

Redaktionskommission

Cristian Damsa | Genève
 Thomas Dorn | Zürich
 Jürgen Drewe | Basel
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Hennric Jokeit | Zürich
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
 Klaus Meyer | Tschugg
 Margitta Seeck | Genève
 Adrian M. Siegel | Zürich
 Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Fabio Baronti | Tschugg
 Andrea Capone Mori | Aarau
 Paul-André Despland | Lausanne
 Giovanni B. Foletti | Lavigny
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
 Christian W. Hess | Bern
 Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
 Max Kaufmann | Basel
 Günter Krämer | Zürich
 Theodor Landis | Genève
 Christoph Pachlatko | Zürich
 Markus Schmutz | Basel
 Franco Vassella | Bremgarten
 Jean-Guy Villemure | Lausanne
 Markus Weissert | St. Gallen
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

Inhalt

Editorial	95
Les épilepsies et le sommeil <i>Paul-André Despland</i>	96 – 100
Differenzialdiagnose aus der Sicht des Somnologen – Kriterien für Parasomnien <i>Ramin Khatami und Claudio L. Bassetti</i>	101 – 108
L'épileptologue et le diagnostic différentiel des crises épileptiques du sommeil <i>Giovanni B. Foletti</i>	109 – 113
Schlafmittel und Epilepsie <i>Stephan Bohlhalter</i>	114 – 119
Auswirkungen der Antiepileptika auf den Schlaf <i>Klaus Meyer</i>	120 – 126
Selbstunfall am Steuer: Sekundenschlaf oder Epilepsie? <i>Johannes Mathis</i>	127 – 134
Neurobiologie des Schlafes <i>Barbara Schäuble, Johannes Mathis, Christian W. Hess</i>	135 – 142
Epilepsie und Fahrtauglichkeit <i>Günter Krämer (Vorsitzender), Claudio Bonetti, Paul-André Despland, Roland Markoff, Johannes Mathis, Vinicio Medici, Klaus Meyer, Rolf Seeger, Heinz-Gregor Wieser</i>	143 – 145
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	146 – 148
Kongresskalender	149 – 150

Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: **Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des

federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holt-Hausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Dr. med. Klaus Meyer

Schlaf und Epilepsie stehen in komplexer Wechselwirkung, was bereits zurzeit von Hippokrates erkannt, aber erst ab dem späten 19. Jahrhundert näher untersucht worden war. Schon beim Gesunden hat erholsamer Schlaf wesentliche Auswirkungen auf Tagesbefinden und kognitive Leistungsfähigkeit. Dies gilt in besonderer Masse für die meisten Epilepsiekranken, da akuter/chronischer Schlafentzug, unregelmässiger Schlaf sowie häufiger Schlafstadienwechsel das Auftreten von Anfällen begünstigen können. Die Schlafqualität sollte deshalb bei einer epileptologischen Untersuchung immer anamnestisch erfragt und gegebenenfalls abgeklärt werden.

Der Beitrag von Barbara Schäuble, Johannes Mathis und Christian Hess zur Neurobiologie des Schlafes (letzter Artikel) geht auf die Basis der Schlafphysiologie ein, was für das Verständnis der Interaktionen zwischen Epilepsie und Schlaf eine wichtige Voraussetzung darstellt.

Im Übersichtsartikel „Les épilepsies et le sommeil“ wird von Paul-André Despland auf die komplexen Zusammenhänge zwischen Epilepsien und Schlaf eingegangen. So kann Schlaf stadienabhängig gewisse Arten von Epilepsien oder Anfällen begünstigen, aber auch eine protektive Wirkung bei gewissen Epilepsiesyndromen haben. Auch kann der Schlaf in der neurophysiologischen Epilepsiediagnostik eine wichtige Rolle spielen.

In den folgenden Artikeln werden differenzialdiagnostische Kriterien zur Einordnung nächtlicher anfallsartiger Störungen dargestellt; zuerst aus der Sicht der Somnologen Ramin Khatami und Claudio Bassetti. Auf die wichtigsten REM- und NREM-Parasomnien wird detailliert eingegangen; ferner werden Kriterien erarbeitet, die eine Abgrenzung von epileptischen Anfällen erlauben.

Von Giovanni Foletti werden rein klinische Parameter zur Zuordnung nächtlicher epileptischer Anfälle angegeben. Die Semiologie steht, neben weiteren klinischen Gesichtspunkten, dabei im Vordergrund; ferner wird auf lokalisatorisch relevante Faktoren zur Differen-

zierung frontaler versus temporalen Anfälle eingegangen.

Die vielschichtigen Einflüsse von Schlafmitteln und Antiepileptika, sowohl auf den Schlaf als auch auf die Epilepsie, werden in den Artikeln von Stephan Bohlhalter und mir vertieft. Beim Einsatz von Schlafmitteln muss auf die prokonvulsive Wirkung von bestimmten Psychopharmaka, auch in Abhängigkeit von Interaktionen mit Antiepileptika und patientenspezifischen Faktoren (zum Beispiel Alter usw.), geachtet werden. Antiepileptika können den Schlaf auf verschiedene Weise beeinflussen; leider liegen zu den neueren Präparaten bisher erst relativ wenige valide Untersuchungen vor.

Im Artikel von Johannes Mathis wird der nicht seltene Sekundenschlaf als Ursache von Unfällen versus Bewusstseinsstörung bei epileptischen Ereignissen diskutiert. Es wird auf Merkmale eingegangen, die eine Differenzierung erlauben und Grundlage im Entscheidungsprozess sein können. Ferner wird auf die Führerscheinrichtlinien der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie hingewiesen, die in ihrer 2005 revidierten Form am Ende der Zeitschrift veröffentlicht sind.

Ziel dieser Ausgabe der Zeitschrift „Epileptologie“ ist es, den Leser für die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Epilepsie und Schlaf zu sensibilisieren und auf deren Relevanz bei Diagnostik und Behandlung von Epilepsien und Schlafstörungen hinzuweisen.

Klaus Meyer

*Paul-André Despland,
Service de Neurologie, CHUV, Lausanne*

Résumé

Certaines épilepsies surviennent électivement durant le sommeil. Les épilepsies généralisées convulsives idiopathiques apparaissent de préférence en début ou en fin de sommeil. Les épilepsies partielles s'observent surtout durant le sommeil léger ou lors des phases de transition sommeil-veille. Le sommeil par son rôle facilitateur permet de rechercher des anomalies intercritiques et d'aider ainsi au diagnostic entre crises épileptiques nocturnes particulières et certaines parasomnies. La privation de sommeil est une excellente méthode pour une meilleure approche diagnostic des événements paroxystiques nocturnes. Les antiépileptiques prescrits désorganisent le sommeil : sommeil léger diminué sous phénytoïne, gabapentine, valproate. Insomnie souvent rebelle sous lamotrigine. Informations encore insuffisantes pour le topiramate, levetiracetam, tiagabine et zonisamide.

Epileptologie 2005; 22: 96 – 100

Mots clés: Sommeil et épilepsie, déprivation de sommeil, diagnostic des crises nocturnes, antiépileptiques, qualité du sommeil

Epilepsies and Sleep

Seizures only during the night are still seldom. Mostly seizures occur during light sleep or during phase transition: sleep-awakeness. Sleep deprivation can be very helpful for the approach of a paroxysmal event or particular parasomnia. Antiepileptic drugs disturb the natural sleep. Light sleep is diminished with phenytoine, gabapentine. Deep sleep is sometimes increased with carbamazepine and valproate. Lamotrigine induces insomnia. Otherwise we have not enough results about the effects of topiramate, tiagabine and levetiracetam.

Introduction

Déjà Aristote et Hyppocrate observaient une dualité entre le sommeil et les épilepsies. Dualité particulière puisque le sommeil a un effet aussi bien protecteur que facilitateur pour certains syndromes épileptiques [1]. Les épilepsies et les traitements antiépileptiques retiennent sur l'organisation du sommeil dans sa macro et microarchitecture [2]. C'est vers la fin du XIXème siècle que certains épileptologues de renom ont décrits des épilepsies du sommeil, du réveil [3, 4]. Les études de la répartition nyctémérale des crises lors de monitoring EEG veille-sommeil a permis de classer les différentes épilepsies : en épilepsie du sommeil, du réveil, de la veille et diffuses [5]. Aussi la relation sommeil et épilepsie demeure une entité importante, car elle participe au diagnostic de l'épilepsie et à sa classification syndromique.

Rôle facilitateur du sommeil sur certaines épilepsies

Crises survenant exclusivement pendant le sommeil

Le rôle facilitateur du sommeil sur certaines épilepsies est mis en évidence par la survenue de crises et d'anomalies EEG au cours du sommeil. Les épilepsies avec des crises observées uniquement en sommeil étaient qualifiées autrefois d'épilepsies morphéiques. Elles sont cependant rares, de l'ordre de 4 à 10% des épilepsies. Il s'agit d'épilepsies généralisées tonico-cloniques survenant uniquement dans le sommeil. Plus récemment, grâce aux progrès de la génétique, de nouveaux syndromes épileptiques à prédominance nocturne sont décrits telle que l'épilepsie frontale autosomique dominante [6]. Les crises surviennent uniquement en sommeil et se traduisent par des manifestations motrices brèves, sous formes de phénomènes dystoniques, dyskinétiques, avec souvent un comportement violent ou complexe. Ces crises sont souvent prises à tort pour des parasomnies [7]. L'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante est considérée comme une variante génétique des épilepsies frontales nocturnes.

Les dystonies paroxystiques nocturnes décrites par Lugaresi et al., 1981, [8] sont aussi une entité clinique nocturne particulière, confirmée ensuite par d'autres auteurs [9 - 11]. Vigeveno et al., 1983, [10] ont rapporté une nouvelle forme d'épilepsie frontale nocturne chez l'enfant d'évolution bénigne.

Crises survenant de façon élective en sommeil

Certaines épilepsies se caractérisent par des crises survenant de façon élective en sommeil.

C'est le cas, par exemple, de l'épilepsie partielle bénigne de l'enfant à pointes centro-temporales. L'enfant réveille ses parents en fin de nuit avec des secousses cloniques de la bouche, une hypersalivation, des bruits de gorge et une incapacité de parler. Des crises secondairement généralisées peuvent survenir. Le diagnostic se fait sur la clinique et les grapho-éléments EEG particuliers [12].

Dans un récent schéma de classification des épilepsies, on mentionne une autre épilepsie nocturne idiopathique, telle l'épilepsie occipitale de Panayitopoulos [13]. Les crises surviennent dans 2/3 des cas au cours du sommeil, avec une symptomatologie particulière associant signes végétatifs, troubles comportementaux, déviation des yeux. L'évolution est favorable. Les anomalies caractéristiques de l'EEG sont des pointes-ondes bilatérales situées sur les régions occipitales diminuées ou supprimées à l'ouverture des yeux et augmentant nettement durant le sommeil.

Une autre forme d'épilepsie mentionnée par Gastaut [14] se caractérise par des crises essentiellement nocturnes avec des hallucinations visuelles élémentaires [15]. Outre ces épilepsies bénignes de l'enfant, les épilepsies partielles frontales cryptogéniques ou symptomatiques présentent des crises très liées au sommeil.

Certains auteurs, tout comme notre expérience chez l'enfant et l'adulte, concluent que les patients présentant une épilepsie frontale avaient de façon significative des crises en sommeil par rapport aux patients avec des épilepsies temporales [16, 17]. Cette relation particulière de l'épilepsie frontale avec le sommeil est un élément important de diagnostic.

Herman et al. [17] ont observé que les patients qui présentent le moins de crises partielles en sommeil sont les patients avec une épilepsie pariétale ou occipitale.

Les crises partielles secondairement généralisées en sommeil démontrent aussi l'effet facilitateur du sommeil sur certaines formes d'épilepsie [18]. Cet effet facilitant s'observe surtout pour les épilepsies temporales. Par contre, ces auteurs n'ont pas observé de différence pour la survenue de crises secondairement généralisées en sommeil par rapport à la veille pour les épilepsies frontales.

Les crises épileptiques et leur apparition selon les stades du sommeil

Il y a un certain consensus parmi les épileptologues pour dire que lors des épilepsies généralisées convulsives idiopathiques, les crises surviennent au début ou en fin de sommeil. Elles sont observées au stade de sommeil lent léger (stade 2) ou lors des phases de transition sommeil-veille [19].

Pour les épilepsies myocloniques juvéniles, les myoclonies apparaissent surtout le matin dans l'heure qui suit le réveil. Mais elles peuvent apparaître aussi en début de sommeil, durant le sommeil et surtout lors des réveils nocturnes [20].

Les différentes études sur les épilepsies partielles démontrent que les crises observées pendant le sommeil surviennent aussi préférentiellement durant le sommeil léger, rarement durant le sommeil lent profond et exceptionnellement durant le sommeil paradoxal [21, 17].

Cette particularité de survenue des crises au stade de sommeil léger s'explique par les mécanismes synchronisateurs (substance réticulée ascendante, thalamus, cortex) et permet aussi d'observer des anomalies intercritiques EEG et la valeur de l'EEG de sommeil dans certains syndromes épileptiques. Ces mécanismes seraient inhibés au cours du sommeil paradoxal [22].

Dans le syndrome de West, les spasmes surviennent fréquemment au réveil ou lors de l'endormissement [23].

Anomalies intercritiques et sommeil

Nous avons vu que le sommeil a un rôle facilitateur sur certaines épilepsies. Donc le sommeil permet souvent d'optimiser la recherche des anomalies intercritiques et d'aider à un diagnostic plus précis du syndrome épileptique. Dans les épilepsies généralisées convulsives, les anomalies intercritiques augmentent en fréquence dès l'endormissement et sont plus souvent abondantes pendant le sommeil léger qu'en veille. Par contre le sommeil paradoxal freine voire arrête la survenue des décharges.

Les phases de transition et les éveils provoqués intrasommeil sont très activateurs dans la production des anomalies intercritiques.

Pour les épilepsies généralisées non convulsives, les absences et les décharges sont souvent observées lors de l'endormissement en sommeil léger ou lors des éveils.

Pour les épilepsies partielles, on observe aussi une facilitation des anomalies intercritiques lors du sommeil lent. Ces anomalies ont tendance à diffuser. En sommeil paradoxal, en général, les anomalies diminuent en fréquence et amplitude, mais ce stade permet une focalisation plus précise [24, 25].

Dans l'épilepsie rolandique, les pointes augmentent en fréquence au cours du sommeil lent avec un maximum en sommeil lent léger et ont tendance parfois à devenir multifocales [12].

Dans le syndrome de West, l'hypsarythmie ne peut apparaître qu'au cours de la somnolence, en particulier au début de l'affection.

Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, le sommeil facilite l'apparition des rythmes rapides associés ou non à des crises toniques.

Enfin dans certains syndromes épileptiques, les patients ont peu de crises en veille ou en sommeil, mais de très nombreuses anomalies intercritiques, telles que celles observées dans le syndrome de pointes-ondes continues du sommeil. L'évaluation du sommeil est donc capitale pour la recherche de ces anomalies intercritiques surtout chez un enfant qui présente progressivement une régression neuropsychologique [26 - 28].

Effet protecteur du sommeil sur les épilepsies

La privation du sommeil est un moyen indirect de mettre en évidence le rôle protecteur du sommeil.

Les déprivations de sommeil sont souvent donc utilisées pour une meilleure approche diagnostic. Certains syndromes épileptiques sont plus sensibles que d'autres à cette déprivation de sommeil, laquelle constitue un élément clinique déterminant, à la fois comme facteur déclenchant des crises et comme trait diagnostique [29].

Dans notre casuistique des bilans pré-chirurgicaux où sont diminués les médicaments, les crises survenaient plus précocement dans le groupe des épilepsies frontales que dans le groupe des épilepsies temporales.

L'étude en plus du sommeil paradoxal a permis de conclure à une bonne valeur localisatrice, puisque les anomalies intercritiques enregistrées sur le scalp et en profondeur chez certains patients avaient toujours été corrélées avec la latéralisation du foyer épileptogène.

Effet des épilepsies et des traitements anti-épileptiques sur l'architecture du sommeil

Il est reconnu que l'épilepsie et les traitements prescrits ont un retentissement sur le sommeil et son architecture. Diminution du sommeil lent profond, raccourcissement du sommeil total.

Les patients épileptiques rapportent souvent un sommeil non réparateur et une somnolence diurne qui peut altérer leur qualité de vie et engendrer encore plus de crises.

Généralement la somnolence diurne est consécutive à des crises nocturnes reconnues ou non par le patient (par exemple lors de crises frontales) et à la prescription de certains antiépileptiques.

Les patients avec une épilepsie temporale ont un index de continuité de sommeil diminué par rapport aux sujets contrôles. Par contre les patients avec une épilepsie frontale lors du sommeil sans crise avaient une organisation du sommeil semblable à celle d'une population contrôle [16]. Il est impérieux de rechercher des pathologies associées et de faire un diagnostic différentiel lors de troubles du sommeil chez un patient épileptique, tels que les apnées du sommeil, la survenue de certaines parasomnies [30]. Le diagnostic entre parasomnies et épilepsies est parfois difficile. De

plus, ces deux manifestations cliniques peuvent coexister. Certaines parasomnies ont une sémiologie clinique très proche d'une crise d'épilepsie en particulier d'origine frontale. Il est aussi parfois difficile de faire la différence entre un somnambulisme et une déambulation paroxystique frontale [31]. Il en est de même entre terreurs nocturnes et éveils confusionnels lors de crises temporales.

Cependant, certains éléments orientent vers une origine épileptique. A savoir la fréquence des phénomènes, leur stéréotypie, la survenue d'événements diurnes.

Les manifestations motrices épileptiques sont le plus souvent brusques, de courte durée et très stéréotypées.

Rappelons que les parasomnies sont très volontiers uniques au cours de la nuit, survenant durant le premier tiers de la nuit et disparaissent à l'âge de la puberté ou à l'âge adulte.

La microarchitecture du sommeil est souvent altérée dans les épilepsies. Une diminution de la densité des fuseaux et des complexes K est observée. Les complexes K peuvent prendre un aspect très pointu réalisant le « K Epileptique ».

Les fuseaux sont mieux organisés sur l'hémisphère sain.

Les antiépileptiques et l'organisation du sommeil

S'il est très probable que nos prescriptions désorganisent le sommeil du patient épileptique, il est difficile de le démontrer, car on a peu ou pas de sujets contrôles, et d'autre part, souvent les patients épileptiques qui se plaignent de leur sommeil sont sous polythérapie [32].

Cependant il est reconnu généralement qu'il y a une diminution de latence de l'endormissement sous phéno-barbital et benzodiazépines.

Le sommeil lent léger est diminué sous phénytoïne, gabapentine et ethosuccimide.

Le sommeil lent profond peut être parfois augmenté sous carbamazépine et valproate.

La lamotrigine diminue le sommeil lent profond et parfois peut induire de véritables insomnies passagères.

Il est reconnu que presque tous les antiépileptiques de l'ancienne ou nouvelle génération diminuent les quantités de sommeil paradoxal.

Enfin pour certaines substances telles que le topiramate, le lévétiracétam, l'oxcarbamazépine, la tiagabine et le zonisamide les informations ne sont pas encore suffisantes.

Conclusion

La dualité sommeil et épilepsie est très importante à connaître.

