

Klaus Meyer, Klinik Bethesda, Tschugg

### Zusammenfassung

Der Schlaf Epilepsiekranker kann durch Art und Schweregrad der Epilepsie sowie die Frequenz der Anfälle beeinträchtigt sein. Antiepileptika beeinflussen den Schlaf daher nicht nur durch ihre primäre Wirkung auf Schlafparameter, sondern auch durch Anfallsreduktion. Die älteren Antiepileptika haben in der Regel keine dauerhaften Auswirkungen oder eher negative auf die Schlafqualität, vor allem im Sinne einer REM-Suppression oder Tagesmüdigkeit. Von den neueren Antiepileptika kann Gabapentin positive Effekte im Sinne einer Vermehrung des Tiefschlaf- und REM-Anteils haben; auch Pregabalin zeigte bisher bei Gesunden positive Tendenzen. Lamotrigin und Felbamate dagegen können Schlafstörungen begünstigen. Die anderen neuen Antiepileptika sind bezüglich ihrer Auswirkungen auf den Schlaf nur teilweise oder nicht untersucht. Bei der medikamentösen Einstellung der Epilepsie sollte deshalb immer an die mögliche Beeinflussung bestehender Schlafstörungen oder deren Induktion gedacht werden.

**Epileptologie 2005, 22: 120 – 126**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika (AED), Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, REM-Schlaf, Tiefschlaf, Schlafapnoe

### Antiepileptic Drugs and Sleep

It is well known that severe epilepsy and high seizure frequency worsen sleep quality. Antiepileptic drugs can have direct effects on sleep parameters and can influence sleep by reducing seizures. The older antiepileptic drugs as a rule have no long lasting effects on sleep quality, but some can have negative effects, by REM sleep reduction and daytime sleepiness. Concerning newer antiepileptic drugs, Gabapentin can improve slow wave and REM sleep; Pregabalin also seems to show positive impact on sleep. In contrary Lamotrigine and Felbamate can favor sleeplessness. Few or nothing is known about the effect on sleep from the other new antiepileptics. Nevertheless if you treat epilepsy with antiepileptic drugs you should not forget that you can influence existing sleep disorders or induce them.

### Einleitung „Epilepsie und Schlaf“

Bereits 1890 wurde von Fere in „les épilepsies et les épileptiques“ erwähnt, dass Epilepsiekranker schwer einschlafen können und auch eine beeinträchtigte Schlafeffizienz haben [1]. Die Schlafqualität ist somit ein weiterer Faktor, der die Lebensqualität von Epilepsiekranken nicht unerheblich beeinträchtigen kann. Inadäquate Schlafhygiene, koinzidierende Dys- und Parasomnien oder psychische Erkrankungen, Effekte der Anfälle selbst, aber auch der Antiepileptika (AED), können zu Schlafstörungen führen. Umgekehrt kann schlechter Schlaf Anfälle begünstigen und zu einer Verstärkung kognitiver Probleme führen. Erstaunlich ist deshalb die Tatsache, dass die Wechselwirkung zwischen Epilepsie und gestörtem Schlaf bisher wenig untersucht ist. Im folgenden Artikel wird die Komplexität der Wirkung der AED auf den Schlaf diskutiert und dabei neben der primären neurobiologischen Wirkung des AED auch auf indirekte Effekte, wie Einfluss auf Anfälle oder gleichzeitig bestehende Dyssomnien, eingegangen.

In einer 2004 von de Weerd [2] in zwei holländischen Epilepsiekliniken und zwei neurologischen Ambulanzen durchgeführten Befragung von 1183 Patienten mit fokaler Epilepsie, die mit maximal zwei Antiepileptika ambulant behandelt wurden, antworteten 486. Als Kontrollgruppe dienten Bekannte der Obengenannten ähnlichen Alters (+/-5 Jahre). 38,6% der Epilepsiekranken gaben im Vergleich zu 18% der gesunden Kontrollgruppe Schlafprobleme an; auch die entsprechend evaluierten Schlafskalen, wie zum Beispiel „Sleep Diagnosis List“ (75 Fragen zu 6 bekannten Schlafstörungen), „Medical Outcome Sleep Measure“ (Schlaf in den letzten 4 Wochen und 12 allgemeine Fragen zum Schlaf) sowie eine Befindlichkeitsskala (SF36) zeigten entsprechend veränderte Parameter. Die „Epworth Sleepiness Scale“ war in dieser Studie nicht signifikant verändert, zeigte in anderen Arbeiten, unter anderem von Manni [3], bei 11 - 28% von Epilepsiekranken pathologische Werte und korrelierte gut mit pathologischen Werten im „Multiplen Schlaflatenztest“.

