen von Gabapentin auf den Schlaf konnten allerdings keine Besserung der Tagesschläfrigkeit bewirken [33]. Lamotrigin führte zu vermehrtem REM-Schlaf, verminderter Anzahl von Schlafstadienwechseln und vermindertem Tiefschlaf. Gelegentlich kann Lamotrigin zu einer erheblichen Einschlafstörung führen, wobei eine Umverteilung der Dosis – zum Beispiel Hauptdosis morgens – häufig das Problem löst.

4. Fallberichte

Abschliessend sollen zwei Fallberichte, die sich eng an Patienten unserer Klinik orientieren, den Zusammenhang zwischen Schlaf, gestörtem Schlaf und Epilepsie illustrieren.

Fallbericht 1:

Ein 36-jähriger Landwirt und Lastwagenchauffeur wird uns vom behandelnden externen Pneumologen in das Schlaflabor zugewiesen, weil trotz guter Behandlung des Schlafapnoe-Syndroms mit CPAP seit 2 Monaten Tagesschläfrigkeit und -müdigkeit persistieren. Es wird uns die Frage nach der Fahreignung dieses Patienten gestellt. Im nachfolgenden multiplen Wachhaltetest zeigte sich, dass in 3 von 4 Tests sogenannte Mikrosleeps auftraten. Mikrosleeps bezeichnen Episoden mit geschlossenen Augen und elektroenzephalographischem Schlaf, die > 3sec und < 15sec dauern. Von diesen 3 Mikrosleeps nahm der Patient nur einen rechtzeitig wahr, das heisst bei 2 von 3 Mikrosleeps signalisierte er erst nach dem Erwachen „drohenden Schlaf“. Zudem traten im EEG mehrfach generalisierte Spike-Wave-Komplexe auf. Eine Epilepsie war bislang nicht bekannt. Das Schlafapnoe-Syndrom war mittels respiratorischer Polygrafie, das heisst mittels einer nicht überwachten, ambulanten Aufzeichnung von (Kardio-) respiratorischen Variablen ohne EEG-Ableitung, diagnostiziert worden. Die ergänzend getestete Reaktionszeit im Fahrsimulator war durch das Auftreten von Spike-Wave-Komplexen verlängert. Aufgrund der Mikrosleeps und der beeinträchtigten Reaktionszeit war die Fahreignung nicht mehr gegeben. Wegen der generalisierten Ausbrüche epilepsietypischer Potenziale bestand der hochgradige Verdacht auf eine primär generalisierte Epilepsie, so dass eine weitere Beurteilung in unserer Epilepsiesprechstunde stattfand. Hier wurde von der anwesenden Ehefrau berichtet, dass bereits seit 2-3 Jahren vor allem morgens Episoden auftreten, während derer ihr Mann ca. 15 min lang nicht spreche und immer wieder mit den Augen blinzle. Bis auf eine Adipositas war der Patient im Übrigen gesund. Das EEG zeigte epilepsietypische Potenziale in Form von Spike- und Polyspike-Wave-Komplexen sowie eine nahezu doppelt so lange Reaktionszeit bzw. fehlende Reaktion

während epilepsietypischer Potenziale. Die fehlende Fahreignung hatte erhebliche sozio-ökonomische Konsequenzen. Der Patient konnte seiner zusätzlichen Erwerbstätigkeit als Lastwagenchauffeur nicht mehr nachkommen, und auch der Einsatz auf dem Bauernhof war eingeschränkt. Aufgrund der Adipositas (BMI 35) wurde als anfallsunterdrückende Medikation Topiramat mit einer Zieldosis von 300 mg/die (BMI 35) eingeführt. Die Verlaufskontrolle nach 10 Wochen zeigte, dass die Abwesenheitszustände zwar seltener waren (aktuell alle zwei Wochen, zuvor ca. vier Mal pro Woche), aber seit einer Tagesdosis von Topiramat 200 mg/d, Nausea, Erbrechen 3-4 x/Woche, vermehrte Reizbarkeit und Aggressivität auftraten. Der Gewichtsverlust betrug 4 kg. Das im Rahmen der Sprechstunde durchgeführte EEG zeigte zweimalig generalisierte Spike-Wave-Komplexe unter Topiramat 300 mg/d. Da das vordringlichste Ziel unverändert die schnellstmögliche Anfallsfreiheit zur Wiedererlangung der Fahreignung war, wurde eine „add-on"-Therapie mit Valproat, Zieldosis 2000 mg/d, begonnen. Die nächste Verlaufskontrolle erfolgte nach 6 Monaten. Dabei gab der Patient an, dass er zwischenzeitlich vorübergehend eine Bioresonanztherapie durchgeführt und selbstständig beide anfallsunterdrückenden Medikamente abgesetzt habe. Auf Anraten des Hausarztes hatte er dann aber wieder mit Valproat begonnen. Mit Sistieren von Topiramat sei auch die vermehrte Aggressivität und Gereiztheit verschwunden. Erst nach einer Dosiserhöhung von Valproat von 2000 mg auf 3500 mg/d konnten im EEG nur noch nach starker Hyperventilation kurze Ausbrüche epileptiformer Aktivität provoziert werden.