L'effet facilitateur et protecteur du sommeil permet au neurologue, pédiatre et épiléptologue de mieux approcher le diagnostic ainsi que l'exploration des épilepsies.

La déprivation de sommeil peut être utile à cette approche diagnostique et l'enregistrement vidéo-éeg permet aussi d'effectuer un diagnostic différentiel avec les apnées du sommeil et les parasomnies.

Enfin il est important de connaître la qualité du sommeil du patient épileptique pour permettre une meilleure adaptation thérapeutique, que se soit le choix du traitement antiépileptique ou une modification de l'hygiène de vie. L'équilibration de l'épilepsie, le choix judicieux non sédatif des antiépileptiques et le traitement des pathologies associées au sommeil, tel que le syndrome d'apnée vont permettre de diminuer les troubles du sommeil et améliorer de ce fait le pronostic.

Références

1. Crespel A, Gélisse P, Baldy Moulinier M. *Epilepsie et sommeil: des interactions réciproques. Epilepsies* 2004; 3: 121-151
2. Passouant P. *Historical view on sleep and epilepsy. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P (eds): Sleep and Epilepsy. New York: Academic Press, 1982: 1-6*
3. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases. London: William Wood and Co, 1885*
4. Janz D. *The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia* 1962; 3: 69-109
5. Wolf P. *Epilepsy with grand mal on awakening. In: Roger J, Bureau M, Dravet C (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 357-68*
6. Scheffer IE, Bahtia KP, Lopes-Cendes I et al. *Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. Lancet* 1994; 343: 515-517
7. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. Brain* 1998; 121: 205-223
8. Lugaresi E, Cirignotta V, Montagna P. *Nocturnal paroxysmal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 375-380
9. Hirsch E, Sella F, Maton B et al. *Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy. Neurophysiol Clin* 1994; 24: 207-217
10. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. *From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol* 1990; 111: 2-8
11. Vigeveno F, Fusco L. *Hypnic tonic postural seizures in healthy children provide evidence for a partial epileptic syndrome of frontal lobe origin. Epilepsia* 1993; 34: 110-119
12. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. *Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 181-202*
13. Panayiotopoulos CP. *Idiopathic childhood occipital epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 203-227*
14. Gastaut H, Batini G, Broughton R et al. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 110: 309
15. Deonna T, Ziegler AL, Despland PA. *Paroxysmal visual disturbances of epileptic origin and occipital epilepsy in children. Neuropediatrics* 1984; 15: 131-135
16. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. *The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. Epilepsia* 1998; 39: 150-157
17. 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
18. Bazil CW, Walczak TS. *Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia* 1997; 38: 56-62
19. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. *Sleep organization and epilepsy. In: Degen R, Rodin EA (eds): Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation, 2nd edition (Epilepsy Res Suppl 2). Amsterdam: Elsevier, 1991: 73-82*
20. Thomas P, Genton P, Gélisse P, Wolf P. *Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 335-336*
21. Malow BA, Bowes RJ, Ross D. *Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal: a combined scalp-intracranial electrode study. Sleep* 2000; 23: 231-234

22. Shouse MN, Siegel JM, Wu MF et al. Mechanisms of seizure suppression during rapid eye movement (REM) sleep in cats. *Brain Res* 1989; 505: 271-282
23. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasm and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 47-64
24. Billiard M. Relation of seizures and seizure discharges to sleep stages. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss F (eds): *Advances in Epileptology, XIVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1987: 665-670
25. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 290-297
26. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd edition. Eastleigh: John Libbey, 2002: 265-284
27. Deonna T, Ziegler A, Despland PA. Epilepsie et sommeil chez l'enfant : relation des crises avec le cycle nyctéméral. *Rev Méd Suisse Romande* 1985; 105: 1009-1016
28. Deonna T, Roulet E, Despland PA. Idiopathic focal childhood epilepsy with dementia and continuous spike-waves during sleep. A longitudinal neuropsychological and behavioral study. In: *One Day Multidisciplinary Symposium on Language Disorders and Epilepsy in Children*. Lausanne: 1988
29. Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Effect of awakening and sleep deprivation in triggering idiopathic generalized epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 131-134
30. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
31. Plazzi G, Tinuper P, Montagna P et al. Epileptic nocturnal wanderings. *Sleep* 1995; 18: 749-756
32. Placidi F, Scalise A, Marciani MG et al. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 115-119

Correspondance à:

Prof. Dr. med. Paul-André Despland

Service de Neurologie

CHUV

CH 1011 Lausanne

Tél. 0041 21 314 1215

Fax 0041 21 314 1285

paul-andre.despland@chuv.hospvd.ch

Ramin Khatami und Claudio L. Bassetti,
Klinik für Neurologie, Zentrum für Schlafmedizin,
Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

Die Internationale Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD)* definiert Parasomnien als ein unerwünschtes und unangemessenes Verhalten, das überwiegend oder fast ausschliesslich aus dem Schlaf auftritt. Diese Beschreibung trifft jedoch auf schlafgebundene epileptische Anfälle gleichermaßen zu und bietet keine ausreichende Möglichkeit, die beiden Krankheitsgruppen zu differenzieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, differenzialdiagnostische Kriterien für Parasomnien aus der Sicht des Somnologen darzustellen. Im ersten Teil werden die wichtigsten NREM- und REM-Parasomnien vorgestellt und deren klinisches Bild, Diagnose und Therapiemöglichkeiten im Detail beschrieben. Im zweiten Teil sind Kriterien herausgearbeitet, die Parasomnien gegen Epilepsien mit schlafgebundenen Anfällen differenzieren.

Epileptologie 2005; 22: 101 – 108

Schlüsselwörter: Parasomnien, Epilepsien, Differenzialdiagnose, Arousalstörungen, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Frontallappenepilepsie

Criteria for Parasomnias – from a Somnologist Perspective

The international classification of sleep disorders (ICSD) defines parasomnias as unpleasant or undesirable events that occur predominantly or exclusively during the sleep period. This is however also true for epilepsies with sleep bound seizures. The aim of this review is to present – from a somnologist perspective – criteria for distinguishing parasomnias from sleep bound seizures. The first part of the article provides an overview of the most important NREM- and REM-parasomnias. Their clinical manifestation, diagnosis, and treatment are described in detail. The second part focusses on distinguishing features of parasomnias and sleep bound seizures.

* American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, MN, 2001.

NREM-Parasomnien

Die nächtliche Symptomatik dieser Parasomnien tritt definitionsgemäss im NREM-Schlaf auf. Klinisch relevant ist die Gruppe der Arousalstörungen mit „Confusional Arousal“ (CA), Pavor nocturnus (PN) und Schlafwandeln (SW).

Arousalstörungen

Häufigkeit und Epidemiologie: Die Arousalstörungen sind Erkrankungen des Kindesalters, können aber auch bei Erwachsenen vorkommen. Der PN beginnt im 2.-7. Lebensjahr, die maximale Prävalenz liegt zwischen 5.-7. Lebensjahr. Etwa 5-15% der Kinder haben mindestens einmal im Leben ein PN, ca. 1-6% wiederholte Episoden. Etwa 36% der Kinder mit häufigen PN haben auch als Erwachsene Episoden von PN (etwa 0,5-1% der Erwachsenen) [1]. Das Schlafwandeln beginnt etwas später als der PN, meist im 5. Lebensjahr, die maximale Prävalenz ist im 12. Lebensjahr. Etwa 15-30% der Kinder schlafwandeln mindestens einmal im Leben, bei etwa 3-5% der Kinder tritt das SW mehrmals pro Woche auf [2, 3]. Etwa 1-3% der Erwachsenen hat gelegentliches Schlafwandeln. Zur Häufigkeit des CA gibt es keine zuverlässigen Prävalenzzahlen.

Pathophysiologie und Ätiologie: Die Arousalstörungen sind durch ein gehäuftes, aber unvollständiges Erwachen aus dem Tiefschlaf (NREM3/4) gekennzeichnet [4]. Die partiell wachen Patienten sind „wach genug“, um komplexe motorische Bewegungen auszuführen, aber „noch nicht ausreichend wach“, um adäquat antworten beziehungsweise reagieren zu können. Für das partielle Erwachen liegt in der Regel eine Amnesie vor.

Die meisten Autoren beschreiben den PN, SW und CA nicht als eigene Entitäten, sondern als unterschiedlichen Ausdruck derselben zugrunde liegenden Störung [4, 1]. Dafür spricht die positive Familienanamnese in ca. 30-90% der Fälle [5, 3] und das häufige gemeinsame Vorkommen von CA, PN und SW im gleichen Patienten. Das relative Risiko für Kinder betroffener Eltern ist im Vergleich zu gesunden 2-7fach erhöht. Kinder betroffener Eltern (ein oder beide Elternteile) erkranken in 14% am Schlafwandeln (im Vergleich zu 2% der Kinder gesunder Eltern) und in 11% an PN (im Vergleich zu 5% der Kinder gesunder Eltern) [3]. Spezifische genetische Faktoren sind nicht bekannt, kürzlich wurde eine signifikante, aber schwache Assoziation zum HLA-B1*05 beschrieben. Etwa 35% der Schlafwandler vs. 13,5% gesunder Kontrollen waren HLA-B0501 positiv [6].

Arousalstörungen lassen sich durch forciertes Wecken im Tiefschlaf provozieren. Entsprechend können externe Faktoren wie eine störende Schlafumgebung (zum Beispiel Lärm) das Auftreten von Arousalstörungen triggern. Auch Schlafstörungen, die zur Fragmentierung des Schlafs führen, können Arousalstörungen auslösen [7, 8]. In einer kürzlich publizierten Studie hatten etwa 60% der Kinder mit Arousalstörung ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom oder ein „Restless Legs“-Syndrom mit PLMS. Nach erfolgreicher Behandlung der primären Schlafstörung traten klinisch keine Arousalstörungen mehr auf und die Anzahl der polygraphisch registrierten Arousals im Tiefschlaf reduzierte sich signifikant [8]. Eine Reihe von Medikamenten (wie Thioridazine, Desipramin und Perphenazin) und Alkohol sind als potentielle Triggerfaktoren für Arousalstörungen bekannt, sie wirken vermutlich ebenfalls über eine erhöhte Schlaffragmentierung. Umgekehrt wird diskutiert, ob auch eine Intensivierung des Tiefschlafs zum Auftreten von Arousalstörungen beiträgt. Ein intensiverer Tiefschlaf würde ein unvollständiges Erwachen aus dem Schlaf begünstigen. Situationen, die über diesen Mechanismus wirken, sind Erholungsnächte nach Schlafentzug, Fieber und das Reboundphänomen nach Beginn einer CPAP-Therapie.

Klinik: Das klinische Spektrum der Arousalstörungen reicht vom „harmlosen“ Erwachen mit kurzer Desorientiertheit bis zu komplexen Bewegungen mit potentiell selbst- und fremdgefährdendem Verhalten. Die Episoden treten in der ersten Nachthälfte mit einer Häufigkeit von etwa ein- bis viermal pro Nacht auf (siehe **Abbildung 1**).

Das CA ist durch ein Erwachen mit zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit, inadäquate Handlungen sowie verlangsamtes, unverständliches Sprechen gekennzeichnet. Die Patienten blicken ratlos umher, nesteln an der Bettdecke, an ihrer Kleidung oder greifen wiederholt nach nahe stehenden Gegenständen. Komplexe Bewegungen oder Verlassen des Bettes gehören nicht zur Symptomatik des CA. Die Dauer beträgt ca. 30s - 5 min.

Der PN beginnt plötzlich mit einem lauten durchdringenden Schrei und heftigen Bewegungen. Typisch ist die starke autonome Aktivierung mit Schwitzen, Tachykardie, Tachypnoe, Mydriasis, Hypertension und das angstbesetzte Verhalten (lateinisch pavor = Furcht,

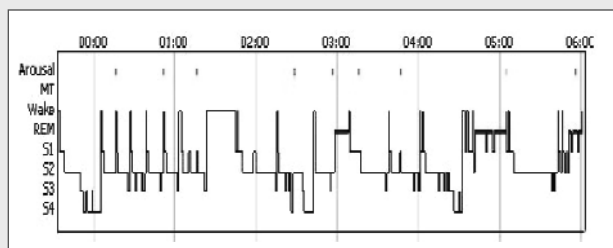


Abbildung 1: Hypnogramm eines Patienten mit Schlafwandeln. Die Abbildung zeigt das wiederholte Erwachen aus dem Tiefschlaf (S3, S4) im ersten Drittel der Nacht (0.00-1.30 Uhr).

Schrecken). Die Patienten haben die Augen weit geöffnet und reagieren auf Ansprache oder Berührung mit Abwehrbewegungen oder verstärktem Schreien. Die Episoden dauern 1-10 min, meist ca. 5 min, lange Episoden von bis zu 15 min sind selten.

Das SW beginnt bei Kindern häufig weniger abrupt als beim PN, bei Erwachsenen hingegen ist das Erwachen häufig plötzlich („paroxysmal arousal“). Die Patienten ziehen an der Bettdecke oder rücken das Kopfkissen zurecht, stehen dann auf, laufen umher oder kleiden sich an. Die Bewegungen wirken unsicher und „tollpatschig“, selbst in vertrauter Umgebung werden Möbelstücke oder Gegenstände umgestossen. Die motorische Symptomatik ist von Vokalisationen wie Murmeln, Stammeln oder kurzen Sätzen begleitet. Auch kurze undeutliche Antworten sind möglich, allerdings können die partiell wachen Patienten nur begrenzt mit der Umwelt interagieren. Forciertes Ansprechen oder Berühren kann den Bewegungsdrang verstärken. Komplexe Handlungen wie Autofahren, Kochen oder Spielen von Musikinstrumenten sind beschrieben [9], dürften aber auf Einzelfälle beschränkt sein. Das oft zitierte Bild „der traumwandlerischen Sicherheit“ entspricht nicht der Wirklichkeit, die Handlungen sind viel häufiger potentiell selbst- oder fremdgefährdend. Die Patienten laufen durch geschlossene Türen, zerschlagen Fenster oder können durch geöffnete Fenster in die Tiefe stürzen. Fälle von Todschat sind dokumentiert [9]. Die SW-Episoden dauern ca. 15 min, auch stundenlange Episoden sind möglich.

Diagnose: Typisch ist eine Anamnese mit panikartigem oder verwirtem Erwachen im ersten Drittel der Nacht sowie das komplexe und potentiell selbst- oder fremdgefährdende Verhalten. Gezielte Fragen nach der Familienanamnese und Triggerfaktoren sind richtungweisend. Mit Hilfe der Video-Polysomnographie kann das Auftreten der Episoden aus dem Tiefschlaf gesichert werden, bei Erwachsenen in bis zu 22% aus Stadium NREM2 [10, 11]. Eine intermittierend auftretende „hypersynchrone Delta-Aktivität“ (HSD) aus dem „Slow Wave Sleep“ (SWS, entspricht dem Tiefschlaf) gilt als typischer EEG-Marker für Arousalstörungen. Es handelt sich um rhythmische, bilateral synchrone Delta-Aktivität mit einer Dauer von 10-20s (typische Frequenz 2,2 Hz, Amplitude 85 mV). Die Spezifität dieses EEG-Markers ist jedoch nach neueren Arbeiten gering [11, 7]. HSD treten auch in 66% der Arousals bei Patienten mit schlafassoziierten Atemstörungen auf, die keine Arousalstörungen haben [7]. Die polygraphische Ableitung unmittelbar vor den Arousals ist unauffällig und zeigt keine Zeichen des Arousals, zum Beispiel EKG-Beschleunigung oder tonische EMG-Aktivierung [12, 11]. Die Schlafarchitektur von Patienten mit Arousalstörungen ist durch eine erhöhte Fragmentierung des Tiefschlafs gekennzeichnet, vor allem im ersten NREM-REM-Zyklus ist die Anzahl der Arousals erhöht [13, 14]. Die Verteilung der Schlafstadien ist hingegen weitgehend normal [12, 11, 7] oder nur gering

verändert mit leicht erhöhten Tiefschlaf- und erniedrigten NREM2-Anteilen [14].

Bisher gelang nur einmal eine SPECT-Untersuchung eines Patienten während einer Schlafwandel-episode [15]. Es fand sich im Vergleich zum normalen Tiefschlaf eine Aktivierung motorischer Zentren (posteriorer zingulärer Kortex). Gleichzeitig war im Vergleich zum Wachen der Blutfluss in fronto-parietalen Arealen vermindert. Diese Verteilungsmuster der Blutflussaktivierung bestätigt das pathophysiologische Konzept eines dissoziierten Erwachens als „motorisches Arousal bei noch schlafendem Gehirn“.

Therapie: Therapeutisch steht die Aufklärung, Identifizierung und Vermeidung von Triggerfaktoren und Absicherung der Schlafumgebung (Matratze auf den Boden, Fenster verschliessen, Entfernung spitzer oder zerbrechlicher Gegenstände) im Vordergrund. Selten ist eine medikamentöse Therapie notwendig. Mittel der Wahl sind Benzodiazepine, SSRI, Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva, die aber im Einzelfall paradoxerweise auch Arousalstörungen auslösen können.

Parasomnien des Schlaf-Wach-Übergangs

Rhythmic Movement Disorder (RMD, Jactatio capitis nocturna, headbanging, headrolling, body-rocking, bodyrolling)

RMD sind stereotype, repetitive Bewegungen grosser Muskelgruppen, die für wenige Minuten unmittelbar vor dem Einschlafen (Stadium NREM1), seltener auch während kurzer Arousal beziehungsweise bei Wechsel in oberflächliche Schlafstadien (insbesondere NREM2) auftreten [16]. Meist handelt es sich um ein harmloses, rhythmisches Hin- und Her-Bewegen des Kopfes („headrolling“) oder Schlagen des Kopfes ins Kissen („headbanging“), selten sind die Beine („legbanging, legrolling“) oder der gesamte Körper („bodyrolling“) betroffen. RMD beginnt im ersten Lebensjahr und tritt bei ca. 60-70% bei einjährigen Kindern auf (männlich:weiblich = 4:1). Die Prävalenz jenseits des 4. LJ ist < 8%. Entsprechend sollte RMD als physiologisches Einschlafritual bei gesunden jungen Kindern interpretiert werden, nur bei häufigem Auftreten können Probleme wie Tagesschläfrigkeit und Insomnie auftreten. Die Persistenz ins Jugend- und Erwachsenenalter gilt als pathologisch, in diesem Alter besteht eine Assoziation zum Autismus, zu mentaler Retardierung oder zum Tourette-Syndrom. In dieser Patientengruppe, können die Bewegungen auch im Wachen auftreten, lange (bis zu einer Stunde) andauern, und so heftig sein, dass Verletzungen auftreten („headbangers' tumor“). Für die Abgrenzung epileptischer Anfälle sind die gleich bleibende Amplitude und stabile Frequenz der rhythmischen Bewegungen entscheidend, während epileptische Anfälle einem „crescendo – decrescendo“-Muster folgen. Therapeutisch können im Einzelfall Benzodia-

zepine oder trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden.

„Sleep Starts“ (Einschlafmyoklonien, hypnische oder hypnagoge „jerks“)

Einschlafmyoklonien sind plötzliche, kurze (<1 s), nicht periodische und starke Kontraktionen des gesamten Körpers oder der Extremitäten. Sie treten in der Einschlafphase auf, häufig im Zusammenhang mit dem Gefühl eines Sturzes oder einer schnellen Bewegung. Manchmal sind sie von kurzer Vokalisation begleitet, selten kann auch eine sensible Form auftreten [17]. Etwa 60-70% der Normalbevölkerung haben Einschlafmyoklonien. Triggerfaktoren sind Koffein und Schlafentzug. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Nur bei starker Ausprägung können sie zu Einschlafstörungen führen, die Erkennung und Eliminierung der Triggerfaktoren ist in der Regel auszeichnend.