Auch unabhängig vom Auftreten von Anfällen, von Anzahl der Antiepileptika oder anderen klassifizierenden Variablen ist die Schlafarchitektur Epilepsiekranker mit fokalen Anfällen, vor allem temporalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung, oft beeinträchtigt; typisch sind Verminderung der gesamten Schlafzeit, verspätetes Einschlafen, Erhöhung der Schlafstadienshifts mit vermehrtem Erwachen und eine Reduktion des REM-Schlafes bis zu 50%; teilweise wurde auch eine Vermehrung der Non-REM-Schlafstadien 1 und 2 mit verminderter Spindeldichte, eine Verminderung des Tiefschlafstadiums 4 und eine Verlängerung der REM-Latenz registriert [4].

## Auswirkung von Anfällen auf den Schlaf

Wie in den vorherigen Artikeln erwähnt, sind spezielle Epilepsien an den Schlaf, das Aufwachen und die Wachphase gebunden; Anfälle können aber auch diffus auftreten. Nächtliche Anfälle können eine vermehrte Wachzeit und eine Reduktion des REM- und Tiefschlafes, eine verlängerte REM-Latenz und vermehrte Schlaffragmentation verursachen [4 - 6]. Aber auch tagsüber auftretende komplex-fokale Anfälle verlängern die REM-Latenz und vermindern den REM-Schlaf in der Nacht nach dem Anfall. Dies bestätigt das Phänomen, dass ein einzelner Anfall somit Schlafstruktur und die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen kann.

Einfach-fokale Anfälle und subklinische Ereignisse haben dabei signifikant geringere Auswirkungen auf den Schlaf als komplex-fokale, vor allem temporale Anfälle.

Neben der primären Auswirkung der Antiepileptika auf den Schlaf ist somit auch die AED-bedingte Reduktion von komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen ein potenziell positiver Faktor für eine Verbesserung der Schlafqualität.

## Einfluss Ko-Morbidität – schlafmedizinische Störungen

Die erhöhte Koinzidenz von Epilepsie mit bestimmten Schlafstörungen ist bei der Therapie mit Antiepileptika zu berücksichtigen. In der Literatur finden sich vor allem retrospektive Studien mit Epilepsiekranken, die wegen Atemstörungen einer Polysomnographie unterzogen wurden. Eine prospektive Studie wurde mit 39 therapierefraktären Epilepsiekranken im Rahmen prä-chirurgischer Abklärungen ohne Vorgeschichte einer Schlafstörung durchgeführt [7]. Davon zeigten 33% ein obstruktives Schlafapnoesyndrom mit AHI (Apnoe/Hypopnoe-Index) > 10/h, wobei insgesamt 13% ein mittleres bis schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom mit AHI > 20/h aufwiesen. Die Patienten, signifikant mehr Männer als Frauen, hatten einen höheren Bodymassindex, eine Anamnese von Schnarchen und beobachteten Apnoen sowie nächtliche Anfälle. Anfallsfrequenz, Lokalisation, Art und Anzahl der Antiepileptika waren bei den OSA-Patienten nicht signifikant verschieden. Bezüglich der Einnahme von Antiepileptika ist zu berücksichtigen, dass gerade Gewichtszunahme häufig assoziiert ist mit der Einnahme von Valproinsäure, Carbamazepin, Gabapentin und vermutlich auch Pregabalin. Eine Gewichtszunahme um 10% hatte eine Zunahme des AHI um 30% zur Folge [8]. Dies ist gerade bei prädisponierten Patienten sehr wichtig. Vor allem Barbiturate und Benzodiazepine – in der oben genannten Studie mit diesbezüglich zu geringer Fallzahl nicht bestätigt – können auch negative Einflüsse auf „Arousal“-Mechanismen und den Tonus der Nasopharyngealmuskulatur haben.

Die Prävalenz von „Periodic Leg Movements Disorder“ (PLMD) und „Restless Legs“-Syndrom (RLS) bei Epilepsiepatienten ist unbekannt. Hier existieren nur Einzelfallbeschreibungen mit geringen Fallzahlen, bei denen Umstellungen von Antiepileptika teils eine Besserung brachten.

Gerade bei ausgeprägter Tagesmüdigkeit und Anfallsfreiheit unter Monotherapie sollte bei schlechtem Nachtschlaf und Tagesmüdigkeit an das zusätzliche Vorliegen einer schlafmedizinischen Störung gedacht werden [9].