Fall 1 illustriert, wie wichtig es ist, dass die Ursache des Symptoms Tagesschläfrigkeit gefunden und behandelt wird.

Fallbericht 2

Vom Hausarzt wurde uns ein 20-jähriger Patient zugewiesen, der seit ca. acht Monaten unter einem gestörten Schlaf litt, weil er regelmässig erwachte. Dabei „ziehe es ihm das Gesicht zusammen", und er könne den rechten Arm „nicht kontrollieren". Diese ca. 20 Sekunden dauernden Episoden seien stereotyp und würden sehr selten auch tagsüber auftreten, zum Beispiel wenn er sich auf dem Sofa entspannen wolle. Während dieser Episoden sei er bei vollem Bewusstsein, könne jedoch nicht sprechen, verstehe aber das Gesprochene. Nachfolgende Müdigkeit wurde verneint. Er leide aber mittlerweile an erheblicher Tagesmüdigkeit und Tagesschläfrigkeit („Epworth Sleepiness Scale Score" = 16/24, pathologisch wenn > 10 von 24). Das interiktale EEG war normal. Normal war auch das MRI des Gehirns, welches gemäss Epilepsieprotokoll durchgeführt worden war. Zur weiteren Abklärung wurde eine 5-tägige Langzeit-Video-EEG-Ableitung durchgeführt. Es konnten 33 patiententypische Anfälle aufgezeichnet werden, welche durchschnittlich 20 Sekunden andauerten. Diese Anfälle traten ausschliesslich im Schlaf während des NREM-Stadiums 2 (Leichtschlaf) auf. Aufgrund der

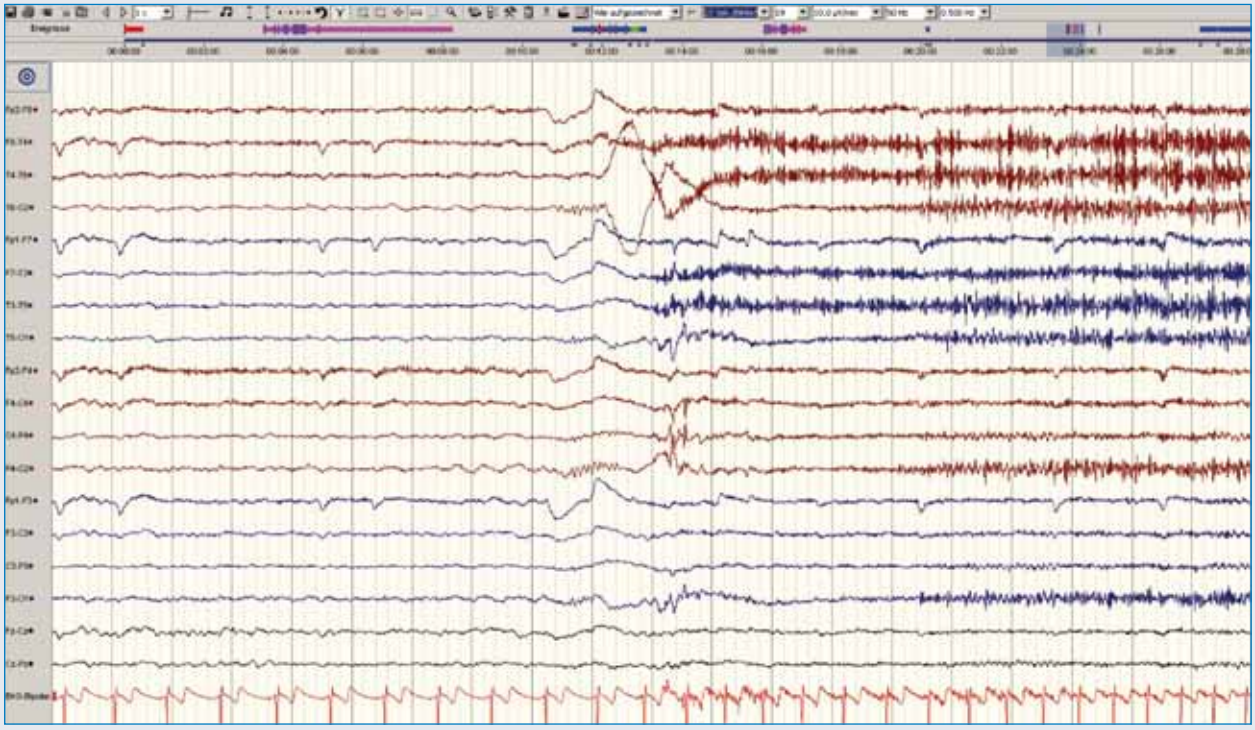

Abbildung 1: EEG und EKG zu Anfallsbeginn: Bifrontale Amplitudensuppression sowie Überlagerung mit Muskelartefakten in den frontozentralen EEG-Ableitungen. Zunahme der Herzfrequenz.