Propriospinaler Myoklonus (vorgeschlagene Parasomnien des Schlaf-Wach-Übergangs)

Der propriospinale Myoklonus umfasst eine Gruppe von Myoklonien, die spinal generiert werden und sich kaudal und/oder rostral entlang des propriospinalen Trakts ausbreiten. Bisher sind wenige Fälle in der Literatur dokumentiert (Übersicht bei Montagna [18]). Es handelt sich meist um axiale Myoklonien, die in Phasen des entspannten Wachseins quasi-periodisch alle 10-20s auftreten und im NREM-Stadium 1 verschwinden. Polymyographische Ableitungen zeigen die langsame Ausbreitung (2-16m/s) entlang des propriospinalen Trakts mit intermuskulären Latenzen von bis zu 200ms. Strukturelle Läsionen des Rückenmarks liessen sich mit bildgebenden Verfahren nicht nachweisen. Therapeutisch kann Clonazepam versucht werden.

Somniloquie (Sprechen im Schlaf)

Das Sprechen im Schlaf (Somniloquie) ist besonders bei Kindern häufig und hat in der Regel keinen Krankheitswert. Bei Erwachsenen kommt es im Rahmen von NREM-oder REM-Parasomnien häufig zu Somniloquie. Tritt lautes nächtliches Sprechen oder Schreien erstmals im höheren Alter auf, sollte an die Möglichkeit einer RBD gedacht werden. Die Differenzierung zu iktualen Vokalisationen bereitet üblicherweise keine differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten.

Nächtliche Krämpfe (Crampi)

Unwillkürliche, sekunden- bis minutenlange nächtliche Krämpfe der Wadenmuskulatur oder der Fuss-

Tabelle 1

Charakteristika von Arousalstörungen und nächtlicher Frontallappenepilepsie (NFLE)

	NFLE	Arousalstörungen
Familienanamnese	25-50%	> 50 (bis 90%)
Alter	Kinder = Erwachsene	Kinder > Erwachsene
Geschlecht	m = w	m = w
Anamnese	Keine oder geringe postikatale Amnesie Gefühl der Luftnot	Amnesie Häufige Selbst- und Fremdverletzungen
Bewegungen	Stereotype Bewegungsmuster oder Körperhaltungen, häufig mit tonischer Komponente	komplexe, nicht stereotype Bewegungen
Dauer und Häufigkeit der Episoden	Kurz (< 30 sek) ca. 10-40/Nacht; häufig in Clustern auftretend	> 30 sek ca. 1-4/Nacht keine Cluster
Zeitliches Auftreten	Gesamte Nacht (bevorzugt NREM2)	Erstes Drittel der Nacht (bevorzugt NREM3/4)
EEG/Polysomnographie	Fehlendes epileptisches Anfallsmuster in 70-90%	Hypersynchrone Deltawellen (siehe Text)
Assoziierte Erkrankungen	Keine	OSA, PLMS

m = männlich, w = weiblich, OSA = obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, PLMS = „periodic limb movements in sleep disorder“

muskeln können zu nächtlichem Erwachen oder Schlaf-fragmentierung führen. Sie kommen in jedem Alter vor, besonders häufig aber bei älteren Menschen (etwa 50-60%), bei Schwangeren (bis 80% aller schwangeren Frauen) oder nach physischer Anstrengung. In diesen Fällen liegt meist eine ungenügende Wasser- oder Elektrolytzufuhr vor. Bei sekundären Formen im Rahmen von (zahlreichen) Erkrankungen („Restless Legs“-Syndrom, periphere Radikulo-Neuropathien, Parkinsonsyndrome, Muskelerkrankungen, Nebenwirkungen von Medikamenten und anderes) treten die Krämpfe meist auch tagsüber auf. Therapeutisch sind einfache symptomatische Massnahmen wie Dehnungsübungen vor dem Schlafengehen und eine medikamentöse Therapie (Magnesium, Gabapentin) indiziert.

Andere Parasomnien

Schlaf-Enuresis (nächtliches Einnässen)

Nächtliches Einnässen ist bei Kindern normal, bis sie gelernt haben, ihre Blasenfunktion auch nachts zu steuern. Ein regelmässiges nächtliches Einnässen sollte nach dem 5. Lebensjahr nicht mehr auftreten. Es wird geschätzt, dass 10% der 6-Jährigen und 3% der 12-Jährigen nachts einnässen. In diesen Fällen sollten symptomatische Ursachen, inklusive nächtliche epileptische Anfälle ausgeschlossen sein. Da das Einnässen meist unbeobachtet auftritt, sind gezielte Fragen nach indirekten Zeichen epileptischer Anfälle (Zungenbiss, morgendlicher Muskelkater) wichtig, gegebenenfalls sind Zusatzuntersuchungen inklusive Video-EEG-Monitoring notwendig.

REM-Parasomnien

Aus der Gruppe der REM-Parasomnien wird nur die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) beschrieben. Auf andere REM-Parasomnien wie nächtliche Alpträume und schmerzhafte Erektion im REM-Schlaf wird nicht näher eingegangen, da sie bei der Differenzialdiagnose zu epileptischen Anfällen keine Schwierigkeiten bereiten.

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD = REM-„Sleep Behavioral Disorder“)

Bei der RBD ist die physiologische Muskelregulation im Schlaf gestört. Die Muskelatonie des REM-Schlafs ist aufgehoben und auch im NREM tritt eine exzessive phasische Muskelaktivität auf. Zusätzlich charakterisieren veränderte Traum inhalte mit aggressiven, oft gewalttätigen Inhalten das Syndrom. Durch die fehlende Muskelatonie des REM-Schlafs agieren die Patienten diese Träume aus.

Häufigkeit und Epidemiologie: Man unterscheidet das akute, transiente RBD, das im Rahmen von Intoxikationen oder Entzugssymptomen auftritt und dann vor allem jüngere Patienten betrifft, und das chronische „idiopathische RBD“ des älteren Patienten. Das idiopathische RBD beginnt ca. im 60. LJ und betrifft überwiegend Männer (80-90%). Die Prävalenz wird mit 0,5% angegeben.

Pathophysiologie und Ätiologie: Noch bevor 1986 das RBD beim Menschen als klinische Entität charakterisiert wurde, löste man 1965 tierexperimentell

Symptome eines RBD bei Katzen aus. Bilaterale Läsionen im Perilocus coeruleus der Pons führten bei den Tieren zu einer erhöhten motorischen Aktivität im REM-Schlaf [19]. Entsprechende symptomatische Formen bei Hirnstammläsionen sind auch beim Menschen beschrieben, bleiben aber auf Einzelfälle beschränkt [20]. Viel häufiger ist die „idiopathische“ Form, deren Existenz inzwischen in Frage gestellt wird. Nach heutigem Erkenntnisstand stellt das RBD vielmehr das Erstsymptom einer Synukleopathie (MSA, Demenz mit „Lewy body disease“, idiopathisches Parkinsonsyndrom) dar [21, 22]. Je nach Beobachtungszeit von 8-13 Jahren entwickeln 30-65% der Patienten mit initial diagnostizierter idiopathischer RBD Symptome eines M. Parkinson [23, 24]. Umgekehrt entwickeln 40% der Patienten mit einem M. Parkinson eine RBD innerhalb von drei Jahren (median, range 0,5-15 Jahre). Die männliche Prädominanz bestätigt sich nicht für die MSA. Daraus ergibt sich, dass Frauen mit „idiopathischer“ RBD ein hohes Risiko haben, an einer MSA zu erkranken [22]. Die hohe Prävalenz des RBD bei degenerativen Erkrankungen spricht für die Hypothese, dass auch beim Menschen ein Verlust Atonie-regulierender Neurone im Hirnstamm zum RBD führt. Daneben trägt auch eine Disinhibition mesenzephaler lokomotorischer Zentren zur erhöhten phasischen Muskelaktivität im REM-Schlaf bei. Nicht neurodegenerative Erkrankungen, die häufig mit einem RBD einhergehen, sind die Narkolepsie und psychiatrische Erkrankungen.

Klinik: Während einer RBD-Episode kommt es zu komplexen, nicht-stereotypen und im Kontext des Traumes sinnvollen und zielgerichteten Bewegungen. Typisch sind schlagende, tretende Bewegungen und laute Vokalisationen. Die Patienten können auch aufstehen und herumlaufen. Die Verletzungsgefahr bei RBD ist gravierend. Selbst- (32%) oder Fremdverletzungen (64%) sind nicht selten Anlass der medizinischen Abklärung [21, 22], in ca. 7% kommt es zu Frakturen [22], Einzelfälle mit subduralem Hämatom und Strangulationsversuche sind beschrieben. Die Symptomatik ist streng an den REM-Schlaf gebunden und manifestiert sich deshalb vor allem in der zweiten Nachthälfte. Patienten mit RBD erinnern sich nach dem Aufwachen an „Alpträume“, haben aber kein Bewusstsein für die assoziierten Bewegungen. Zahlreiche REM-Schlafatonie fördernde Medikamente sind als Auslöser eines akuten und chronischen RBD bekannt (Übersicht bei Mahowald [25]). Für das chronische RBD sind vor allem SSRI, trizyklische Antidepressiva und Monoamine-Oxidase-Inhibitoren klinisch relevant. In Einzelfällen können auch Mirtazepam, Koffein und Schokolade bei prädisponierten Patienten ein akutes RBD auslösen.

Diagnose: Richtungsweisend ist die Anamnese von schlafassoziierten Bewegungen in der zweiten Nachthälfte und das potentiell selbst- oder fremdgefährdende Verhalten. Gezielte Fragen nach Triggerfaktoren sind diagnostisch wie therapeutisch wichtig. Die Dokumentation eines abnormen motorischen Verhaltens im

REM-Schlaf mittels Video-Polysomnographie beweist die Diagnose eines RBD. Auch bei Fehlen klinisch manifester Episoden zeigt die polysomnographische Ableitung die aufgehobene Muskelatonie im REM-Schlaf sowie exzessive phasische Muskelaktivität im NREM-Schlaf. Interessanterweise kann die aufgehobene Muskelatonie des REM-Schlafs auch nach erfolgreicher medikamentöser Therapie polysomnographisch bestehen bleiben. Die Schlafarchitektur zeigt eine erhöhte Fragmentierung bei weitgehend normaler Verteilung der Schlafstadien. Der REM-Schlafanteil ist normal, der SWS-Anteil hingegen ist leicht erhöht (Definition: > 15% von „total sleep time“) [22]. Es finden sich gehäuft PLMS bis 47-70% [26]. Studien mit bildgebenden Verfahren (IPT-Spect) haben die Assoziation des RBD zum M. Parkinson unterstützt. Die Dichte der präsynaptischen Dopamintransporter ist beim idiopathischen RBD im Vergleich zu Gesunden reduziert, erreicht aber nicht das Ausmass wie beim M. Parkinson [27].

Therapie: Wahl der Therapie ist die Absicherung der Schlafumgebung (siehe Arousalstörungen) und Clonazepam in niedriger Dosierung (0,5-1mg zur Nacht). Eine Toleranzentwicklung gegen Clonazepam ist nicht zu erwarten [25] Alternativen sind L-Dopa oder Melatonin.

Differenzialdiagnose Parasomnien vs. Epilepsien und diagnostisches Vorgehen

Aus somnologischer Sicht gibt es drei typische Situationen, in denen Parasomnien von schlafgebundenen epileptischen Anfällen differenziert werden müssen. 1) Die Leitsymptome bestimmter Parasomnien treten auch bei epileptischen Anfällen auf. 2) Die komplexe motorische Symptomatik bei Arousalstörungen und bei RBD ist gegen epileptische Anfälle des Frontal- und Temporallappen abzugrenzen. Hier liefern die Anamnese und Zusatzbefunde wichtige differenzialdiagnostische Informationen. 3) Spezifische Formen der nächtlichen Frontal- und Temporallappenepilepsien stellen eine besonders schwierige Differenzialdiagnose zu Arousalstörungen dar. Neben Ähnlichkeiten in der Anfallssemiologie finden sich grosse Überlappungen in sämtlichen Zusatzkriterien. Nach aktueller Datenlage ist zu diskutieren, ob beide Erkrankungen nicht eine gemeinsame pathophysiologische Basis haben und in gleichen neuronalen Netzwerken generiert werden.

ad 1) Die Leitsymptome bestimmter Parasomnien wie das nächtliche Einnässen bei Schlafenuresis, Myoklonien bei „sleep starts“, repetitive Bewegungen bei „rhythmic movement disorder“ oder Sprechen im Schlaf bei Somniloquie kommen auch bei epileptischen Anfällen vor. Die Symptome stehen jedoch in einem so charakteristischen klinischen Kontext, dass die diagnostische Zuordnung in der Regel unproblematisch ist. Eine Anamnese beziehungsweise Fremdanamnese ist ausreichend, eine Videopolysomnographie nur in Einzelfällen notwendig.

ad 2) Schwieriger ist es, die komplexe motorische Symptomatik der Arousalstörungen und der RBD gegen schlafgebundene epileptische Anfälle des Temporallappens und des Frontallappens zu differenzieren. Das diagnostische Vorgehen sollte sich an sechs Kriterien orientieren, von denen die ersten fünf durch eine sorgfältige Anamnese beziehungsweise Fremdanamnese zu erheben sind: 1. Semiologie der Episoden, 2. Erinnerungsvermögen und Traumerlebnis, 3. Zeitliches Auftreten, Dauer und Häufigkeit der Episoden, 4. Epidemiologie und assoziierte Erkrankungen, 5. Triggerfaktoren, 6. Zusatzbefunde.

Die motorische Aktivität der Arousalstörungen zeichnet sich durch variable, teils zweckgerichtete und physiologische Bewegungen aus. Im Gegensatz dazu haben epileptische Anfälle ein stereotypes unphysiologisches Bewegungsmuster. Charakteristisch für Epilepsien sind ungerichtete, häufig dystone Bewegungen und/oder tonische Körperhaltungen. Das Vorliegen von Selbst- und Fremdgefährdung ist suggestiv für Parasomnien. Etwa 60% aller Verletzungen, die im Zusammenhang mit aggressivem Verhalten im Schlaf auftreten, sind auf Arousalstörungen zurückzuführen, etwa 25-38% auf das RBD [28]. Epileptische Anfälle hingegen führen nur selten (in ca. 8% aller schlafassoziierten Verletzungen) zu Selbst- oder Fremdverletzungen [21].

Arousalstörungen treten im Tiefschlaf auf, sind also auf das erste Drittel der Nacht beschränkt und kennzeichnen sich durch eine Amnesie für die Episoden. Manche Patienten, vor allem Erwachsene können sich an traumatische Bilder, selten aber an Szenen oder zusammenhängende Träume erinnern. Im Gegensatz dazu werden schlafgebundene epileptische Anfälle und epilepsietypische Potentiale im NREM-Schlaf aktiviert, während der REM-Schlaf einen „antiepileptischen Effekt“ hat [29 - 32]. Innerhalb des NREM-Schlafs treten epileptische Anfälle überwiegend aus Schlafstadium NREM2 oder zu Schlafstadienwechsel auf. Daraus ergibt sich ein diffuses nächtliches Verteilungsmuster ohne zeitliche Präferenz. Der frühe Erkrankungsbeginn im Kindesalter, die positive Familienanamnese (bis 90%) und der spontane günstige Krankheitsverlauf sind weitere charakteristische Kriterien für Arousalstörungen. Kinder haben typischerweise eine Häufung der Episoden zu Krankheitsbeginn und im weiteren Verlauf eine Tendenz zur Spontanremission. Epilepsien des Frontal- und des Temporallappens zeigen hingegen unbehandelt eine Tendenz zur Verschlechterung. Die Erkennung von Triggerfaktoren ist für Epilepsien und Arousalstörungen therapeutisch wichtig, differentialdiagnostisch allerdings nur eingeschränkt verwertbar. Die meisten Faktoren sind unspezifisch und lösen sowohl epileptische Anfälle wie auch Arousalstörungen aus (insbesondere Schlafentzug, Fieber oder bestimmte Substanzgruppen wie trizyklische Antidepressiva und andere). Grob vereinfacht dargestellt, werden Arousalstörungen eher mit dem Konsum von Alkohol und dem chronischen Gebrauch von Hypnotika (Benzodiazepine)

assoziiert. Forciertes Erwecken kann Arousalstörungen, nicht aber epileptische Anfälle auslösen.

Bei unklaren Fällen sind Zusatzuntersuchungen zur weiteren Diagnostik notwendig. Der Goldstandard ist das Video-EEG beziehungsweise Video-Polysomnographie mit zusätzlichen EEG-Kanälen. Neben der Videodokumentation der Ereignisse erlauben die gleichzeitig registrierten polygraphischen Signale Aussagen zu Schlafstadien und zum Auftreten epilepsietypischer Potenziale. Ein iktales epileptisches Anfallsmuster beweist die Diagnose einer Epilepsie, aber auch intermittierend epilepsietypische Potenziale haben eine hohe diagnostische Sensitivität (80-90%) und Spezifität (nur 0,5% der EEGs von Menschen ohne Epilepsie zeigen epilepsietypische Spitzenpotenziale). Für die Arousalstörungen gibt es keine spezifischen polygraphischen Marker. Die „hypersynchrone Delta-Aktivität“ (HSD) ist ein häufiger, aber unspezifischer EEG-Befund, der auch bei anderen Schlafstörungen vorkommt [11, 7].

Die RBD unterscheidet sich in fast allen oben genannten Kriterien von schlafgebundenen epileptischen Anfällen und bereitet daher kaum differenzialdiagnostische Schwierigkeiten. Betroffen sind überwiegend Männer ab dem 60. LJ mit typischer Anamnese von potenziell selbst- und fremdgefährdendem Verhalten und Vokalisationen im letzten Drittel der Nacht. Typisch sind die variablen, im Kontext des Traumes sinnvollen Bewegungen. Patienten mit RBD erinnern sich an lebhaftere Alpträume, meist schildern sie Situationen, in denen sie sich gegen Angriffe verteidigen müssen (93%), in 7% müssen sie Angehörige beschützen. Die Angriffe gehen in 35% von Tieren, in 65% von Menschen und nur selten (2%) vom Betroffenen selbst aus [22]. Patienten mit Epilepsie haben verglichen mit normalen Kontrollen signifikant weniger Alpträume.