## Antiepileptika und Schlaf

Die meisten der vorliegenden Studien schliessen Patienten mit Anfällen am Tag vor und während der Polysomnographie aus. In der Regel wurde auch eine Probenacht durchgeführt, um den „First Night“-Effekt zu verringern, dessen Relevanz auf die Schlafparameter nach einer aktuellen Studie bei therapieresistenten Epilepsiekranken – ausser einer leichten Verringerung des Tiefschlafes – eher zu vernachlässigen ist [10]; gehäuft fanden die Untersuchungen aber auch im „ambulanten Setting“ zu Hause statt, was die Schlafqualität primär positiv beeinflussen kann.

Eine Zusammenstellung der Auswirkung der AED auf die Schlafparameter findet sich in **Tabelle 1**.

*Phenobarbital* fand früher auch als Schlafmittel Anwendung mit dem Ziel, die Einschlafzeit zu verkürzen und die Schlafkontinuität zu erhöhen [11]. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Phenobarbitals kann eine vermehrte Tagesmüdigkeit auftreten, was sekundär zu einer Störung des Schlaf-Wach-Zyklus und einer nächtlichen Schlafstörung führen kann [12].

Die auch von Benzodiazepinen bekannte Verschlechterung eines Schlafapnoe-Syndroms ist zu berücksichtigen. Viele Studien zeigen, dass bei einer mehrmonatigen Therapie mit Barbituraten die propagierte Schlafstabilisierung oft nicht anhält, sondern nur die von den meisten Untersuchungen bekannte REM-Suppression mit Verlängerung der REM-Latenz [13, 6] und teils verkürzte Schlafzeit persistieren.

*Phenytoin* hatte bei gesunden Patienten in der Dosis von 100 mg am Abend oder 3 x 100 mg eine akute Abnahme von Schlafstadium 4 nach Rechtschaffen bewirkt [13].

Phenytoin zeigte bei neu diagnostizierten Epilepsien unmittelbar nach Therapiebeginn und nach 4 bis 6 Wochen eine vorübergehende Beeinflussung der Schlafstruktur im Sinne verkürzter Schlafzeit, eine Reduktion der oberflächlichen und Vermehrung tieferer Schlafstadien mit vermehrtem Aufwachen; letzten Endes waren jedoch über 6 Monate ausser einem schnelleren Einschlafen keine dauerhaften Effekte zu verzeichnen [14]. In einzelnen Studien fanden sich auch eine Verminderung des REM-Schlafes und vermehrte Schlaffragmentation [15]. Die überwiegend älteren

Studien zeigen keine adäquate Nachvollziehbarkeit bezüglich Begleitmedikation und Wirkung auf die Anfälle.

Zusammenfassend kann Phenytoin neben der Verkürzung der Schlaflatenz, gerade bei Patienten mit einer fokalen Epilepsie, eine Verminderung des REM-Schlafes und eine vermehrte Schlaffraktionierung bewirken. Ein Zusammenhang mit den unter Phenytointherapie teils propagierten Gedächtnisproblemen könnte auf die Beeinflussung des REM-Schlafes zurückzuführen sein (siehe unten).

*Carbamazepin* ist auch wegen seines breiten Einsatzspektrums das bezüglich Schlaf bisher am besten untersuchte AED.

Mit gesunden Kontrollprobanden existieren 2 Studien mit 12 [16] beziehungsweise 7 [17] Patienten, die mit Tagesdosen von 400 mg beziehungsweise 700 mg, nach 5 beziehungsweise 7 Tagen kontrolluntersucht wurden. Dabei fand sich in beiden Studien eine Verbesserung der Schlafeffizienz; in einer der beiden Studien wurde der REM-Anteil vermindert.

Die meisten Studien zeigten, dass Carbamazepin die totale Schlafzeit und den Tiefschlaf vermehrt, die REM-Dichte, eventuell auch die REM-Schlaf-Intensität vermindert; teils traten auch vermehrtes Erwachen und, abhängig von der Nachtdosis, verstärkte Tagesmüdigkeit auf [18, 6]. Bei unveränderten Schlafparametern konnte mit dem „Multiplen Schlaflatenztest“ (MSLT) eine vermehrte Tagesmüdigkeit festgestellt werden [19]; andere konnten keinen wesentlichen Effekt einer chronischen Carbamazepin-Therapie bei allerdings nur 10 Patienten nachweisen [15]. Ein sicherer Zusammenhang der in manchen Studien beschriebenen positiven Effekte von Carbamazepin mit einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz ist nicht herzustellen.