elektroklinischen Befunde handelte es sich um Frontallappenanfälle. Die Semiologie mit tonischer Verkrampfung der Muskulatur und relativ kurzer Dauer sowie die fehlende iktale und postiktale Bewusstseinsstörung sprachen für einen frontalen Anfallsursprung. Die während der Anfälle zu beobachtende „Fechterstellung" mit Beugung und Elevation des rechten Armes, einer Kopfdrehung nach rechts sowie die Störung der Sprachproduktion wiesen auf einen linksseitigen Anfallsursprung. Das iktale EEG war durch Muskelartefakte nur eingeschränkt beurteilbar. Allerdings zeigte sich initial oft eine bifrontale Amplitudensuppression (**Abbildung 1**) sowie teils eine Rhythmisierungstendenz mit Frequenzentwicklung in den frontozentralen Ableitungen. Damit konnte die Diagnose einer wahrscheinlich symptomatischen, das heisst radiologisch nicht läsionellen, Frontallappenepilepsie mit fokalen Anfällen gestellt werden.

Therapeutisch war bei hochgradigem Verdacht auf eine Epilepsie bereits vor Beginn des Langzeit-Video-EEGs mit Levetiracetam (2000 mg/d) begonnen worden, worunter die Anfälle bereits seltener auftraten. Bei noch fehlender Anfallsfreiheit während der EEG-Ableitung wurde die Therapie mit Levetiracetam mit Oxcarbazepin (Präparat mit verlangsamter Wirkstoffreisetzung) ergänzt. Eine nach drei Monaten erfolgte klinische Verlaufskontrolle ergab eine seit acht Wochen anhaltende Anfallsfreiheit unter Levetiracetam (2000 mg/d) und Oxcarbazepin (1800 mg/d). Die Tagesschläfrigkeit hatte sich normalisiert („Epworth Sleepiness Scale Score" betrug 8/24).

Fall 2 illustriert, dass nächtliche epileptische Anfälle zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit führen können.

Die Frage nach gestörtem Nachtschlaf und nach Tagesschläfrigkeit/Müdigkeit ist bei Patienten mit Epilepsie ein sehr wichtiger Teil der Systemanamnese. Bei der Suche nach den Ursachen einer Tagesschläfrigkeit/Müdigkeit oder des nicht erholsamen Nachtschlafes sollte die Differenzialdiagnose weit gefasst werden.

Referenzen

1. *Mayer G, Fischer J, Penzel T et al. Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen. Somnologie 2009; 13: 11-12*
2. *Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. Seizure 2008; 17: 588-594*
3. *Khatami R, Zutter D, Siegel A et al. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. Seizure 2006; 15: 299-306*
4. *de Weerd A, de Haas S, Otte A et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. Epilepsia 2004; 45: 1397-1404*
5. *Kwan P, Yu E, Leung H et al. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 1059-1066*
6. *Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005; 353: 2034-2041*
7. *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-1053*
8. *Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology 2000; 55: 1002-1007*
9. *Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. Sleep 1997; 20: 1105-1110*
10. *Manni R, Terzaghi M, Arbasino C et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia 2003; 44: 836-840*
11. *Hollinger P, Khatami R, Gugger M et al. Epilepsy and obstructive sleep apnea. Eur Neurol 2006; 55: 74-79*
12. *Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. Neurology 2008; 71: 572-577*
13. *Barry JJ, Ettinger AB, Friel P et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. Epilepsy Behav 2008; 13(Suppl 1): S1-29*
14. *Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. Nat Rev Neurol 2011; 7: 462-472*
15. *Elger CE, Hoppe C. What is depression in epilepsy? Front Neurol 2011; 2: 79*
16. *Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 16): 27-32*
17. *Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. Sleep Breath; 2011; Oct 26: Epub ahead of print*
18. *Chen JT, Garcia PA, Alldredge BK. Zonisamide-induced restless legs syndrome. Neurology 2003; 60: 147*
19. *Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. Clin Neurol Neurosurg 1988; 90: 151-154*
20. *Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. Epilepsia 2007; 48(Suppl 9): 36-38*
21. *Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. Clin Neurophysiol 2000; 111(Suppl 2): S54-59*
22. *Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. Neurology 1991; 41: 290-297*
23. *Malow BA, Kushwaha R, Lin X et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 102: 20-26*
24. *Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1998; 39: 1309-1316*
25. *Staba RJ, Wilson CL, Bragin A et al. Sleep states differentiate single neuron activity recorded from human epileptic hippocampus, entorhinal cortex, and subiculum. J Neurosci 2002; 22: 5694-5704*
26. *Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. Sleep 2002; 25: 899-904*
27. *Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. Neurology 2001;*

56: 1453-1459

28. *Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. Sleep organization and epilepsy. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 73-81*
29. *Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 2000; 57: 363-368*
30. *Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia 1997; 38: 56-62*
31. *Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. J Clin Neurophysiol 2006; 23: 4-20*
32. *Placidi F, Diomedi M, Scalise A et al. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. Neurology 2000; 54: S25-32*
33. *Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M et al. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. Epilepsia 2002; 43: 1493-1497*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Heidemarie Gast
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital Bern
3010 Bern
Tel. 0041 31 632 4547
Fax 0041 31 632 9448
Heidemarie.Gast@insel.ch