Triggerfaktoren sind SSRI sowie tri-, tetrazyklische Antidepressiva. In der PSG beweist die Dokumentation nächtlicher Verhaltensauffälligkeiten aus dem REM-Schlaf bei gleichzeitig aufgehobener Muskelatonie die Diagnose einer RBD. Auch bei Fehlen klinisch manifester Episoden ist polysomnographisch die aufgehobene Muskelatonie im REM-Schlaf, aber auch eine exzessive phasische Muskelaktivität im NREM-Schlaf nachweisbar.

ad 3) Die nächtliche Frontallappenepilepsie (NFLE beziehungsweise die autosomal dominante Form, ADNFLE) und nächtliche Temporallappenepilepsie stellen spezielle Untergruppen der Frontal- und der Temporallappenepilepsien dar, die wegen ihrer klinischen Ähnlichkeit ursprünglich als Schlafstörungen klassifiziert wurden [33]. Sie gehen fast ausschliesslich mit nächtlichen Anfällen aus dem NREM-Schlaf einher [31, 30, 34]. Drei Anfallsformen sind beschrieben: 1) Das „paroxysmale Arousal“ [35] bezeichnet ein abruptes Erwachen aus dem NREM-Schlaf mit kurzen (ca. 20s), stereotypen Bewegungen. 2) Die „nächtliche paroxysmale Dystonie“ [36] beschreibt längere (max. 2 min) Episoden mit stereotypen dyston-dyskinetischen Bewegungen der

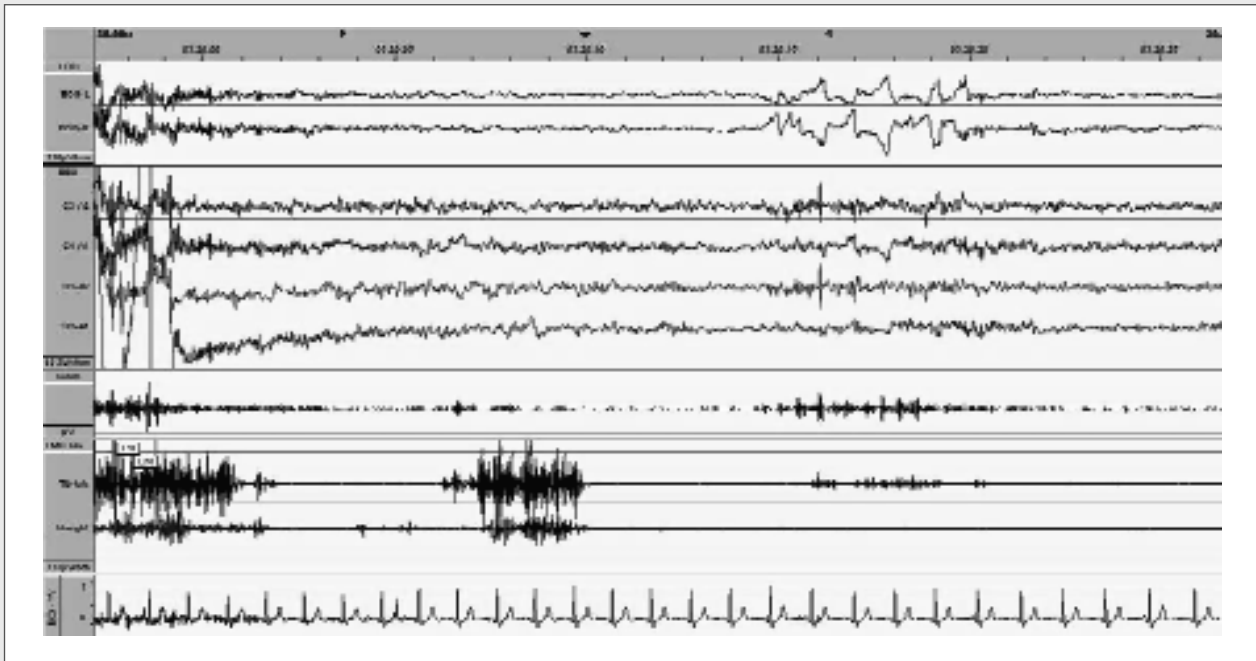


Abbildung 2: Polysomnographische Ableitung bei einem Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung
 Die Abbildung zeigt die aufgehobene Muskelatonie während des REM-Schlafs (30s-Epoche). Im EOG (Kanal 1 + 2, von oben) schnelle Augenbewegungen (REM) bei Muskelaktivität submental (Kanal 7) sowie M. tibialis anterior links (Kanal 8). Kanal 3-6: EEG, Kanal 9: M. tibialis anterior rechts, Kanal 10: EKG

Extremitäten und einer tonischen Körperhaltung. 3) Das „nächtliche episodische Umherlaufen“ („episodic nocturnal wandering“ [37] oder „epileptic nocturnal wandering“ [38, 34]) sind Episoden aus dem NREM-Schlaf mit komplexen Bewegungen, die sich klinisch als agitiertes Umherlaufen und Verlassen des Betts manifestieren. Für alle drei Anfallsformen haben Tiefenableitungen den Beweis für die epileptische Genese erbracht. Für das „epileptic nocturnal wandering“ kann der Anfallsbeginn im Frontal- oder im Temporallappen liegen [34], die ersten beiden Anfallsformen gehen ausschliesslich vom Frontallappen aus. Die Differenzialdiagnose gegenüber Arousalstörungen ist besonders schwierig. Die Anfälle teilen mit den Arousalstörungen nicht nur die klinische Symptomatik, sondern auch das familiäre Vorkommen und das Manifestationsalter [39, 31, 30]. Ähnlich wie bei den Arousalstörungen können die drei Anfallsformen ineinander übergehen und in demselben Patienten auftreten. Das aktuelle Oberflächen-EEG ist in 70-90% der Fälle unauffällig, das Ansprechen auf Antiepileptika günstig. Entscheidend für die Differenzierung sind die hohen Anfallsfrequenzen (10-40 schlafgebundene Anfälle pro Nacht) und das Auftreten in Clustern (vor allem in der ersten Nachthälfte) bei der NFLE. Im Gegensatz zu den Arousalstörungen besteht keine Amnesie und eine nur kurze postiktale Reorientierungsphase [30, 31]. Weitere diagnostische Kriterien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die Überlappungen der klinischen Symptomatik von Arousalstörungen und NFLE und die Tatsache, dass bis zu 34% Patienten mit NFLE auch Arousalstörungen haben, legt die Vermutung einer gemeinsamen patho-

physiologischen Grundlage nahe. Denkbar ist, dass spezifische Anfallsformen und parasomnische Episoden bestimmte neuronale Netze als „common final pathway“ nutzen (oder dort generiert werden). Hinweise dafür ergeben Studien mit funktioneller Bildgebung bei Patienten mit epileptischer nächtlicher Dystonie und mit Schlafwandeln. In beiden Fällen konnte eine Aktivierung des Gyrus cingularis dargestellt werden [15, 40]. Neue molekulargenetische Ergebnisse weisen auf eine direkte Rolle vigilanzregulierender Systeme bei der NFLE. In mehreren unabhängigen ADNLE-Familien sind die verantwortlichen Mutationen im *CHRNA4*-Gen und im *CHRN2*-Gen identifiziert worden. Die Gene kodieren die Alpha-4- beziehungsweise die Beta-2-Untereinheit des zentralen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptors (AChR). Damit gelang es erstmals bei einer Epilepsie mit schlafgebundenen Anfällen, eine Dysfunktion zum cholinergen Transmittersystem nachzuweisen, das eine entscheidende Rolle bei der Vigilanz- und Arousalregulation und spielt. Kürzlich wurde auch bei einer sporadischen Frontallappen-Epilepsie eine de-novo-Mutation im *CHRNA4*-Gen gefunden (41). Weitere systematische Untersuchungen von bisher als kryptogen klassifizierten Epilepsien mit schlafgebundenen Anfällen und von NREM-Parasomnien werden zukünftig die Pathogenese der Arousalstörung und der vigilanzabhängigen Epileptogenese verbessern.

Referenzen

1. Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 413-421
2. Hublin C, Kaprio J, Partinen M et al. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology* 1997; 48: 177-181
3. Abe K, Amatori M, Oda N. Sleepwalking and recurrent sleeptalking in children of childhood sleepwalkers. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 800-801
4. Mahowald MW, Bornemann CM. NREM-arousal parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005: 889-896
5. Kales A, Soldatos C, Bixler E. Hereditary factors in sleepwalking and night-terrors. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 11-18
6. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y et al. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 114-117
7. Pressman MR. Hypersynchronous delta sleep EEG activity and sudden arousals from slow-wave sleep in adults without a history of parasomnias: clinical and forensic implications. *Sleep* 2004; 27: 706-710
8. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003; 111: 17-25
9. Broughton RJ. NREM-arousal parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 693-706
10. Bassetti CL, Vadilonga D, Tafti M, Hess CW. Adult sleepwalking: A study of 74 patients. *Neurology* 2002; 58: 509-510
11. Zadra A, Pilon M, Joncas S et al. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res* 2004; 13: 279-284
12. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 159-166
13. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini LJ. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *Psychosom Res* 2001; 51: 411-416
14. Espa F, Ondze B, Deglise P et al. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 929-939
15. Bassetti CL, Vella S, Donati S et al. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000; 356: 484-485
16. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Yamada T. Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 37-41
17. Sander HW, Geisse H, Quinto C, Sachdeo R, Chokroverty S. Sensory sleep starts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 690
18. Montagna P. Sleep-related non epileptic motor disorders. *J Neurol* 2004; 251: 781-794
19. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Séances Biol* 1965; 159: 895-899
20. Kimura K, Tachibana N, Kohyama J et al. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 894-895
21. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioural disorders of human sleep. A new category of parasomnias. *Sleep* 1986; 9: 293-308
22. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331-339
23. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement disorder. *Neurology* 1995; 46: 388-393
24. Mahowald MW et al. *Sleep* 2003; 26: A 316
25. Mahowald MW, Bornemann CM, Schenck CH. Parasomnias. *Seminars in Neurology* 2004; 24: 283-292
26. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002; 59: 1889-1894
27. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S et al. Reduced striatal dopamine transporter in idiopathic REM sleep behaviour disorder: comparison to Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1155-1160
28. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 369-376
29. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal lobe and temporal lobe epilepsies. Practical and physiological considerations. *Epilepsia* 1998; 39: 150-157
30. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121: 205-223
31. Provini F, Plazzi G, Tinuper P et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122: 1017-1031
32. Jaseja H. Purpose of REM sleep: endogenous anti-epileptogenesis in man – a hypothesis. *Med Hypotheses* 2004; 62: 546-548
33. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes Cendes I et al. Autosomal dominant epilepsy disorder misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343: 515-517
34. Nobili L, Francione S, Cardinale F, Lo Russo G. Epileptic nocturnal wanderings with temporal origin: stereo-encephalographic study. *Sleep* 2002; 25: 669-671
35. Montagna P, Sforza E, Tinuper P et al. Paroxysmal arousal during sleep. *Neurology* 1990; 40: 1063-1066
36. Lugaresi E, Cirignotta F. Hypogonic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome. *Sleep* 1981; 4: 129-138
37. Pedley TA, Guilleminault C. Episodic nocturnal wanderings responsive to antiepileptic drug therapy. *Ann Neurol* 1977; 2: 30-35
38. Plazzi G, Tinuper P, Montagna P et al. Epileptic nocturnal wandering. *Sleep* 1995; 18: 749-756
39. Broughton RJ. Childhood sleep walking, sleep terrors and enuresis nocturna: Their pathophysiology and differentiation from nocturnal epileptic seizures. In: Stuss D, Broughton R (eds): *Sleep*. Basel: Karger, 1978: 103-111
40. Schindler K, Gast H, Bassetti C et al. Hyperperfusion of anterior cingulate gyrus in a case of nocturnal dystonia. *Neurology* 2001; 57: 917-919
41. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE et al. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 264-267

Korrespondenzadresse:
Prof. Claudio L. Bassetti
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich
Tel. 0041 1 255 5503
Fax 0041 1 255 4649
claudio.bassetti@usz.ch

Giovanni Battista Foletti, Institution de Lavigny, Service de neurologie, CHUV, Lausanne

Résumé

Du point de vue purement clinique, le diagnostic de crises épileptiques du sommeil est ardu.

L'article décrit la démarche clinique aboutissant au diagnostic positif de crises morphéiques.

Pour les crises les plus fréquentes (temporales et surtout frontales), quelques critères cliniques localisateurs sont donnés. L'aspect neurophysiologique n'est pas abordé.

Mots clés : Crise épileptique, sommeil, clinique, diagnostic différentiel, localisation

Diagnosis of Sleep Epileptic Seizures

Clinically speaking, the diagnosis of sleep epileptic seizures is difficult to make.

The article describes the clinical approach leading to the positive diagnosis of morpheic seizures. For the most common seizures (temporal, especially frontal), some clinical localizing criteria are given. The neurophysiological aspect is not discussed.

Epileptologie 2005; 22: 109 – 113

Avant-propos

Une particularité de la démarche diagnostique en épileptologie est le fait que le clinicien est confronté à un récit, le plus souvent un témoignage, d'un événement paroxystique. Il devra construire son analyse sur la base d'une histoire spontanée d'abord, dirigée ensuite.

Lorsqu'il s'agit de discuter des événements paroxystiques du sommeil, la tâche se complique souvent [1] du fait de l'absence de témoins et par le fait que la conscience du trouble est absente ou parcellaire.

Il n'en demeure pas moins que c'est bien cette démarche qui représente le noyau et l'intérêt du travail clinique. Cette médecine discursive [2] passe mal à travers les écrits : comment apprendre à nos jeunes collaborateurs tout l'intérêt posé dans une description précise des événements, seconde après seconde, pour aboutir à un diagnostic le plus souvent « probable » ou au mieux vraisemblable ?

C'est pourtant ce diagnostic qu'on s'efforcera de prouver à l'aide d'examen paracliniques, le plus souvent un recueil de données par EEG de longue durée comportant le sommeil.

Cet exposé est en quelque sorte la description de

cette démarche clinique. Quelques critères vers un diagnostic topographique sont donnés, limités aux régions cérébrales les plus fréquemment impliquées.

L'écoute dirigée

Trois axes dirigent l'écoute de l'épileptologue, confronté au patient lors d'une première consultation : le premier est le fait que tout comportement, toute attitude et toute expérience subjective paroxystique peut être une crise épileptique, aussi diverse que le comportement humain peut l'être ; le deuxième axe apparemment contradictoire avec le premier, est le fait que l'approche clinique permet de distinguer certains types de crises épileptiques qui, intégrées dans le contexte clinique, vont permettre une démarche diagnostique si possible localisatrice et éventuellement étiologique et syndromique ; le troisième axe est le fait que le clinicien doit d'emblée tenir compte de l'âge du patient. En effet, si les parasomnies sont plus fréquentes dans l'enfance [3] et régressent souvent chez l'adulte, d'autres phénomènes paroxystiques ne sont jamais décrits chez l'enfant en âge préscolaire, comme par exemple les pseudo-crisés épileptiques. Enfin, l'analyse sémiologique d'une crise chez l'enfant de cet âge demeure peu précise [4] : comment saisir ainsi la présence ou l'absence d'une rupture de contact ou l'éventuel contenu hallucinatoire d'une aura ?

Les raisons d'une première consultation

Reprenons, à titre d'exemple, les plaintes spontanées amenées à la première consultation par un patient, souvent accompagné par un proche, précisément notées dans une publication récente (Nocturnal Events, par Troy Payne) [5].

Une femme parle de « convulsions » au cours du sommeil de son compagnon. Ce terme, comme également le terme « convulsif », utilisé dans le langage courant, n'a pas été omis du « glossaire de terminologie critique » (2001) malgré son caractère équivoque et non spécifique [6]. Le terme de « convulsions » peut être évoqué face à tout mouvement brusque au cours du sommeil. Une analyse détaillée des spasmes rythmiques permet de diriger le diagnostic vers les myoclonies isolées, physiologiques, de l'endormissement ou vers un syndrome myoclonique bénin chez l'enfant. Enfin, une description précise pourra mettre en évidence le déroulement d'une crise généralisée tonico-clonique (CGTC).

Rappelons qu'une morsure latérale de langue, très évocatrice d'une manifestation comitiale, s'observe aussi en présence de pseudo-crisés épileptiques, dont la survenue au cours du sommeil (en fait, suivant immédiatement le réveil), est bien documentée. Enfin, l'épileptologue doit connaître de rares pièges diagnostiques, comme la possibilité de syncope cardiogène, se manifestant au cours du sommeil [7], syncope pouvant d'ailleurs aussi être induite par des crises partielles arythmogènes. Enfin, la mise en évidence d'une paralysie de Todd sera un élément positif important.

En cas de CGTC, on s'efforcera de mettre en évidence une éventuelle origine focale ou encore, à l'anamnèse dirigée, des crises focales antérieures, jusque là ignorées ou banalisées ; d'autres manifestations peuvent être banalisées : les secousses myocloniques (SM) de l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) le sont souvent et cela parfois jusqu'à la première manifestation CGTC, qui amène le patient à consulter.

Chez l'enfant, une CGTC secondaire morphéique est habituelle dans le cadre des épilepsies partielles idiopathiques (EPI), dont l'épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) est la forme la plus commune. Il est intéressant de noter ici que la sémiologie des crises idiopathiques est [8], contrairement aux crises partielles symptomatiques, plutôt « typique ». L'anamnèse s'efforcera d'amener la description par un témoin (bien souvent la mère) sur la crise hémifaciale, avec déviation tonique de la langue et de la bouche, anarthrie, qui précèdent la CGTC.

Le polymorphisme inter-individuel des crises partielles symptomatiques (CPS) dirigera parfois le diagnostic étiologique.

« Il se balance » dans son sommeil. Si ce récit chez une mère, à propos de son enfant, amène d'abord à penser à une « jactatio capitis » banale, le caractère répétitif, stéréotypé, associé à d'autres symptômes dont on s'efforcera de mettre en évidence la succession immuable d'un paroxysme à l'autre, amène à suspecter des crises dont l'origine topographique frontale est probable.

« Il mâchonne ». Si un tel phénomène doit d'abord faire écarter le diagnostic très fréquent de « bruxisme », des mouvements de déglutition, de purléchage des lèvres et de mastication font partie de la sémiologie des crises partielles d'origine temporale [9]. Là aussi, le « mâchonnement » sera un symptôme intégré dans la succession stéréotypée de manifestations que l'on essaiera de préciser. Si la majorité des crises d'origine temporale surviennent en état de veille, dans certaines formes familiales d'épilepsie temporales, elles surviennent essentiellement dans le sommeil [10].

« Il parle et il chante » sans se réveiller.

Si ces parasomnies primaires et secondaires sont fréquentes à tout âge, ce phénomène peut rarement évoquer des crises partielles [11] avec des automatismes verbaux. Un diagnostic positif sera assuré toujours par les mêmes arguments de séquences répétitives de

symptômes. Ces automatismes ne sont pas localisateurs.

« Il hurle sans se réveiller ». Le « pavor nocturnus » ou terreur nocturne, typique de l'enfance, peut se prolonger chez l'adulte. Il s'agit cependant de situations rares.

Ce type de phénomène paroxystique, précédé parfois par une aura indéfinissable et non localisatrice, accompagné par un visage visiblement angoissé et suivi par une agitation motrice incontrôlable, évoque des manifestations critiques, qui mettent en jeu des structures frontales, mésales, cingulaires ou amygdaliennes [12].

« Il s'assied et regarde dans le vide, parfois il crie et se recouche, comme si de rien n'était ». Là aussi, après avoir écarté des parasomnies de l'enfance [13], chez l'adulte il y a lieu d'évoquer des crises partielles, dont l'expression clinique oriente vers les crises d'origines fronto-polaire, d'ailleurs idiopathiques ou symptomatiques.

Avec Troy Payne, chaque clinicien pourra relater des modes de présentation divers, variés et différents, bien souvent déroutants, qui l'obligera à se servir de l'EEG de longue durée pour affirmer un diagnostic positif de comitialité.