Zusammenfassend hat eine langfristige Carbamazepin-Einnahme über mehrere Monate wahrscheinlich keinen signifikanten Effekt auf die Schlafstruktur, wobei in einzelnen Fällen eine Veränderung der REM-Dichte eventuell mit REM-Suppression persistieren kann.

*Ethosuximid* 1000 mg bis 1750 mg bewirkte bei Epilepsiekranken eine signifikante Verminderung des Tiefschlafes bei Vermehrung von Schlafstadium 1 und ansonsten unveränderter Schlafstruktur [20].

Unter *Valproinsäure* konnte bei erstbehandelten Patienten eine leichte Zunahme von Schlafstadium 1 gezeigt werden, was für die teils auftretende Tagesmüdigkeit unter diesem Medikament verantwortlich sein könnte [20]. Die meisten Studien bezüglich Valproinsäure zeigen aber nur minimale Effekte dieses Medikamentes auf den Schlaf.

Auf *Benzodiazepine* wird im Artikel „Schlafmittel und Epilepsie“ differenzierter eingegangen. Die potenzielle Verstärkung eines Schlafapnoesyndroms, die REM-Schlaf-Suppression und mögliche Verminderung von Tiefschlafanteilen sind zu berücksichtigen. Gerade bei Langzeitanwendung habituieren die kürzere Einschlafzeit, und es persistiert neben der REM-Suppression nicht selten eine Unterdrückung von Tiefschlaf-

stadien. Die kurzzeitige Anwendung zum besseren Einschlafen und zur Induktion von stabileren Schlafzyklen ist zu erwägen.

*Acetazolamid* wird in der Regel nur intermittierend bei zyklusartig auftretenden Anfällen, zum Beispiel katamnalen Epilepsien, angewendet. Es zeigt eine Aktivierung des Atemantriebs bei zentralen oder leicht ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoen [21]. In diversen, vor allem in Japan durchgeführten Studien ergab sich eine ca. 50%ige Absenkung des Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) mit sekundärer Schlafqualitätsverbesserung bei ca. 2/3 der Patienten mit eher niedrigerem Bodymassindex.

Studien über die Effektivität dieses Antiepileptikums bei Vorliegen eines Schlafapnoesyndroms und einer Epilepsie liegen nicht vor.

Eine von Placidi mit *Lamotrigin* „add on“ behandelte therapieresistente Studienpopulation schwer Epilepsiekranker unter Polymedikation, unter anderem auch mit Benzodiazepinen und Barbituraten, zeigte eine 84,6%ige Anfallsreduktion [22]. Bei weniger handikapierten Patienten mit maximal 4 Anfällen pro Monat konnte unter „add on“ Lamotrigin zu Carbamazepin oder Phenytoin eine 30%ige Anfallsreduktion erreicht werden [23]. Die stärker handikapierte Gruppe zeigte eine signifikante REM-Zunahme von 8,5% auf 13,3%, eine Verminderung der Schlafstadienshifts und der Tiefschlafstadien 3-4. Dagegen konnten in der zweiten Studie von Foldvary nur eine Vermehrung von Schlafstadium 2 und Verminderung von Tiefschlaf als signifikante Effekte und die nicht signifikante Tendenz zu weniger „Arousals“ und weniger Schlafstadienwechseln mit einer Erhöhung der Anzahl von REM-Perioden festgestellt werden. Die Studie von Foldvary hatte einen normalen „Baseline REM-Anteil“, der in der Placidi-Studie bereits signifikant vermindert war.

Die teils dosisabhängig auftretende Insomnie bei 6,4 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten sollte unter anderem mit einer bevorzugt morgendlichen Gabe und Dosisreduktion, gegebenenfalls auch Absetzen des Lamotrigins, angegangen werden [24]; dieser positive Effekt kann zur Steigerung der Tagesvigilanz ausgenutzt werden.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass Lamotrigin vermutlich den Tiefschlaf vermindert, die Effekte auf den REM-Schlaf aber durch die Begleitmedikation mit REM-supprimierenden Substanzen, wie Benzodiazepinen und Barbituraten, und der höheren Anfallsreduktion in der Studie von Placidi bedingt waren.

Zu *Vigabatrin* sind nur Studien bezüglich Tagesmüdigkeit und nicht zur Beeinflussung von Schlafparametern veröffentlicht.