L'étude du contexte

Il semble superflu de rappeler l'intérêt du questionnement concernant les crises fébriles chez l'enfant, leur éventuel contexte familial leur déroulement éventuellement prolongé et latéralisé. Il va sans dire que la notion d'épilepsie familiale est importante, d'autant plus que l'on voit émerger actuellement de nouveaux syndromes [8] ouvrant la voie à la recherche. Ainsi, mettre en évidence des éléments évoquant une souffrance pré-, péri- ou post-natale est évidemment fondamental, chez l'enfant comme chez l'adulte. Chez l'adulte, tout abus chronique de substances et même certains médicaments peuvent induire des manifestations paroxystiques du sommeil, parasomniaques ou épileptiques.

Les constatations à l'examen clinique sont une étape fondamentale pouvant diriger le diagnostic : il est hors contexte de discuter cet aspect de l'approche. Rappelons des situations certainement rares mais intéressantes : la présence d'un trouble cognitif, fixé ou évolutif, ouvre la voie à la discussion des encéphalopathies épileptogènes, discussion qui sort du contexte de cet article ; la constatation chez un enfant d'un déficit cognitif secondaire, survenant tardivement après une évolution normale, associé éventuellement à des troubles comportementaux et affectifs, laisse suspecter pour l'épileptologue une éventuelle comitialité, qui s'exprimera particulièrement dans le sommeil. Citons les rares syndromes POCS (syndrome de pointes-ondes continues du sommeil), mais aussi parfois la présence d'une activité critique et/ou intercritique paroxystique de type épileptique au cours du sommeil, alors que

l'anamnèse évoquera à première vue une EPCT banale [14].

Dans le cas d'une orientation diagnostique, il importe de s'intéresser à la chronobiologie des crises en fonction des stades du sommeil : si les crises épileptiques surviennent à tout moment, les phénomènes parasomniaques sont vus plutôt au cours du premier tiers du sommeil et l'endormissement.

Pour ce qui concerne la fréquence des événements paroxystiques, des crises fréquentes et répétées au cours d'une même nuit chez un même individu évoquent plutôt une comitativité. La chronobiologie est un élément important du diagnostic : notons le pic de crises CGTC, MS et absences dans la période de réveil, typique des épilepsies généralisées idiopathiques (y compris EMJ). La majorité des crises surviennent dans le sommeil lent, les crises du sommeil paradoxal étant plus rares. Les crises frontales sont volontiers un phénomène du sommeil, alors que les crises temporales sont plutôt un phénomène de veille.

Hypersomnies diurnes, insomnies et troubles de l'endormissement sont des plaintes non spécifiques, que l'on retrouvera aussi bien chez les patients avec parasomnie que des crises épileptiques nocturnes.

La sémiologie des crises du sommeil

A propos de terminologie

Les dénominations et classifications internationales sont destinées à uniformiser le langage et permettre l'échange constructif entre cliniciens et chercheurs.

La terminologie épileptologique a été modifiée avec le temps, peut-être trop rapidement. Il est donc aujourd'hui proposé d'écarter la notion de crise partielle simple ou complexe, désormais partie intégrante du vocabulaire médical depuis une vingtaine d'années. Ces termes ne sont pas remplacés.

Il est aussi proposé de supprimer la dichotomie, même de crise partielle et crise généralisée, alors que le concept même d'épileptogénéité partielle ou généralisée est toujours reconnu. Si cette discussion sort un peu du contexte, il convient de rappeler cela pour tout clinicien qui rechercherait en vain des thèmes reconnus et compris. Espérons que ce type de modification n'entraîne pas des discussions « en chapelle », de plus en plus fermées, alors que les paroxysmes du sommeil sont très fréquents et qu'une bonne orientation diagnostique devrait être à la portée de tout médecin qui s'intéresse à ces malades.

Prenons à titre d'exemple la sémiologie critique et les dénominations d'un laboratoire d'investigations préchirurgicales des épilepsies [15].

La notion d'une aura épileptique est maintenue : remarquons qu'une aura peut réveiller un patient. Son caractère répétitif et stéréotypé oriente le diagnostic. Il est rare qu'elle soit localisatrice, bien qu'une aura épi-

gastrique oriente toujours vers des crises d'origine mésiotemporale ou insulaire.

L'ancienne dénomination de « crises psychomotrices » retrouve un intérêt. Elle désigne, comme à l'origine, des crises impliquant ou générées dans les régions temporales, avec automatismes oroalimentaires et conscience altérée.

Les crises hypermotrices [16] sont un terme couramment utilisé aujourd'hui pour désigner des crises d'origine frontale, volontiers nocturnes, caractérisées par des cris, des hurlements, des activités de pédalage intense. Elles ont parfois une très brève aura non spécifique et n'ont pas d'état post-critique.

Les crises toniques sont de brèves manifestations motrices bilatérales, caractérisées par une brusque augmentation du tonus. La zone épileptogène serait mésiale, fronto-pariétale, ou impliquant le plus souvent les structures sous-corticales. Des manifestations de cette nature, très fréquentes et habituellement pharmacorésistantes, sont typiques chez des patients désormais adultes, ayant présenté dans l'enfance un syndrome de Lennox-Gastaut (observation personnelle).

Les crises cloniques (rythmiques) ou myocloniques (arythmiques) évoquent une origine centrale bilatérale. Les crises jacksoniennes décrites ou observées sont probablement les seules manifestations critiques qui n'ont pas de diagnostic différentiel.

En reprenant des observations vidéo-téléométriques de 660 crises frontales nocturnes [17] chez 136 patients souffrant de crises partielles frontales nocturnes, on décrit chez 75% des patients des crises qui avaient un aspect de réveil paroxystique, dans 23% des cas les crises sont décrites comme des dystonies paroxystiques nocturnes ou des éveils confusionnels avec comportement moteur, et dans 2% des cas il s'agit de déambulations nocturnes épileptiques. Une réminiscence à l'éveil du matin a pu être obtenue chez un tiers des patients avec éveil paroxystique et 10% des patients avec dystonie paroxystique nocturne. Par contre, aucun patient présentant une déambulation épileptique avait souvenir de l'épisode.

Avant de revenir sur les critères généraux du diagnostic différentiel, il importe de citer d'autres phénomènes paroxystiques, qui surviennent au cours du sommeil et qui prêtent à discussion.

L'énurésie primaire n'est qu'exceptionnellement révélatrice d'une épilepsie. Une énurésie secondaire peut cependant être l'unique symptôme d'appel évoquant une épilepsie à crises exclusivement nocturnes, a fortiori chez l'adulte.

Les lésions, blessures et violences au cours du sommeil : une fracture vertébrale avec plaintes correspondantes au réveil peut être révélatrice d'une crise CGTC du sommeil. Des blessures sont relatées au cours de déambulations parasomniaques, mais aussi épileptiques (frontales) [18]. Un comportement violent pourrait être l'expression de crises frontales qui, comme nous l'avons vu, surviennent préférentiellement dans le

sommeil. Le diagnostic différentiel avec les troubles du comportement en sommeil paradoxal nécessite dans ce cas une polysomnographie avec EEG de longue durée, effectuée dans de bonnes conditions. Dans ce cadre, rappelons brièvement que les pseudo-crisés surviennent au cours du sommeil (en fait, suivent immédiatement le réveil) et peuvent s'accompagner de blessures. Elles sont habituellement amnésiantes.

Les critères généraux du diagnostic différentiel en faveur de crises épileptiques

Comme il a été largement illustré, le caractère stéréotypé des crises épileptiques est un aspect fondamental, qui se retrouve dans toutes les descriptions et qui permet bien souvent de distinguer les crises épileptiques des autres paroxysmes du sommeil. Stéréotypé signifie dans ce cadre un déroulement toujours identique, comportant une séquence d'événements répétitifs, superposables d'une crise à l'autre. Cette règle n'a que de rares exceptions : rappelons qu'une crise peut changer d'aspect au cours de la maturation cérébrale d'un enfant ou que certains patients peuvent présenter des crises d'origine multiple. Rappelons aussi que des manifestations épileptiques chez un même individu peuvent se présenter à première vue polymorphes : une analyse plus précise permettra ensuite de préciser qu'il s'agit finalement toujours de fragments d'une même manifestation épileptique [19].

Encore une fois, le caractère répétitif superposable est un élément fondamental pour distinguer une aura épileptique [20] des hallucinations hypnagogiques et d'autres parasomnies. Rappelons qu'une aura de type

épileptique survient le jour aussi, alors que les parasomnies sont habituellement confinées au sommeil.

Nous avons aussi vu que la présence ou l'absence d'amnésie ne permet pas de distinguer les phénomènes épileptiques des phénomènes parasomniaques.

Enfin, les crises dissociatives ou pseudo-crisés se manifestent aussi en état d'éveil, mais peuvent survenir immédiatement après un réveil nocturne. Si ces manifestations sont concomitantes aux crises épileptiques, le diagnostic différentiel sera bien difficile ! Dans cette situation, on ne pourra pas s'abstenir de prescrire un EEG de longue durée, qui permettra un diagnostic positif.

Le **tableau 1** en fin d'article résume quelques critères qui dirigent le diagnostic différentiel.

Coexistence de plusieurs types de paroxysmes du sommeil chez un même individu

Crisés épileptiques, pseudo-crisés ou parasomnies peuvent se retrouver chez un même patient et poser de redoutables problèmes de diagnostic différentiel et, bien entendu, de traitement. Si l'association crises épileptiques et pseudo-crisés est bien connue, la présence de parasomnies et crises épileptiques chez un même individu ne serait pas exceptionnelle ou due au hasard [18]. Cette coexistence pourrait être l'expression phénotypique, variable en fonction de l'âge, d'un même gène muté.

Rappelons dans ce cadre une parasomnie secondaire fréquente : le syndrome d'apnée du sommeil (SAS). Le diagnostic différentiel ne présente pas de difficulté majeure en présence de témoins [7]. Par contre, la coexi-

Tableau 1 :

Quelques éléments indicatifs du diagnostic différentiel

	Crise épileptique	Parasomnie	Pseudo-crise
Sémiologie ictale motrice	Stéréotypée	Variable	Souvent stéréotypée
Amnésie de l'événement	Habituelle	Habituelle	Constante
Etat post-critique	Surtout après CGTC	—	—
Morsure latérale de langue	Après CGTC	—	Possible
Céphalées post-critiques	Après CGTC	Parfois (bruxisme)	Possibles
Incontinence	Relativement fréquente	—	Possible
Blessures	Possibles	Possibles	Possibles
Violence	Possible	Possible	Jamais relatée
Durée de l'événement	Habituellement brève (sec, 1,2 min)	Prolongée	Habituellement longue (jusqu'à plusieurs heures)
Stade du sommeil	A tout stade	Habituellement endormissement et premier tiers du sommeil	A tout moment
Age du début	A tout âge	Enfance (- de 10 ans)	Jamais avant 6 à 7 ans
Fréquence au cours d'une même nuit	Fréquente au cours d'une même nuit	Habituellement isolée au cours d'une même nuit	Habituellement isolée
Paroxysmes en état de veille	Habituels	(Catalepsie)	Habituels

stence de deux phénomènes (crises épileptiques et SAS) n'est pas toujours fortuite et qu'un SAS peut aggraver une épilepsie morphéique pour diverses raisons, d'où la nécessité d'un traitement énergique des deux pathologies associées.

Conclusions

Un diagnostic erroné de crise épileptique pour parasomnie, de crise pseudo-épileptique pour crise épileptique est relativement fréquent. Ces erreurs sont compréhensibles si on tient compte des difficultés du recueil des données dans le cadre de manifestations paroxystiques du sommeil.

C'est probablement la mise en évidence du caractère stéréotypé d'un événement paroxystique répétitif qui suggère le plus le diagnostic de crise épileptique. Cette constatation n'a que peu d'exceptions.

Finalement, ce ne sera qu'en tenant compte de l'ensemble des éléments anamnestiques et de l'examen et, si nécessaire, du recueil des données critiques par vidéo-EEG, qu'un diagnostic positif ne sera possible. Notons ici que la réalisation d'une vidéo-EEG n'est pas toujours aisée et que son interprétation nécessite prudence et doigté.

Les difficultés de diagnostic représentent un défi pour le clinicien : ce défi ne devrait qu'accentuer notre intérêt pour cette problématique, d'autant plus qu'un diagnostic précis amènera à la mise en œuvre de traitements dirigés et spécifiques.

Références

1. Bazil CW. Nocturnal Seizures. *Seminars in Neurology* 2004; 3: 293-299
2. Bladin PF. In: de Toffol B, Genton P (eds): *Comment Proust peut éclairer votre pratique de l'épileptologie*. London: John Libbey, 2004: 26-43
3. Bucher-Briellmann R, Bassetti C, Donati F et al. Schlafstörungen im Kindesalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 597-604
4. Dravet C, Catani C, Bureau M, Roger J. Partial epilepsies in infancy: a study of 40 cases. *Epilepsia* 1989; 30: 807-812
5. Payne T. Nocturnal Events. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (eds): *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia, Baltimore, New York et al: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 124-136
6. Dravet C. Proposition d'un schéma de diagnostic pour les personnes ayant des crises épileptiques et une épilepsie. In: Roger J, Bureau M, Dravel C et al. (eds): *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London: John Libbey, 2002: 535-536
7. Crespel A, Gélisse P, Baldy-Moulinier M. Epilepsie et sommeil: des interactions réciproques. *Epilepsies* 2004; 16: 121-151
8. Cendes F, Kahane P, Brodie M, Andermann F. Le syndrome d'épilepsie méso-temporale. In: Roger J, Bureau M, Dravel C et al. (eds): *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London: John Libbey, 2002: 513-530
9. Meletti S, Cantalupo G, Volpi L et al. Rhythmic teeth grinding induced by temporal lobe seizures. *Neurology* 2004; 62: 2306-2309
10. Picard F, Baulac S, Kahane P et al. Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000; 123: 1247-1262
11. Doherty MJ, Wilensky AJ, Holmes MD et al. Singing seizures. *Neurology* 2002; 59: 1435-1438
12. Huppertz HJ, Franck P, Korinthenberg R et al. Recurrent attacks of fear and visual hallucinations in a child. *J Child Neurol* 2002; 17: 230-233
13. Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 129-135
14. Baglietto MG, Battagli FM, Nobili L et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-412
15. Schulz R, Ebner A. Prächirurgische Intensivdiagnostik epileptischer Anfälle im Schlaf und ihre Differentialdiagnose. *Somnologie* 2000; 4: 117-124
16. Winstock A, Giglio P, Kerr SL et al. Hyperkinetic seizures in children. *J Child Neurol* 2003; 18: 517-524
17. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L et al. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behaviors during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 513-522
18. Provini F, Plazzi G, Tinuper P et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122: 1017-1031
19. Tinuper P, Gambardella A. Epilessia frontale notturna familiare. *Boll Lega It Epil* 2002; 118: 43-47
20. Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P et al. Anatomical origin of déjà vu and vivid "memories" in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117: 71-90

Correspondance à:
Giovanni Battista Foletti, MER DR
Institution de Lavigny
1175 Lavigny
Tél. 0041 21 808 5581
Fax 0041 21 808 5533
gfoletti@ilavigny.ch

Zusammenfassung

Patienten mit Epilepsie geben häufig Schlafstörungen an, so dass der gezielte Einsatz von Schlafmitteln wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Neben klassischen Hypnotika und sedierenden Antiepileptika kommt bei der häufigen psychiatrischen Ko-Morbidität den sedierenden Antidepressiva und Neuroleptika eine besondere Rolle in der Behandlung von Schlafstörungen zu. Allerdings muss auf eine pro-convulsive Wirkung von Psychopharmaka geachtet werden. So sind aufgrund ihres potenziell hohen epileptogenen Potenzials Clomipramin, Maprotilin, Chlorpromazin und Clozapin bei Patienten mit Epilepsie eher zu vermeiden. Sedierende Substanzen aus der Klasse der herkömmlichen Trizyklika und Phenothiazine können aber in den üblichen Dosierungen mit niedrigem Anfallsrisiko eingesetzt werden. Auch neuere atypische Präparate wie Mirtazapin und Quetiapin mit stark schlaffördernden Eigenschaften scheinen bezüglich ihres pro-convulsiven Potenzials relativ sicher zu sein, obwohl nur vereinzelte Studien vorliegen und noch wenig klinische Erfahrung besteht. In diesem Beitrag wird zudem auf grundsätzliche medikamenten- (zum Beispiel Interaktionen) und patientenbezogene (zum Beispiel Alter) Risiken für Anfälle hingewiesen, die beim Einsatz von Schlafmitteln berücksichtigt werden sollten.

Schlüsselwörter: Schlafmittel, Epilepsie, Antidepressiva, Neuroleptika, proconvulsiv

Sedating Drugs and Epilepsy

Patients with epilepsy frequently complain about sleep disturbances. Therefore, the goal-directed application of sedating drugs can significantly contribute to quality of life. Beside classic hypnotics and sedating antiepileptic drugs, antidepressants and neuroleptics with sedative effects play a special role in the treatment of insomnia, since co-morbid psychiatric disorders are frequently present. However, the seizurogenic potential of psychotropic agents should be considered. Based on their risk to provoke seizures, drugs like clomipramine, maprotiline, chlorpromazine and clozapine should be avoided in patients with epilepsy. But most of the commonly used tricyclics and phenothiazines have a low risk of seizures, if applied in therapeutic doses. In addition, newer atypical agents such as mirtazapine and quetiapine, with strong sleep promoting features, appear to be safe, although only few studies and less clinical experience exist. Finally, general drug- and patient-

Stephan Bohlhalter, Klinik Bethesda, Tschugg

related risk factors for seizures such as interactions or age, which are important when prescribing sedating agents, will be discussed in this article.

Epileptologie 2005; 22: 114 – 119

Einleitung

Schlafstörungen bei Patienten mit Epilepsie stellen ein häufiges Problem dar. Sie manifestieren sich als Insomnie, vermehrte Tagesmüdigkeit oder indirekt als Häufung von Anfällen. In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Ursachen von Schlafstörungen zusammengefasst. Schlafstörungen können durch die Epilepsie selbst bedingt sein. So beeinträchtigen nächtliche Anfälle mit „Arousals“ die Schlafqualität und führen zu vermehrter Tagesmüdigkeit. Auch Anfälle, die tagsüber auftreten, führen häufig zu Veränderungen der Schlafarchitektur [1]. Sogar im interiktalen Zustand scheint die Epilepsie die Schlaf-Effizienz ungünstig zu beeinflussen [2]. Antiepileptika haben einen vielfältigen Einfluss auf den Schlaf und können eine Ursache von Schlafproblemen sein, wie in einem anderen Beitrag dieser Ausgabe ausführlich diskutiert wird. Psychiatrische Erkrankungen wie affektive oder schizophrene Psychosen sind häufiger bei Patienten mit Epilepsie als in der Normalbevölkerung [3], dies gilt besonders für die Depression [4]. Die psychiatrische Ko-Morbidität spielt eine wichtige Rolle in der Ursache von Schlafstörungen. Schlafmedizinische Probleme, die unabhängig von der Epilepsie bestehen, stellen ebenfalls eine wichtige Ursache dar, wobei das Schlafapnoe-Syndrom und periodische Beinbewegungen am häufigsten sind [5]. Epilepsie-unabhängige Schlafstörungen sollten deshalb differenzialdiagnostisch immer erwogen und gegebenenfalls polysomnografisch abgeklärt werden. Epilepsie-Patienten sollten auf ungünstige Umgebungseinflüsse wie Lärm oder Licht und andere Regeln der Schlafhygiene (regelmässiger Schlaf-Wach-Zyklus) angesprochen werden. Selbstverständlich sollten internistische Erkrankungen als unspezifische Ursachen von Schlafproblemen immer berücksichtigt werden.