Über *Oxcarbazepin* liegen keine Daten vor.

*Tiagabin* wurde doppelblind Placebo-kontrolliert bei 10 gesunden Patienten untersucht [25]. In der Placebo-Nacht zeigte sich eine relativ niedrige Schlafeffizienz mit häufigen „Arousals“ und verminderten Tiefschlafanteilen. Nach Einführung von 5 mg Tiagabin signifi-

kante Zunahme der Schlaffektivität und des Tiefschlafs. Differenzierte Untersuchungen zu Tiagabin bei Epilepsiekranken liegen allerdings nicht vor.

*Felbamat* kann, ähnlich wie Lamotrigin, einen aktivierenden Effekt zeigen und sollte deshalb eher im Tagesverlauf und nicht später am Abend eingenommen werden, um eine Verschlechterung des Nachtschlafs zu verhindern [26]. Studien zur Schlafqualität bei dem in der Schweiz in der Regel nur bei therapieresistentem Lennox-Gastaut-Syndrom angewendeten Präparat liegen nicht vor.

Unter *Gabapentin* war bei 10 Gesunden mit Tagesdosis von 1800 mg eine Vermehrung des Tiefschlafanteils von 8% auf 13%, die wegen des Anstiegs von 8% auf 9% in der Kontrollgruppe allerdings nicht signifikant war, zu verzeichnen; ferner eine auch nicht signifikante Verringerung der Zahl der „Arousals“ und Schlafstadienshifts [27].

Bei 10 Patienten mit therapieresistenter Epilepsie unter Polytherapie konnte durch Gabapentin eine signifikante Zunahme des Tiefschlafs und eine Vermehrung des REM-Schlafs erreicht werden; die therapieresistenten Patienten hatten allerdings einen REM-Schlaf-Anteil von nur 11,1%, der sich nach Gabapentin-Einführung auf 14,9% steigerte [22]. Es ist zu bemerken, dass bei dieser Studie eine durchschnittliche Anfallsreduktion von 50% resultierte. Ein signifikanter REM-Anstieg war auch bei 3 von insgesamt 4 nicht auf Gabapentin ansprechenden Patienten zu verzeichnen, so dass hier kein Zusammenhang mit einer Anfallsreduktion zu veranschlagen ist. In dieser Studie zeigte sich auch, dass epileptiforme Aktivitäten durch Gabapentin-Medikation nicht beeinflusst wurden.

Zusammenfassend konnten von Gabapentin teils signifikante Verbesserungen der Schlafqualität verzeichnet werden.

Bezüglich *Topiramate* liegt nur eine Studie mit 14 epilepsiekranken Patienten bezüglich Tagesschläfrigkeit unter Monotherapie mit 200 mg Topiramate vor; multiplexer Schlaflatenztest, einfache visuelle Reaktionszeichen sowie „Epworth Sleepiness Scale“ zeigten hier keine Beeinträchtigung der Tagesvigilanz [28].

*Levetiracetam* als Monotherapie im Bereich zwischen 1000 mg und 2750 mg wurde bei 10 Patienten mit fokalen Anfällen, mit Epilepsiekranken ohne anti-epileptische Therapie verglichen. Anfälle waren in dem Zeitraum der Untersuchung nicht aufgetreten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Levetiracetam-Patienten und der medikamentenfreien Kontrollgruppe, wobei eine leichte Zunahme des Tief- und REM-Schlafes sowie Abnahmen der REM-Latenz zu verzeichnen waren. Somnolenz und Asthenie sind bei 4 bis 15% beschrieben [29].

Ferner existiert eine Schweizer Fallbeschreibung einer vermutlich Levetiracetam-bedingten Hypersomnie unklarer Ursache bei symptomatischer Epilepsie bei Astrozytom [30].

Bei *Pregabalin* scheint eine positive Auswirkung auf

die Schlafqualität vorzuliegen, insbesondere dass der Tiefschlaf vermehrt und der Schlaf weniger fragmentiert wird. Dies konnte doppelblind bei 24 gesunden Probanden mit normalem Schlaf nachgewiesen werden [31].

Bisher liegen zu Pregabalin nur Studien bei Gesunden oder Schmerzpatienten und nicht bei Epilepsiekranken vor.

## Weiterer Forschungsbedarf

Schlussfolgerungen aufgrund der vorhandenen Literatur zu ziehen, ist wegen Uneinheitlichkeit bezüglich Studienpopulation, Dosis der Antiepileptika, Dauer der Behandlung und Anfallsfrequenz nur beschränkt möglich.