Die Abklärung der Ursachen sowie die Behandlung von Schlafstörungen ist nicht nur für die Lebensqualität der Patienten wichtig, sondern spielt auch eine wichtige Rolle in der Anfallskontrolle. Eine Zunahme der Anfallsfrequenz kann zu einer Schlaf-Fragmentation führen, die wiederum Anfälle provoziert. So tragen Schlafstörungen nicht selten zur Therapie-Resistenz von Epilepsien bei. Ausserdem reduziert die resultierende Tagesmüdigkeit die oft bereits eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zusätzlich. Patien-

Tabelle 1.

Differentialdiagnose der Schlafstörungen bei Epilepsie

Durch Epilepsie selbst bedingt

- Epilepsiebedingte gestörte Schlaffunktion
- Anfälle

Medikamente

- Antiepileptika

Psychiatrische Ko-Morbidität

- affektive Erkrankungen (Depression, Angst)
- Psychosen
- Sucht
- Demenz

Schlafmedizinische Störungen

- Schlafapnoe-Syndrom
- Periodische Beinbewegungen/„Restless Legs“-Syndrom
- Psychophysiologische Insomnie
- Narkolepsie

Durch äussere Einflussfaktoren bedingt

- Inadäquate Schlafumgebung
- inadäquate Schlafhygiene

Internistische Ko-Morbidität

- metabolische Störungen
- pulmonale Erkrankungen
- usw.

ten mit Epilepsie beklagen sich in der Regel weniger über eine Insomnia als über Tagesschläfrigkeit. Obwohl die vermehrte Tagesmüdigkeit teils zu häufig der sedierenden Wirkung von Antiepileptika zugeschrieben wird, kann eine Dosis-limitierende Sedation von Antiepileptika ein Problem in der Behandlung darstellen. Die Abklärung und Therapie ko-existierender Schlafstörungen, die von der Epilepsie unabhängig sind, kann daher nicht zuletzt deshalb wichtig sein, weil dies eine Höherdosierung der Antiepileptika erlaubt.

Grundsätzlich können folgende Substanz-Klassen als Schlafmittel bei Epilepsie eingesetzt werden: Hypnotika, Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika. Die Auswahl der Schlafmittel wird durch die Ursache der Insomnia beziehungsweise durch Ko-Morbiditäten mitbestimmt. Auch Interaktionen mit Antiepileptika sowie das Alter des Patienten spielen eine Rolle.

Viele Antiepileptika haben eine sedierende Wirkung und können den Schlaf direkt verändern oder indirekt über die anfallsreduzierende Wirkung. Patienten mit Epilepsie sind zudem häufig mit Psychopharmaka komediziert, deren sedierende Eigenschaften in der Behandlung von Schlafstörungen ausgenutzt werden können. Allerdings gehen Psychopharmaka nicht selten, vor allem Neuroleptika, mit EEG-Veränderungen und einem potenziell erhöhten Anfallsrisiko einher. Auf die Auswahl geeigneter sedierender Psychopharmaka als Schlafmittel wird deshalb in diesem Beitrag besonders eingegangen.

Hypnotika als Schlafmittel

Obwohl Hypnotika wie Benzodiazepine antiepileptische Eigenschaften haben, ist deren Einsatz als Schlafmittel bei Patienten mit Epilepsie problematisch, da beim Absetzen das Risiko von Entzugsanfällen besteht. Dies gilt besonders für kürzer wirksame Substanzen wie Alprazolam [6]. Auch Nicht-Benzodiazepine wie Zolpidem und Zopiclon, die häufig in der Behandlung von Insomnien eingesetzt werden, sind nicht geeignet. In verschiedenen Kasuistiken wurden Entzugsanfälle nach abruptem Absetzen von beiden Substanzen beschrieben [7, 8]. Ausserdem bergen die meisten Hypnotika das Risiko einer Toleranzentwicklung. Es sei auch darauf hingewiesen, dass Hypnotika aufgrund ihrer muskelrelaxierenden Eigenschaften beim Schlaf-Apnoe-Syndrom eine obere Atemwegs-Obstruktion begünstigen und wegen ihrer atemsuppressiven Wirkung „Arousal“-Mechanismen unterdrücken können. Wenn der Einsatz von Benzodiazepin-Hypnotika trotzdem notwendig scheint, sollte Lorazepam bevorzugt werden, das besonders antikonvulsiv und aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften (geringeres Verteilungsvolumen) länger wirksam ist. Clonazepam, das als „add on“-Antiepileptikum verbreitet ist, hat geringe sedierende Eigenschaften und eignet sich deshalb als Hypnotikum weniger. Bei ko-morbider REM-assoziierter Verhaltensstörung und „Restless Legs Syndrome“ ist Clonazepam Mittel der Wahl.

Antidepressiva als Schlafmittel

Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften können als Schlafmittel bei Epilepsie eingesetzt werden. Die meisten sedierenden Antidepressiva gehören zur Gruppe der Trizyklika und haben ein geringes Anfallsrisiko. Dies wurde auch in einer prospektiven Vergleichsstudie gezeigt, in der unter Amitriptylin gegenüber Placebo bei 42 Patienten mit Epilepsie keine Unterschiede in der Anfallsfrequenz beobachtet wurden [9]. Trizyklika dürfen also, sofern in üblichen Dosierungen gegeben, ohne grössere Bedenken eingesetzt werden. Allerdings gilt dies nicht für Clomipramin, das bei Dosierungen < 250 mg (Inzidenz 0,5 %) und vor allem bei höheren Dosierungen (Inzidenz 3%) ein deutlich erhöhtes Anfallsrisiko zeigt [10] und deshalb bei Patienten mit Epilepsie vermieden werden sollte. Ausserdem kann mit Clomipramin in Kombination mit Valproat sogar ein Status epilepticus provoziert werden [11]. Auch Maprotilin, eine tetrazyklische Substanz mit sedierenden Eigenschaften, zeigt ein erhöhtes Anfallsrisiko [12], das auch im direkten Vergleich mit anderen Trizyklika [13] nachgewiesen werden konnte (Inzidenz bis 15,6%) und deshalb bei Epilepsie nicht angewandt werden sollte.

Im Gegensatz dazu hat Doxepin, ein stark sedierendes trizyklisches Antidepressivum, ein sehr geringes Anfallsrisiko und eignet sich deshalb zur Behandlung von

Schlafstörungen bei Epilepsie-Patienten, besonders wenn auch eine depressive Störung vorliegt. Doxepin scheint sogar einen günstigen Einfluss auf die Anfallsfrequenz zu haben, wie eine retrospektive Studie andeutet [14]. Ob dies auf einen direkt antikonvulsiven Effekt von Doxepin oder auf einen indirekten Effekt der Besserung der depressiven Störung zurückzuführen ist, bleibt allerdings unklar. Zudem wurde in der zitierten Studie die Dosis der Antiepileptika nicht konstant gehalten.

Mirtazapin ist ein neues atypisches Antidepressivum mit komplexem Wirkmechanismus (Verstärkung der adrenergen und serotoninerger Übertragung), das stark sedierende Eigenschaften hat. Diese sind auf eine ausgeprägt anti-histaminerge Wirkung zurückzuführen. Mirtazapin hat ein sehr niedriges Anfallspotenzial, selbst bei Überdosierungen [15]. Obwohl noch relativ wenig klinische Erfahrung vorliegt, scheint Mirtazapin daher als schlaffördernde Substanz bei Epilepsie-Patienten mit depressiver Verstimmung geeignet. Ein weiterer Vorteil von Mirtazapin ist sein günstiges Nebenwirkungsprofil. Insbesondere gastrointestinale und sexuelle Störungen treten deutlich weniger auf als bei Serotonin-Reuptake-Hemmern. Mirtazapin sollte allerdings nicht mit Carbamazepin kombiniert werden, da in seltenen Fällen unter Mirtazapin schwere Neutropenien beobachtet wurden [16]. Ausserdem besteht auch eine pharmakokinetische Interaktion mit Carbamazepin, das aufgrund seiner Enzym-induzierenden Wirkung, den Mirtazapin-Spiegel senken kann [17].

Trazodon ist ein weiteres atypisches Antidepressivum, das aufgrund seiner stark sedierenden Eigenschaften bei sehr geringem epileptogenem Potenzial in der Behandlung von Insomnien bei Epilepsie geeignet scheint. Selbst bei Überdosierung produziert diese Substanz keine Anfälle [18]. Ein weiterer Vorteil von Trazodon ist, dass praktisch keine Interaktionen mit Antiepileptika bestehen.

Es ist aber grundsätzlich daran zu erinnern, dass bei einem gewissen Prozentsatz von Patienten aufgrund der verminderten Aktivität von Cytochrom P450-Isoenzymen auch bei normalen Dosierungen von trizyklischen Antidepressiva toxische Serumspiegel auftreten können. So konnte gezeigt werden, dass ein Monitoring der Plasmaspiegel das Risiko für Anfälle signifikant vermindern kann [19], obwohl dies im klinischen Alltag wenig praktikabel ist.

Neuroleptika als Schlafmittel

Auch gewisse Neuroleptika können aufgrund ihrer sedierenden Eigenschaften als Schlafmittel bei Epilepsie verwendet werden. Bereits früh nach deren Einführung wurde bekannt, dass Neuroleptika mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergehen. Dies wurde besonders für sedierende Neuroleptika aus der Phenothiazin-Gruppe gezeigt [20]. In dieser Beobachtungsstudie war

die Anfallsinzidenz 1,2% bei 859 Phenothiazin-behandelten Patienten gegenüber keinen Anfällen bei 669 nicht-Phenothiazin-behandelten Patienten. Dabei scheint das Vorliegen einer strukturellen Hirnschädigung (Demenz oder posttraumatisch), Anfälle zu begünstigen. Darauf weist die erhöhte Anfalls-Inzidenz von 2% gegenüber 0,9% ohne offensichtliche Hirnschädigung [20]. Die epileptogene Wirkung war zudem dosisabhängig und bei Chlorpromazin am grössten. Dies bestätigte eine andere retrospektive Studie, die 2 Patientengruppen unter Chlorpromazin verglich, eine Gruppe mit und eine ohne Anfälle, wobei Patienten mit Anfällen durchschnittlich eine doppelte Dosierung einnahmen [21]. Anfälle wurden zudem durch rasche Aufdosierungen oder Dosisänderungen begünstigt.

Ein anderes Phenothiazin-Präparat mit relativ stark sedierenden Eigenschaften wie Thioridazin zeigte in einer älteren unkontrollierten Studie bei 41 von 100 institutionalisierten Patienten mit Epilepsie eine Reduktion der Anfallsfrequenz. Dies wurde mit einem günstigen Einfluss auf die Verhaltenssymptome erklärt [22]. Thioridazin scheint deshalb bei Schlafstörungen und Epilepsie geeignet zu sein.

Unter den atypischen Neuroleptika zeichnen sich Clozapin und Quetiapin durch einen stark sedierenden Effekt aus. Dies gilt etwas weniger ausgeprägt auch für Risperidon. Clozapin führt zu einer deutlichen Senkung der Krampfschwelle und sollte deshalb bei Epilepsie-Patienten wenn möglich vermieden werden. Bei Patienten ohne Epilepsie wurde nach Markteinführung eine durchschnittliche Anfalls-Rate von 1,3% über 6 Monate unter Clozapin beschrieben [23], welche dosisunabhängig war. Allerdings wurde in einer kleineren Studie bei Nicht-Epilepsie-Patienten eine Anfallshäufigkeit von 20% beobachtet, die erstmals auf Clozapin eingestellt wurden [24]. Bei Patienten mit Epilepsie ist die Wahrscheinlichkeit zudem grösser, dass Anfälle schon zu Beginn bei noch niedrigen Dosen von Clozapin auftreten [25]. Entsprechend können bereits geringe Dosen zu erheblichen EEG-Veränderungen mit Dysrhythmien und paroxysmalen Entladungen führen [26]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Es wurde diskutiert, ob möglicherweise die relativ selektive Wirkung von Clozapin im mesolimbischen System für Anfälle prädisponiert [23].

Die epileptogene Wirkung von Quetiapin ist gegenüber Clozapin deutlich niedriger. Trotzdem ist auch bei Quetiapin eine gewisse Vorsicht geboten, da einzelne Studien andeuten, dass die Krampfschwelle gesenkt werden kann [27]. Auch eine Placebo-kontrollierte Studie weist mit einer Anfalls-Inzidenz von 1% in der aktiven Behandlungsgruppe gegenüber 0,5% in der Placebogruppe auf ein gewisses Anfallsrisiko hin [28]. Interessanterweise werden unter Quetiapin keine EEG-Veränderungen beobachtet [29]. Wenn eine gute Sedierung erwünscht ist, stellt Quetiapin eine vertretbare Alternative zu Phenothiazinen dar.

Obwohl die Datenlage sehr limitiert ist, kann das

Anfallsrisiko von Risperidon als gering eingestuft werden. Es gibt nur wenige Einzelfallberichte, wo Risperidongabe zu Anfällen führte, wobei dann gleichzeitig eine Hyponatriämie bestand [30]. Auch bei Überdosierung wurde in einer retrospektiven Studie von 15 Fällen keine Anfälle beobachtet [31]. Risperidon ist zwar etwas weniger sedierend, stellt aber, wenn eine gleichzeitig stark antipsychotische Wirkung erwünscht ist, ein zu bevorzugendes Medikament bei Epilepsie dar.

Tabelle 2:

Anfallsrisiko von sedierenden Antidepressiva und Neuroleptika

Erhöhtes Risiko	Niedriges Risiko
Sedierende Antidepressiva	
<i>Trizyklika</i>	<i>Trizyklika</i>
- Clomipramin	- Amitryptilin - Doxepin
<i>Tetrazyklika</i>	<i>Atypische Antidepressiva</i>
- Maprotilin	- Mirtazapin - Trazodon
Sedierende Neuroleptika	
<i>Phenothiazine</i>	<i>Phenothiazine</i>
- Chlorpromazin	- Thioridazin
<i>Atypische Neuroleptika</i>	<i>Atypische Neuroleptika</i>
- Clozapin	- Quetiapin - Risperidon

Interaktionen von Schlafmitteln und Antiepileptika

Beim Einsatz von psychoaktiven Medikamenten als Schlafmittel muss immer an die Möglichkeit pharmakokinetischer Interaktionen mit den Antiepileptika gedacht werden. Diese werden durch eine Reihe von hepatischen Cytochrom P450-Isoenzymen vermittelt. Während die meisten trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika oder Hypnotika selbst keine Enzym-induktorischen beziehungsweise -hemmenden Eigenschaften haben, sind sie selbst Substrat des Cytochrom P450-Systemes und stehen deshalb unter dem Einfluss zahlreicher Antiepileptika (siehe **Tabelle 3**). So kann sich die sedierende Wirkung eines Trizyklikums bei Umstellung eines Enzym-induktorischen Antiepileptikums wie Carbamazepin auf Lamotrigin oder der Zugabe einer Enzym-hemmenden Substanz wie Valproat verstärken [32].

Berücksichtigung des Alters

In der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Epilepsie-Patienten sollte berücksichtigt werden, dass das Anfallsrisiko aus verschiedenen Gründen zusätzlich erhöht ist. Oft bestehen ko-morbid vaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen. Zudem werden bei diesen Patienten bedeutend mehr ZNS-aktive Substanzen verschrieben [33]. Interaktionen sind daher wahrscheinlicher und können das epileptogene Potenzial von sedierenden Substanzen verstärken. Die Gefahr von höheren Plasmaspiegeln besteht auch aufgrund von pharmakokinetischen Änderungen, die mit dem Alter einhergehen. Langsamere Elimination und grösseres Verteilungsvolumen führen zu generell längeren Halbwertszeiten. Aus diesen Gründen sollten sedierende Trizyklika mit ihren anti-cholinergen Eigenschaften bei älteren Epilepsie-Patienten nur sehr restriktiv eingesetzt werden [34]. Als sedierendes Antidepressivum bietet sich in erster Linie Mirtazapin mit geringem pro-convulsivem Potential an. Mirtazapin erwies sich zudem als besonders gut verträglich bei geriatrischen Patienten [35] und reduziert den Hypnotika-Verbrauch in diesem Patientenkollektiv [36]. Bei den Neuroleptika sollten ebenfalls atypische Präparate wie Risperidon oder Quetiapin bevorzugt werden. Thioridazin hat zwar ein niedriges Anfalls-Potential, ist aber aufgrund der relativ starken anti-cholinergen Eigenschaften bei älteren Patienten nicht geeignet.

Mechanismus für pro-convulsive Wirkung von Psychopharmaka?

Die pro-convulsive Wirkung von Neuroleptika und Antidepressiva wurde ursprünglich mit anti-dopaminergen und anti-histaminergen/anti-muskarinischen Effekten erklärt. Aufgrund der grossen Unterschiede der epileptogenen Potenziale von zum Beispiel atypischen Neuroleptika wie Clozapin und Risperidon, die ein überlappendes Wirkungsprofil an Rezeptoren zeigen, dürfte aber der Mechanismus komplexer und kaum auf einen einzelnen Neurotransmitter-Mechanismus zurückzuführen sein. Zudem wird einer verstärkten monoaminergen Übertragung, einer Eigenschaft vieler Antidepressiva, experimentell sogar eine antikonvulsive Wirkung zugeschrieben [37]. Das GABAerge System spielt zwar eine wichtige Rolle in der Epileptogenese [38], wird aber von Antidepressiva und Neuroleptika kaum beeinflusst. Über den Neurotransmitter-Mechanismus der pro-convulsiven Wirkung von Psychopharmaka kann derzeit nur spekuliert werden.

Tabelle 3:

Inhibitoren, Induktoren und Substrate von Cytochrom P450 Isoenzymen (nach [28])

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Inhibitoren	Fluvoxamin Macrolide Quinolone	Fluoxetin Imidazole	Fluvoxamin	Paroxetin	Fluvoxamin Grapefruit Cimetidin
Induktoren	Kaffee Rauchen Johanniskraut			Carbamazepin	Phenobarbital Carbamazepin Phenytoin Johanniskraut
Substrate	Trizyklika Chlorpromazin Clozapin Risperidon	Phenytoin	Trizyklika Barbiturat	Trizyklika Risperidon Fluoxetin	Trizyklika Clozapin Quetiapin Carbamazepin Alprazolam

Schlussfolgerungen

Der Einsatz von Schlafmitteln bei Epilepsie richtet sich nach den Ursachen der Schlafstörungen. Die epileptogene Wirkung von sedierenden Psychopharmaka stützt sich im wesentlichen auf Erfahrungen ihres Einsatzes bei nicht-epileptischen Patienten, woraus ein Anfallsrisiko für Epilepsie-Patienten abgeleitet wird. Es gibt zahlreiche Beobachtungs-Studien und Einzelfallberichte, aber nur wenig kontrollierte Studien. Aufgrund der niedrigen Inzidenz-Raten wären grosse Patientenzahlen nötig, um signifikante Unterschiede verschiedener Substanz-Klassen in kontrollierten Vergleichsstudien zu erfassen [10]. Dasselbe gilt für die Gegenüberstellung der Spontanrate von epileptischen Anfällen in der Bevölkerung und der Anfallsfrequenz bei Patienten unter psychoaktiven Substanzen. Es ist deshalb schwierig, Empfehlungen in der Auswahl von Schlafmitteln abzugeben, die sich auf klare Evidenz stützen. Insgesamt lässt aber die Datenlage den Schluss zu, dass Psychopharmaka-induzierte Anfälle häufiger sind als unprovokede Anfälle bei der Allgemeinbevölkerung und dass die anfallsprovozierende Wirkung dosisabhängig ist [39]. Folgende Faktoren sind für die Einschätzung des Risikos von Psychopharmaka-induzierten Anfällen von Bedeutung:

Medikamentenbezogen:

- Sedierende Psychopharmaka mit erhöhtem pro-convulsivem Potenzial (**Tabelle 2**)
- Kombination von sedierenden Psychopharmaka (unnötige Polypharmazie)
- Rasche Aufdosierung oder rasches Absetzen (vor allem Hypnotika)
- Interaktionen mit Antiepileptika (**Tabelle 3**)

Patientenbezogen:

- Höheres Alter des Patienten
- Patienten mit neurologischen Ausfällen
- Patienten mit reduzierter Medikamenten-Metabolisierung, aufgrund eines genetischen Polymorphismus

Grundsätzlich können medikamentös induzierte Anfälle bei Patienten mit Epilepsie minimiert werden, wenn diese Risiko-Faktoren berücksichtigt beziehungsweise vermieden werden.

Referenzen

1. 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
2. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2:73-81
3. Perrine K, Congett S. Neurobehavioral problems in epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 129-152
4. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 21-47
5. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
6. Warner MD, Peabody CA, Boutros NN, Whiteford HA. Alprazolam and withdrawal seizures. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 208-209
7. Aranko K, Henriksson M, Hublin C, Seppalainen AM. Misuse of zopiclone and convulsions during withdrawal. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:138-140
8. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet* 1993; 342: 374-375
9. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985; 9: 127-136
10. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 289-299
11. DeToledo JC, Haddad H, Ramsay RE. Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 71-73
12. Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Cole JO. Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 86-90
13. Jabbari B, Bryan GE, Marsh EE, Gunderson CH. Incidence of seizures with tricyclic and tetracyclic antidepressants. *Arch Neurol* 1985; 42: 480-481
14. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, Dudley DL. Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983; 33:646-648
15. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 10-21
16. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 249-264
17. Sitsen J, Maris F, Timmer C. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26: 109-121
18. Ali CJ, Henry JA. Trazodone overdose: experience over 5 years. *Neuropsychobiology* 1986; 15: 44-45
19. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 160-162
20. Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology* 1967; 17: 869-877
21. Toone BK, Fenton GW. Epileptic seizures induced by psychotropic drugs. *Psychol Med* 1977; 7: 265-270
22. Pauig PM, Deluca MA, Osterheld RG. Thioridazine hydrochloride in the treatment of behavior disorders in epileptics. *Am J Psychiatry* 1961; 117: 832-833
23. Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 153-156
24. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 250-256
25. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247-2249
26. Neufeld MY, Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Electroencephalographic findings with low-dose clozapine treatment in psychotic Parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:81-86
27. Dogu O, Sevim S, Kaleagasi HS. Seizures associated with quetiapine treatment. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1224-1227
28. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53: 68-75
29. Centorrino F, Price BH, Tuttle M et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 109-115
30. Whitten JR, Ruehler VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 181-183
31. Aciri AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 498-501
32. Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia* 1999; 40: 71-76
33. Giron MS, Wang HX, Bernsten C et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 277-283
34. Zaccara G, Cornaggia CM. The use of antidepressant and antipsychotic drugs in elderly epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 32-36
35. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. The mirtazapine vs. paroxetine study group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-550
36. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 101-106
37. Wada Y, Hasegawa H, Nakamura M, Yamaguchi N. Serotonergic inhibition of limbic and thalamic seizures in cats. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 87-90
38. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y et al. Selective alterations in GABA_A receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2000; 20: 5401-5419
39. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stephan Bohlhalter

Klinik Bethesda

Klinik für Epilepsie und Neurorehabilitation

CH 3233 Tschugg

Tel. 0041 32 338 0111

Fax 0041 32 338 0101

bohlhalter.s@klinik-bethesda.ch

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 Befindlichkeitskala (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 habituieret 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.

Felbammat 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

Schlafeffizienz: 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

- Dinner DS, Lüders HO. *Epilepsy and sleep*. London: Academic Press, 2001
- 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
- Manni R et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the epworth sleepiness scale. *J Neurol* 2000; 247: 716-717
- Touchon J et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 73-81
- Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 56-62
- Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54: 16-24
- Malow BA et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
- Peppard PE et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021
- Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in co-morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000; 54: 33-37
- 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
- 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
- Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 111-114
- Geurkink EA, Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Effects of anticonvulsant medication on eeg sleep architecture. *Epilepsy & Behavior* 2000; 1: 378-383
- 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
- Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine* 2003; 4: 51-55
- 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
- Yang JD, Elphick M, Sharpley AL, Cowen PJ. Effects of carbamazepine on sleep in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 324-328
- 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
- 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
- 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

Johannes Mathis, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Inselspital Bern

Zusammenfassung

Aufgrund der jährlichen Statistik über Strassenverkehrsunfälle muss in der Schweiz mit ca. 30'000 Verletzten und ca. 600 getöteten Personen pro Jahr gerechnet werden. Bei einem wesentlichen Teil dieser Unfälle wird gemäss Polizeiberichten die Ursache im Verhalten des Lenkers begründet. Einige Ursachen von Verkehrsunfällen lassen sich aufgrund der Unfallspuren oder durch einfache Laboruntersuchungen wie die Messung des Blutalkoholgehaltes relativ einfach klären. Die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ursachen einer plötzlichen Bewusstseinsstörung ist unter Umständen jedoch schwierig und oft nur durch einen Arzt überhaupt möglich. Die Unterscheidung zwischen einem Sekundenschlaf oder einem erstmaligen epileptischen Anfall, einer kardiovaskulären oder metabolisch bedingten Synkope ist aber nicht nur wichtig in Bezug auf die Therapie, sondern auch wegen der juristischen Konsequenzen für den Betroffenen. Die Anamnese zum Unfallhergang vom Betroffenen allein ist oft relativ unergiebig, so dass sich der Arzt aus anderen Quellen die nötigen Informationen beschaffen muss. Nebst der Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und einer Fremdanamnese soll auch der Unfallhergang anhand des Unfallprotokolls studiert werden. Die wichtigsten Zusatzuntersuchungen, das Elektroenzephalogramm, die Polysomnographie gefolgt von Vigilanzmessungen und die Synkopenabklärung mittels Hirn-MRI, neurovaskulärem Ultraschall, Kipptisch und Laboruntersuchungen können bei einem positiven Resultat eine Verdachtsdiagnose stützen, ein negatives Resultat erlaubt es aber nicht, eine entsprechende Ursache auszuschliessen. Vor dem Entscheid einer Karenzzeit mit Fahrverbot gilt es, bei all diesen Ursachen in erster Linie das individuelle Rezidivrisiko mit anderen akzeptierbaren Risiken zu vergleichen.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Schläfrigkeit, Verkehrsunfall, Autofahren, Gesetzgebung

Falling Asleep at the Wheel or First Epileptic Seizure?

Based on the official annual statistical data on motor vehicle crashes and accidents an annual rate of 30'000 injured and 600 killed persons must be expected in Switzerland. A considerable percentage is caused by an inadequate behavior of the driver. Some causes can be defined easily by the traces at the place of the acci-

dent or by simple blood measures. Differentiation between various causes of loss of consciousness may be much more difficult and often the medical expert is the only one who can define its cause. Differentiation between falling asleep at the wheel and a first epileptic seizure, a cardio-vascular or metabolic syncope is not only important in view of a specific therapy but also because of different legal consequences for the affected. The history of the accident given by the driver is often not revealing the cause. Therefore other sources of information such as the report of witnesses or the police report should be sought. The electroencephalogram, a polysomnography followed by vigilance tests, brain MRI, neuro-vascular ultrasound, tilt table, and laboratory investigations are the most important adjunctive investigations but these results are only useful when positive. A negative result does not allow to exclude the corresponding cause. Before the decision on a period of driving restriction it is the main goal in all these causes to estimate the risk of reoccurrence and to compare it with other acceptable risks.

Epileptologie 2005, 22: 127 – 134

Fallbericht

Ein 43-jähriger Lastwagenfahrer wird uns vom Hausarzt zugewiesen zur Abklärung eines einmaligen unklaren Bewusstseinsverlustes, welcher sich während einer Autofahrt ereignet hat und zu einem Unfall führte. In dem gegen ihn eröffneten Administrativverfahren wird er des Führens eines Personenwagens in momentan nicht fahrfähigem Zustand angeklagt. Es wird vermutet, dass er am Steuer eingeknickt sei, weshalb er zusätzlich zum Fahrausweisentzug eine Busse von etwas über Fr. 1'000.— bezahlen sollte. Der Patient kann sich nicht an Prodromi und den Unfallhergang erinnern und hat früher noch nie ähnliche Episoden erlebt. Die neurologische und internistische Untersuchung ergibt einen lateralen Zungenbiss und sonst durchwegs normale Befunde. Im Ruhe-EEG fanden wir eine normale Grundaktivität von 10 - 11 Hz im Wachzustand, bereits frühe Zeichen der Schläfrigkeit, aber keine Herdbefunde. Unter Hyperventilation einmalig generalisierte „Sharp-and-Slow-Wave“-Komplexe während 2 Sekunden.

Aufgrund des Zungenbisses und des EEG Befundes wurde aus medizinischer Sicht eher ein erstmaliges epileptisches Ereignis als Ursache des Bewusstseinsverlustes mit Unfallfolge in Erwägung gezogen und eher nicht ein Sekundenschlaf. Diese Revision der Diagnose hatte zur Folge, dass er die gesetzlich festgelegte Fahrkarenz

von 6 Monaten bei einem „nicht provozierten“ einmaligen epileptischen Anfall einhalten musste, dass ihm jedoch die Busse von über Fr. 1'000.- erlassen wurde.

Unfallhäufigkeiten

Aufgrund der jährlichen Statistik über Strassenverkehrsunfälle muss in der Schweiz mit ca. 30'000 Verletzten und ca. 600 getöteten Personen pro Jahr gerechnet werden, welche gemäss Polizeiberichten auf total ca. 38'000 Mängel/Einflüsse beim Lenker zurückgeführt werden [1]. Als häufigster Unfalltyp hat sich im Jahr 2003 der Schleuder- oder Selbstunfall, gefolgt von den Auffahrunfällen und den Unfällen beim Abbiegen herausgestellt. Diese 3 Unfalltypen, bei welchen die „Unaufmerksamkeit“ nebst der überhöhten Geschwindigkeit einen wesentlichen Faktor darstellt, machen 70% aller Unfälle aus. Als mögliche Unfallursachen wurden in den Polizeirapporten nebst überhöhter Geschwindigkeit (27%) und Missachten der Vortrittsregeln (18%) immerhin in ca. 18% der „Zustand des Lenkers“ und in 20% „Unaufmerksamkeit“ oder „Ablenkung“ angeschuldigt. In der letzteren Gruppe ist zwar etwa die Hälfte bedingt durch Alkohol, Drogen oder Medikamente, welche oft bereits durch die polizeilichen Ermittlungen eruiert werden können. Innerhalb der anderen Hälfte müssen aber auch medizinische Ursachen mit Bewusstseinsstörung vermutet werden, die nur durch einen Arzt diagnostiziert werden können. Leider ist diese Feinaufschlüsselung hinsichtlich medizinischer Erkrankungen wie epileptischer Anfälle, kardialer Synkopen, metabolischer Entgleisungen oder Sekundenschlaf in dieser Schweizer Statistik nicht möglich. Unter den ca. 20% „Unaufmerksamkeit“ verbergen sich vermutlich etliche Fälle mit Sekundenschlaf. Der Anteil der Verkehrsunfälle, welche auf eine chronische Krankheit zurückgeführt werden können, ist nicht genau bekannt. Bis zu 20% der Fahrzeuglenker leiden aber an einer chronischen Krankheit, welche schwer genug wäre, um eine Einschränkung bei der Fahrtauglichkeit zu bewirken [2]. Bei diesen Fahrzeuglenkern lässt sich nur in ca. 15-20% die Ursache der Unfälle klären und ein grosser Teil wird unter „Unaufmerksamkeit“ subsumiert. Vor und nach Auftreten eines zerebrovaskulären Insults wurde eine Häufung von Verkehrsunfällen beobachtet, welche durch „Unaufmerksamkeits-Episoden“ bei transient ischämischen Attacken erklärt werden könnte. Bei den tödlichen Unfällen konnte in einer Studie aus dem Jahr 1975 unter 10'000 Unfällen die Hälfte auf Alkohol zurückgeführt werden und nur gerade 6 wurden durch eine kardiale Ursache und ein einziger durch einen epileptischen Anfall verursacht [3]. Eine Untersuchung über die Todesursachen im Amerikanischen National Center for Health Statistics aus den Jahren 1995 - 1997 ergab in 0,2% aller tödlichen Verkehrsunfälle als Ursache einen epileptischen Anfall und eher seltener eine kardio-

vaskuläre oder hypertensive Herzkrankheit oder einen Diabetes Mellitus [4]. Das relative Unfallrisiko im Vergleich zur Normalpopulation wird bei Patienten mit Epilepsie auf 1,95, bei kardiovaskulären Krankheiten auf 1,62, bei Diabetes auf 1,78 und bei Demenz auf 2,12 angesetzt [5]. In einer anderen Studie fand man für Epilepsie (1,33) und Diabetes (1,32) ähnliche relative Unfallraten [6]. Eine bedeutend höhere Unfallrate für Epilepsieerkrankte, nämlich 7-fach im Vergleich zu Gesunden, fand sich in einer dänischen Studie [7]. Hier wurden in der Kontrollgruppe aber diverse Krankheiten, welche ebenfalls ein erhöhtes Unfallrisiko aufweisen, ausgeschlossen. In einer Untersuchung aus England (Ref. in [8]) wurden bei plötzlichem Bewusstseinsverlust am Steuer in 37% eine Epilepsie, in 17% ein Diabetes mellitus, in 9% eine kardiale Synkope und in 8% ein zerebrovaskulärer Insult diagnostiziert. 23% blieben ungeklärt („Blackout“). Der Sekundenschlaf als Ursache von Verkehrsunfällen wurde in dieser Studie auch nicht analysiert, aus anderen Studien geht jedoch klar hervor, dass ein Sekundenschlaf wahrscheinlich mehr als 10% aller Verkehrsunfälle verursachen dürfte, was durchaus im Bereich der durch Alkohol verursachten Verkehrsunfälle liegt. Demgegenüber wird ein epileptischer Anfall als Ursache eines Verkehrsunfalls nur in weniger als 0,01 bis 0,03% aller Verkehrsunfälle vermutet [3,9]. Von den Unfällen, welche durch Patienten mit Epilepsie verursacht werden, stehen ausserdem nur ca. 20% in direktem Zusammenhang mit einem Anfall am Steuer [10]. In der Schweiz wurden zwischen den Jahren 1948 bis 1981 insgesamt 217 Personen an das rechtsmedizinische Institut der Universität Zürich zur Abklärung eines unklaren Bewusstseinsverlustes am Steuer zugewiesen. Es handelte sich dabei 61 mal um einen Selbstunfall, 32 Kollisionsunfälle und 10 mal um einen Sturz von einem Zweirad. In 43 Fällen wurden die Fahrzeuglenker aus dem Verkehr gezogen, bevor es zu einem Unfall kommen konnte. Etwa die Hälfte dieser Personen hatte eine unauffällige frühere Anamnese. Bei den übrigen bestanden in der Mehrzahl orthostatische Beschwerden (33%), an zweiter Stelle Beschwerden von Seiten des Herzkreislaufsystems und nur in 3 Fällen wurde eine fragliche Epilepsie vermutet (1,4%). Der Betroffene selbst gab in 37% eine Ohnmacht oder eine Absenz an, ein Einschlafen beziehungsweise Übermüdung in ca. 10%. Der Verdacht auf Alkoholmissbrauch fand sich in 28 Exploranden (13%) [11].

In einer gesamteuropäischen prospektiven Studie an knapp 1'000 Epilepsiepatienten konnte während 2 Jahren eine kumulative Wahrscheinlichkeit für Unfälle aller Art von 27% bei Epileptikern und 17% in der Kontrollgruppe berechnet werden [12]. Die meisten anfallsbedingten Unfälle ereigneten sich zu Hause, auf der Strasse lediglich ca. 5%. In dieser Studie fand sich auch ein erhöhtes Risiko für Unfälle bei Epileptikern, welche nicht direkt an Anfällen gekoppelt waren. Hier wurden als Ursache kognitive Einschränkungen durch die

Grundkrankheit oder durch Antiepileptika vermutet.

In einer Normalpopulation erleiden ca. 5-10% aller Personen im Verlaufe ihres Lebens einen epileptischen Anfall, die kumulative Inzidenz für eine Epilepsie beträgt ca. 2% [9]. Bis zu ca. 10% einer Normalbevölkerung leidet aber an einer exzessiven Tagesschläfrigkeit krankhaften Ausmasses, als Folge medizinisch bedingter Ursachen.

Abklärungen durch den Arzt

Nachdem gewisse Ursachen wie Alkohol, viele Medikamente und Drogen meistens relativ einfach nachzuweisen sind, konzentriert sich die schwierigere Differenzialdiagnose für die untersuchenden Ärzte auf die übrigen Ursachen eines „plötzlichen Bewusstseinsverlustes“ am Steuer. Hier kann weder ein einfacher Labortest und oft auch nicht der fehlbare Fahrzeuglenker selbst richtungsweisende Hinweise zur möglichen Ursache liefern. Als häufigste Unfallursachen werden der Sekundenschlaf (>10%) sowie eine Epilepsie (0,03%) vermutet. Als weitere Ursachen einer plötzlichen Bewusstlosigkeit mit Unfallfolge kommen zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse oder metabolisch bedingte Synkopen in Frage. Krankheitsbedingte Verkehrsunfälle ohne Einwirkung von Drogen oder Medikamenten und ohne plötzlichen Bewusstseinsverlust sind bekannt bei eingeschränkten neuropsychologischen Fähigkeiten, Sehstörungen inklusive Hemianopsien oder als Folge von Kraftlosigkeit beim Bremsmanöver, wie dies selten bei Kataplexien oder neuromuskulär bedingten Muskelschwächen vorkommen kann. In diesem Beitrag soll lediglich auf epileptische Anfälle und Sekundenschlaf näher eingegangen werden.