Die Tagesmüdigkeit gemessen mit der „Awake Maintenance Task“ (AMT) war bei Patienten, die Antiepileptika in Mono- oder Polytherapie einnehmen und an Epilepsie erkrankt sind, signifikant höher als in einer Vergleichsgruppe ohne Einnahme von Antiepileptika, deren Schwere der Epilepsie nicht mit der der Patienten der ersten Gruppe vergleichbar ist [32]. Unterschiedliche Schweregrade der Epilepsie können somit eine von vornherein bereits unterschiedlich beeinträchtigte Schlafstruktur, mit zum Beispiel signifikant vermindertem REM-Anteil, bei therapieresistenten bevorzugt fokalen Epilepsien verursachen. Verstärkt wird dieser Effekt, wenn zusätzlich REM-supprimierende Substanzen, wie zum Beispiel Barbiturate und Benzodiazepine eingenommen werden.

Die Studien zeichnen sich auch durch unterschiedliche Kontrollgruppen aus, das heisst Patienten mit versus ohne neue AED oder Patienten mit neuen AED versus eine epilepsiekranken epileptikafreie Kontrollgruppe.

In einigen Studien – meist im Rahmen eines prä-chirurgischen Prozedere – wurde auch eine Reduktion der AED durchgeführt, die nicht berücksichtigt wurde.

Die meisten Studien wurden 1 bis 3 Wochen nach der Aufdosierung zur Zieldosis durchgeführt. Gerade zu Carbamazepin und Phenytoin liegen allerdings Langzeitverläufe vor, bei denen sich nach mehreren Monaten eine Habituation der primären „Aufdosierungseffekte“ gezeigt hatte.

Zusammenfassend sollten die Effekte der neueren Antiepileptika – von denen ausser zu Lamotrigin und Gabapentin wenig Untersuchungen vorliegen – auf den Schlaf evaluiert werden; dabei wären auch Langzeitbeobachtungen, zum Beispiel nach 6 Monaten, wünschenswert. Die Schwere der Epilepsie und Effekte einer vorhandenen Therapie, zum Beispiel mit Benzodiazepinen und Barbituraten und die Anfallsreduktion sollten dabei berücksichtigt werden.

## Komplexität der Behandlung

Der reine Effekt des einzelnen Antiepileptikums auf den Schlaf ist schwierig vom Effekt auf die Anfallsfrequenz zu unterscheiden, da auch eine Anfallsreduktion eine Verbesserung der Schlafqualität bedingen kann.

Bei der Einleitung einer antiepileptischen Therapie ist somit zu berücksichtigen, dass gerade therapieresistente Patienten mit persistierenden Anfällen in der Regel mehrere, vor allem auch ältere Antiepileptika einnehmen und deshalb zusätzlich negativ veränderte Baseline-Schlaf-Parameter, zum Beispiel verminderter REM-Anteil, erhöhte Schlafraktionierung usw., haben können.

Die erhöhte Koinzidenz mit schlafmedizinischen Störungen, vor allem dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, aber wahrscheinlich auch von PLMS („Periodic Leg Movements in Sleep“) und RLS, kann bei Epilepsiekranken ein Faktor sein, der die Schlafqualität beeinträchtigen kann und zu Tagesmüdigkeit führt [33]; eine polysomnographische Abklärung und nicht nur eine Nachttelemetrie ist hier indiziert. Positive und negative Auswirkungen einer bestehenden oder zu installierenden antiepileptischen Therapie auf diese Dysomnien sind zu berücksichtigen. Andererseits sind auch Fälle beschrieben, bei denen nach differenzierter Abklärung und CPAP-Behandlung eines Schlafapnoesyndroms sich die Anfallsfrequenz signifikant gebessert hat [34].

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass kognitive Probleme durch rezidivierendes Auftreten von Anfällen begünstigt werden und bekannte Nebenwirkungen einer Therapie mit AED darstellen können. Bekannterweise können aber auch Schlafstörungen zu Konzentrationsproblemen und kognitiven Einbußen führen. So könnte die durch Anfälle und antiepileptische Therapie bedingte REM- und Tiefschlaf-Suppression die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten verhindern; die Relevanz der REM-Phase und des Tiefschlafs bei der Gedächtnisbildung wird in der Literatur allerdings noch diskutiert [35].

Zusammenfassend wären neben der Vermehrung und Konsolidierung des REM-Schlafs und dessen Effizienz ähnliche Effekte auf Tiefschlaf, Schlaf-Effizienz und -Kontinuität wünschenswerte Begleiteffekte einer Therapie mit Antiepileptika [36].

## Therapieempfehlung mit Antiepileptika unter Berücksichtigung der Schlafqualität

Um die Einschlafzeit zu verbessern und den ersten Schlafzyklus zu induzieren, sollten Therapieversuche mit Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure eher kritisch hinterfragt werden, da dauerhaft eher keine oder eine negative Beeinflussung der Schlafstruktur zu erwarten ist. Benzodiazepine können – zeitlich begrenzt eingenommen – zu schnellerem Einschlafen und zur Induktion des ersten Schlafzyklus

angewendet werden, insbesondere auch wenn zum Beispiel eine „Arousal“-Störung vorliegt.

Bei Vorliegen eines subjektiv schlechten Nachtschlafs mit schlechter Schlafeffizienz, geringer REM- und Tiefschlafeffizienz scheint aufgrund der bisherigen Untersuchungen Gabapentin bezüglich seiner positiven Beeinflussung der Schlafqualität am geeignetsten. Die Studien bei Epilepsiekranken bezüglich Pregabalin müssen noch abgewartet werden; bei Gesunden zeigten sich hier positive Tendenzen.

Sollte schlechter Nachtschlaf gerade im Zusammenhang mit dem Therapiebeginn von Lamotrigin und Felbamat auftreten, wäre an deren tagesaktivierende Wirkung und an die potenziell negativen Effekte von Lamotrigin auf den Tiefschlaf zu denken.

Bei gestörtem Schlaf mit geringer REM-Effizienz und kognitiven Problemen sind die Präparate Phenobarbital, Benzodiazepine, Phenytoin und Carbamazepin eher ungeeignet.

Bei Vorliegen einer starken Tagesmüdigkeit bei relativ guter Schlafqualität ist der Einsatz von Lamotrigin sinnvoll; bei starker Therapieresistenz ggf. auch Felbamat, dessen Anwendung in der Schweiz auf schwere therapieresistente Epilepsien und das Lennox-Gastaut-Syndrom beschränkt ist.

Bei Vorliegen einer Schlafapnoe und Epilepsie sind die Präparate Acetazolamid (positiv bei zentraler und leichter obstruktiver Schlafapnoe), Topiramamat (Gewichtsverlust bei Adipositas), Lamotrigin und Felbamat (tagesaktivierende Wirkung) eher günstig. Auf Benzodiazepine, Phenobarbital (Muskelrelaxierung/Senkung der „Arousal“-Schwelle) und Valproinsäure, Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin (potenzielle Gewichtszunahme) sollte eher verzichtet werden.

Bei Vorliegen eines „Restless Legs“-Syndroms haben Gabapentin, Clonazepam, Carbamazepin und vermutlich auch Pregabalin in der Regel günstige Effekte.

Bei gestörtem Schlaf und Epilepsie ist neben Evaluation der Schlafhygiene, die häufiger bei jungen und männlichen Patienten beeinträchtigt ist, auch an negative Effekte von fokalen Anfällen und der bestehenden antiepileptischen Therapie zu denken.

Mit Schlafstörungen einhergehende psychiatrische Erkrankungen und ein eventuell vorliegendes Schlafapnoesyndrom sollten abgeklärt und behandelt werden. Auf möglicherweise auch mit einer sekundären Beeinflussung des Schlafes einhergehende Kopfschmerzsyndrome und neuropathische Schmerzen, die gegebenenfalls auch Berücksichtigung finden sollten, wurde im vorliegenden Artikel, ebenso wie auf die Therapie mit Melatonin und Vagusstimulation [37], nicht eingegangen.

Als Resümee ist bei der Wahl und Umstellung von Antiepileptika auch an die mögliche Beeinflussung bestehender Schlafstörungen oder deren Induktion zu denken, da Schlaf und Tagesmüdigkeit die Lebensqualität von Epilepsiekranken potenziell nicht unerheblich beeinträchtigen können. Der von Bazil [38] geprägte

**Tabelle1:**

Auswirkung der AED auf Schlafparameter (orientiert nach Sammaritano u. Bazil)

AED	Schlaf- latenz	Schlaf- effizienz	Stad.1	SWS	REM	Schlaffrag- mentierung	Tages- müdigkeit*	Schlaf- apnoe	RLS
Phenobarbital	↓	↑		↓	↓	↓	↑	↑	
Phenytoin	↓	↑		↑↓	↓	↑↓			
Carbamazepin	↓	↑		↑	↓				↓
Ethosuximid			↑	↓					
Valproinsäure	↓		↑						
Benzodiazepine	↓		↑2	↓	↓		↑	↑	↓
Acetazolamid								←↑	
Lamotrigin		↓		↓		↓			
Vigabatrin						←→			
Oxcarbazepin									
Tiagabin		↑		↑		↓			
Felbamat						↓			
Gabapentin			↓	↑	↑	↓			↓
Topiramate						←→			
Levetiracetam						↑			
Pregabalin				↑		↓			↓

Schlaf latenz: Zeit bis zum Erreichen Schlafstadium 1 nach Rechtschaffen

Schlaffeizienz: Verhältnis Schlafzeit zu Zeit im Bett mit Licht aus

SWS: „Slow Wave Sleep“ Schlafstadium 3 und 4 nach Rechtschaffen

Stad.1: Schlafstadium 1 ; 2: Schlafstadium 2

Pfeile hellblau, schmal: Kein dauerhafter Effekt; freie Felder: keine Daten

\*Tagesmüdigkeit: kann bei ca. 30% nach 3 Monaten habituieren [39]

Ausdruck „Wahl von schlaffreundlichen Antiepileptika“ ist hier sehr treffend.

## Referenzen

1. Dinner DS, Lüders HO. *Epilepsy and sleep*. London: Academic Press, 2001
2. de Weerd 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
3. Manni R et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the epworth sleepiness scale. *J Neurol* 2000; 247: 716-717
4. Touchon J et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 73-81
5. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 56-62
6. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54: 16-24
7. Malow BA et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
8. Peppard PE et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021
9. Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in co-morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000; 54: 33-37
10. Marzec ML, Selwa LM, Malow BA. Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. *Sleep Medicine* 2005; 6: 277-280
11. Wolf P, Röder-Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 467-475
12. Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 111-114
13. Geurkink EA, Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Effects of anticonvulsant medication on eeg sleep architecture. *Epilepsy & Behavior* 2000; 1: 378-383
14. Röder-Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study of immediate, short- and long term effects. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 157-167
15. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine* 2003; 4: 51-55
16. Gann H et al. The influence of carbamazepine on sleep-eeg and the clonidine test in healthy subjects: results of a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 893-896
17. Yang JD, Elphick M, Sharpley AL, Cowen PJ. Effects of carbamazepine on sleep in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 324-328
18. Gigli GL. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997; 38: 696-701
19. Bonanni E et al. A quantitative study of daytime sleepiness induced by carbamazepine and add-on vigabatrin in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 193-196
20. Röder UU, Wolf P. Effects of treatment with dipropylacetate and ethosu-

- ximide on sleep organization in epileptic patients. New York: XIIth Epilepsy International Symposium, 1981
21. Whyte KF et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988; 11: 463-472
  22. Placidi F et al. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 25-32
  23. Foldvary N et al. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1569-1573
  24. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40: 322-325
  25. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The gaba uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 247-253
  26. Pellock JM, Perhach JL, Sofia RD. Felbamate. In: Levy RH et al. (eds). *Anti-epileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 301-318
  27. Foldvary-Schaefer N et al. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia* 2002; 43: 1493-1497
  28. Bonanni E et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia* 2004; 45: 333-337
  29. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 131-135
  30. Khatami R, Siegel AM, Bassetti CL. Hypersomnia in an epilepsy patient treated with levetiracetam. *Epilepsia* 2005; 46: 588-589
  31. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005; 28: 187-193
  32. Salinsky MC, Oken BS, Binder LM. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1996; 37: 181-187
  33. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 514-521
  34. Malow BA, Vaughn BV. Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2002; 3: 35-37
  35. Hennevin E, Hars B, Maho C, Bloch V. Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav Brain Res* 1995; 69: 125-135
  36. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 39-45
  37. Malow BA et al. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001; 57: 879-884
  38. Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure. *CNS Drugs* 2003; 17: 719-728
  39. Mattson RH. Selection of antiepileptic drug therapy. In: Levy R, Mattson RH, Meldrum B, Penry JK (eds): *Antiepileptic Drugs*, 3rd ed. New York: Raven Press, 1989: 103-105

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. Klaus Meyer**  
**Klinik Bethesda**  
**CH 3233 Tschugg**  
**Tel. 0041 32 338 0111**  
**Fax 0041 32 338 0101**  
**meyer.k@klinik-bethesda.ch**