Die Differenzialdiagnose eines plötzlichen Bewusstseinsverlustes inklusive des Sekundenschlafes ist eine nicht so seltene Aufgabe des Neurologen. Wenn dieses Ereignis beim Lenken eines Motorfahrzeuges auftritt, ergeben sich einige Besonderheiten bei der Abklärung, und es müssen auch juristische Aspekte berücksichtigt werden. Ein Schädelhirntrauma im Rahmen des Unfalls kann zu einer retrograden Amnesie führen, was ebenfalls erklären könnte, dass keine Prodromi erinnert werden. Wenn somit die Befragung des verunfallten Fahrzeuglenkers zum Unfallhergang dessen Ursache nicht klärt, bleiben dem Arzt folgende Aspekte zur Differenzierung der Unfallursachen:

Präzise Angaben zum Unfallhergang von der Verkehrspolizei oder allfälliger Zeugen und zeitliche und äussere Umstände (nachts, Witterung, Strassenverhältnisse etc.).

Die frühere Anamnese bezüglich Krankheiten wie Epilepsie, Schlaf-Apnoe-Syndrom und andere Ursachen von Tagesschläfrigkeit, kardiovaskuläre oder metabolische Erkrankungen.

Zusatzuntersuchungen (Elektroenzephalographie,

Vigilanztests, kardiovaskuläre und metabolische Untersuchungen).

Die Anamnese und Fremdanamnese zum Unfallhergang

Bei der klinischen Untersuchung und Befragung von Patienten, welche einen ungeklärten Bewusstseinsverlust am Steuer erlitten haben, wundert man sich häufig darüber, weshalb diese sich oft nicht an vorausgehende Symptome erinnern können. Beim Sekundenschlaf ist es schwierig sich vorzustellen, dass vorausgehend keine Zeichen der Schläfrigkeit bemerkt worden wären, und in der Tat wird dies von vielen Forschern auch bezweifelt. Die Aussage verunfallter Fahrzeuglenker, dass sie sich nicht an eine vorausgegangene Schläfrigkeit erinnern könnten, gilt aber geradezu als typisch. Es ist unklar ob die Betroffenen eine vorausgegangene Schläfrigkeit aus Angst vor juristischen Konsequenzen verheimlichen oder ob sie sich tatsächlich wegen der bekanntlich sehr schlechten Erinnerungsfähigkeit an Zustände wie Schläfrigkeit, Hunger, Durst etc. nicht erinnern. Die Diskrepanz kann nur dadurch erklärt werden, dass die vorausgehende Schläfrigkeit zwar subjektiv bemerkt, aber nicht korrekt interpretiert wird und insbesondere, dass sich der Fahrzeuglenker der Gefahr dieser Schläfrigkeit gar nicht bewusst ist. Auch der Patient nach einem ersten epileptischen Anfall erinnert sich nicht immer an eine typische Aura. Sei es, weil er diese Symptome beim ersten Anfall noch gar nicht kennt, oder sei es wegen einer retrograden Amnesie, bedingt durch den Anfall oder durch ein allfälliges Schädelhirntrauma. Bereits von früher bekannte Prodromi wie stereotype Geruchsempfindungen, epigastrisch aufsteigende Sensationen oder „déjà vu“-Erlebnisse sprechen natürlich für eine epileptische Ursache. Unspezifische Sensationen wie Schwindel, Blässe, Sehstörungen sind aber kaum diagnostisch verwertbar. Ein lateraler Zungenbiss ist diagnostisch eher verwertbar als Einnässen, was auch bei Synkopen vorkommt.

Der Arzt soll sich bei der Untersuchung stets auch über den Charakter des betroffenen Lenkers ein Bild verschaffen. Der vernünftige Umgang mit Gefahren sowie das defensive Fahrverhalten sind wichtige Faktoren beim Abschätzen des Risikos erneuter Unfälle.

Die Anamnese zum Unfallhergang vom Betroffenen allein ist oft relativ unergiebig, so dass sich der Arzt aus anderen Quellen die nötigen Informationen beschaffen muss. In diesem Fall soll immer auch eine Fremdanamnese bei den Angehörigen erhoben werden und der Arzt soll auch das Unfallprotokoll möglichst genau studieren.

Der Sekundenschlaf tritt besonders häufig auf bei Fahrten in den Nachtstunden, bei idealen Witterungs- und Strassenverhältnissen auf relativ geraden Strassenabschnitten und ohne jegliche Zeichen von Bremsspu-

ren und ohne Alkoholnachweis. Typisch ist das sehr langsame Abdriften von der Spur, welches entweder zu einem Zusammenstoss mit einem stehenden Hindernis oder aber beim Erwachen im letzten Augenblick zu einem Schleuderunfall führt [13]. Die Unfallfolge ist oft überdurchschnittlich schwer, weil der Aufprall ungebremst erfolgt. Hinterher fahrende Automobilisten können unter Umständen ein auffälliges schwankendes Abweichen von der Spurmitte bereits lange vor dem Unfallzeitpunkt beobachtet haben. Ein leider allzu häufiges typisches Beispiel sind die vielen Selbstunfälle in den frühen Morgenstunden an Wochenenden, welche von meist jugendlichen Fahrzeuglenkern verursacht werden. Diese jungen Leute gehen an Wochenenden regelmässig ein erhebliches Schlafmanko ein. Dies führt, besonders in Kombination mit geringen Mengen von Alkohol, zu einer äusserst gefährlichen Tagesschläfrigkeit. In diesen Fällen ist natürlich die ärztliche Untersuchung Tage oder Wochen nach dem Ereignis nicht ergiebig. Es bleiben diagnostisch einzig die Anamnese und die Fremdanamnese.

Ein bekanntes Phänomen bei Schläfrigkeits-bedingten Verkehrsunfällen ist auch die sogenannte „Fatal Attraction“. Aus ungeklärten Gründen kollidieren schläfrige Fahrzeuglenker nicht selten mit dem einzigen Baum am Strassenrand weit und breit oder mit einer Warnlampe bei Strassenarbeiten. Offensichtlich werden Lenker im schläfrigen Zustand eher von dominierenden visuellen Eindrücken angezogen, anstatt diesen auszuweichen.

Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls kann der Unfall sehr unterschiedlich verlaufen, je nachdem ob zu Beginn des Anfalls noch eine gewisse Handlungsfähigkeit erhalten bleibt oder die Bewusstseinsstörung akut einsetzt. Die Tatsache, dass diese Unfälle oft weniger schwer verlaufen als bei anderen Ursachen [14] spricht dafür, dass eine gewisse Reaktionsfähigkeit noch erlaubt abzubremsen. Bei partiell komplexen Anfällen kann dies aber durchaus fehlen. In der Erhebung durch Gastaut [15] wurden 81% der Unfälle durch partiell komplexe Anfälle verursacht und in 22% entstanden Personenschäden. Eine retrospektive anonyme Erhebung mittels Fragebogen [16] ergab bei Epileptikern zwar nicht häufigere Verkehrsunfälle als bei Gesunden, aber gehäuft schwere Unfallfolgen. Ähnlich wie der Sekundenschlaf ereignen sich auch die epileptischen Anfälle eher in entspannten Situationen auf einsamen Überlandstrassen als bei grosser Aufmerksamkeit in der „Rush Hour“, was vermutlich bedingt ist durch den provozierenden Effekt der erhöhten Schläfrigkeit auf solchen Strecken. [17]. Bei beiden Ursachen steht deswegen der Selbstunfall an erster Stelle [13, 15]. Schlafentzug oder Genuss kleiner Mengen von Alkohol kann sowohl den Sekundenschlaf, wie auch einen epileptischen Anfall provozieren.

Risikofaktoren aus der früheren Anamnese

Als Risikofaktoren für einen Verkehrsunfall wegen Sekundenschlafes gelten Nachtfahrten, Jugendliche, vor allem männliche Fahrzeuglenker, Schlafentzug, Schichtarbeit (Übersicht in [18]). Eine krankhafte Tagesschläfrigkeit entsteht insbesondere bei Einnahme von Schlafmedikamenten und anderen sedierenden Substanzen, beim Schlaf-Apnoe-Syndrom, bei der Narkolepsie und anderen essentiellen Hypersomnien aber selten bei Insomnie oder „Restless Legs“-Syndrom. Lastwagenchauffeure tragen ein besonders grosses Risiko, in einen Unfall wegen Sekundenschlafes verwickelt zu werden. Sie müssen oft sehr lange am Steuer sitzen und in der Nacht fahren, in einer Phase in welcher der zirkadiane Rhythmus den Tiefpunkt erreicht. Die unregelmässigen Arbeitszeiten behindern einen erholsamen Schlaf und die Erholung während des Schlafes im Kabinenbett ist suboptimal. Der Druck von Seiten des Arbeitgebers führt gelegentlich zu unverantwortlich langer Fahrdauer. Die sitzende Arbeit der Berufschauffeure prädisponiert ausserdem zu Übergewicht und dieses wieder zu einem Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Epilepsie lässt sich das Risiko für ein Rezidiv am einfachsten aufgrund des Anfallstyps und des anfallsfreien Intervalls abschätzen. Primär oder sekundär generalisierte Anfälle sowie partiell komplexe Anfälle führen viel häufiger zu Unfällen als einfach fokale Anfälle oder Absencen [15, 19]. Bei den einfach fokalen Anfällen ist oft noch eine gewisse Handlungsfähigkeit erhalten, welche ausreicht, um am Strassenrand anzuhalten. Absencen sind seltener in der Altersgruppe der Fahrzeuglenker und werden ausserdem durch die erhöhte Aufmerksamkeit am Steuer eher unterdrückt. Bei einer prospektiven Studie über 45 Jahre war bei den Epilepsieformen mit Beginn in der Kindheit die Häufigkeit von Verkehrsunfällen gegenüber der Kontrollgruppe nicht erhöht [19]. Die Studie hat aber auch aufgezeigt, dass diese Patienten seltener den Führerschein erwerben, selbst dann, wenn sie die Kriterien dazu erfüllen würden. Myoklonien können insbesondere in Galerien auftreten, ausgelöst durch den Photostimulationseffekt bei diesen lichtempfindlichen Epilepsieformen.

Weitere Faktoren, welche dieses Risiko beeinflussen, lassen sich einfach aus den Richtlinien der SLgE [20] ableiten: Provozierte Anfälle, wenn sich der auslösende Faktor vermeiden lässt, oder wenn die auslösende Ursache behoben wurde, sowie schlafgebundene Anfälle haben naturgemäss ein kleines Rezidivrisiko am Steuer. Anfälle mit einer langdauernden vorausgehenden stereotypen Aura von mehr als 30 Sekunden, bei welcher die Reaktionsfähigkeit voll erhalten bleibt, stellen ebenfalls ein kleineres Risiko dar.

Ein vergrössertes Risiko muss andererseits vermutet werden bei zusätzlicher Alkoholkrankheit, psychiatrischen Krankheiten, bei Medikamenten- oder Drogen-

abusus, bei fehlender Compliance, bei Fehlen einer verantwortungsbewussten Grundeinstellung wegen der charakterlichen Eigenschaften des Fahrzeuglenkers. Ein durchgemachtes Schädelhirntrauma, ein Status nach einem zerebrovaskulären Insult oder einer Meningitis, eine positive Familienanamnese für Epilepsie, ein progredienter Verlauf einer Hirnerkrankung oder auch nur ein abnormes Hirn-MRI sind alles negative Risikofaktoren. Weitere Risikofaktoren, welche mittels verschiedenen Studien ermittelt wurden, sind junges Alter, unverheirateter Zivilstand und männliches Geschlecht [17]. Bei pathologischen EEG-Befunden ist man dann grösszügiger, wenn nur kurzzeitige Ausbrüche fokal auftreten, als bei generalisierten Ausbrüchen und bei länger dauernden elektroenzephalographischen Krisen. In Zweifelsfällen ist auch die Ableitung eines Video-EEG zusammen mit neuropsychologischen Testverfahren nötig, um allfällige Einschränkungen der Urteilsfähigkeit und Reaktionszeit besser beurteilen zu können.

Zusatzuntersuchungen

Bei unklaren Bewusstseinsverlusten sind zur Klärung der Ursache neben Laboruntersuchungen oft auch diverse neurophysiologische Zusatzuntersuchungen wie die Elektroenzephalographie, Schlaf-Wach-Analysen und eine Synkopenabklärung mittels Langzeit-EKG und Kipptischuntersuchung nötig.

Man soll sich dabei bewusst sein, dass die Sensitivität dieser Untersuchungen nicht sehr hoch ist, und dass auch falsch positive Resultate durchaus möglich sind.

Therapie und Karenzzeit

Bei Bewusstseinsverlusten der verschiedensten Ätiologien wird nebst der gezielten Therapie auch eine Karenzzeit unterschiedlicher Länge vom Lenken eines Motorfahrzeuges empfohlen, um anhand der anfallsfreien Periode das Risiko von Rezidivanfällen abschätzen zu können. Weil ein solches zeitlich begrenztes Fahrverbot für viele Betroffene eine erhebliche Einschränkung ihrer persönlichen Freiheit bedeutet oder sogar eine Arbeitsunfähigkeit zur Folge haben kann, besteht natürlich die grosse Gefahr, dass der Betroffene seine Bewusstseinsverluste gar nicht meldet. Diese Gefahr ist vermutlich umso grösser je länger die Dauer der Fahrkarenz festgelegt wird. Um die Zeit der Fahrkarenz möglichst kurz zu halten, ist es besonders vordringlich, die Abklärungen und die Therapie ohne Zeitverzug durchzuführen.

Karenzfristen bei Epilepsie

Die Karenzfristen für das Lenken von Motorfahrzeugen bei epileptischen Anfällen sind in der Schweiz durch die Richtlinien der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie aus dem Jahr 1995 (überarbeitet 2005, siehe Seiten 143-145) geregelt, welche auch die besonderen Bestimmungen bei höheren Führerausweiskategorien enthalten [20]. Der Vergleich derartiger Regelungen zwischen verschiedenen Ländern ergibt grössere Unterschiede. In den USA variiert zum Beispiel die Karenzzeit je nach Region zwischen 3 und 12 Monaten [21]. Die Dauer der Karenzzeit ist das Resultat eines schwierigen Optimierungsprozesses zwischen erhöhter Sicherheit bei längerem anfallsfreiem Intervall bei den Patienten mit guter Compliance einerseits und einer Zunahme des Risikos bei längerer Karenzfrist wegen fehlender Compliance andererseits [22]. Patienten, welche sich aus persönlichen oder beruflichen Gründen eine längere Fahrkarenz nicht leisten können oder nicht leisten wollen, werden ihre Anfälle gar nicht berichten, werden deswegen nicht oder nicht optimal behandelt, was verständlicherweise zu einem noch viel höheren Risiko weiterer Anfälle führt. Es ist bekannt, dass nicht behandelte Epilepsiepatienten einen sehr grossen Teil der anfallsbedingten Verkehrsunfälle verursachen, währenddem bei vielen gut behandelten Epileptikern das Unfallrisiko nicht von demjenigen bei Gesunden abweicht [19, 23]. Im Verlaufe der letzten 100 Jahre seit Beginn des motorisierten Verkehrs wurden die Kriterien der Zulassung von Epileptikern in vielen Staaten fortlaufend gelockert, was teilweise zu einer Reduktion der Unfallhäufigkeit [24] oder zu keiner Änderung [25], aber jedenfalls nicht zu einer Zunahme geführt hat. Die Schmerzgrenze in Bezug auf die Länge der Fahrkarenz ist abhängig von der sozialen und beruflichen Notwendigkeit, ein Motorfahrzeug zu lenken, was wieder abhängig ist von den alternativen Möglichkeiten, welche der öffentliche Verkehr für die betroffene Person bietet. Somit liegt diese Schmerzgrenze in städtischen Gebieten mit guter Vernetzung durch den öffentlichen Verkehr vermutlich höher als in abgelegenen Gebieten, wo sehr viele Personen auf ein Motorfahrzeug angewiesen sind. Der entscheidende Neurologe sollte auch solche Überlegungen in seinen Entscheid einfließen lassen. In einer anonymen Studie über 111 Patienten berichteten 60 Epilepsiepatienten über einen Anfall in den letzten 12 Monaten, von diesen erwähnten aber nur 2/3 diesen Anfall auch bei der Befragung beim Hausarzt. Berücksichtigt man nur diejenigen mit einem Führerausweis, gaben nur 6 von 24 ihre Anfälle im vergangenen Jahr beim Hausarzt auch an [26]. In einer US-amerikanischen Multizenterstudie über 367 Epileptiker fand man 31%, welche trotz ärztlichem Verbot weiterhin mindestens einmal pro Woche ein Motorfahrzeug lenkten, und 27%, welche angaben, im Verlaufe des Lebens mindestens einen Unfall im Rahmen eines epileptischen Anfalles verursacht zu haben [27].

Trotz dieser Überlegungen steht natürlich die Risikoberechnung aufgrund von Art und Zeitpunkt der Anfälle und der Möglichkeit, einen heran nahenden Anfall zu erkennen und durch adäquates Verhalten zu verhindern, im Vordergrund. In einer retrospektiven Studie wurden Epilepsiepatienten mit und ohne anfallsbedingte Verkehrsunfälle verglichen [23]. Nebst den oben bereits erwähnten Risikofaktoren zeigte diese Studie insbesondere auch einen Einfluss von nicht anfallsbedingten Unfällen. Der grösste Teil der Unfallverursacher hat illegal, entgegen dem Rat der behandelnden Ärzte, ein Fahrzeug gelenkt. In einer ähnlichen Studie zur Risikoevaluation [17] stellten sich ein jüngeres Alter, männliches Geschlecht, unverheirateter Zivilstand, eine Anamnese von mehreren Anfällen und die fehlende Compliance bei der Medikamenteneinnahme nebst psychiatrischer Ko-Morbidität und Alkoholabusus als Risikofaktoren heraus. Eine Übersicht über die diversen Richtlinien weltweit und Empfehlungen für Minimal-kriterien finden sich in einem Report der Internationalen Liga gegen Epilepsie aus dem Jahre 1994 [14].

Karenzfristen bei exzessiver Tagesschläfrigkeit

Im Falle einer exzessiven Tagesschläfrigkeit werden in vielen Ländern ebenfalls fixe Karenzzeiten je nach der ätiologischen Diagnose gefordert, währenddem in der Schweiz keine fixen Angaben zu Karenzzeiten existieren, sondern der Arzt entscheiden muss, ob die Tagesschläfrigkeit ausreichend therapiert ist. Es versteht sich aber von selbst, dass bis zur aetiologischen Klärung oder der Etablierung einer wirksamen Therapie die Fahrtauglichkeit im Einzelfall kritisch beurteilt werden muss. Das unterschiedliche Vorgehen zwischen epileptischen Anfällen und Sekundenschlaf ist darin begründet, dass ein epileptischer Anfall in der Regel ohne Vorwarnung auftritt, währenddem der Sekundenschlaf aufgrund der vorausgehenden Schläfrigkeitszeichen in aller Regel angekündigt wird [18, 28]. In dieser letzteren Situation geht es deswegen in erster Linie um die Instruktion des Betroffenen über das korrekte Verhalten beim Auftreten der Schläfrigkeitszeichen.

Die Verkehrskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie ist momentan dabei, Empfehlungen zuhanden der Ärzte auszuarbeiten, wie Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit beraten werden sollen [29].

Konzept des akzeptablen Risikos

Die Epilepsie und auch andere Krankheiten, welche zu einer Einschränkung des Bewusstseins führen können, werden traditionsgemäss als gefährlich im Hinblick auf das Lenken von Motorfahrzeugen angesehen. In früheren Zeiten wurden solche Patienten vollständig vom Fahren ausgeschlossen [24]. In den letzten Jahren

wurden in vielen Ländern diese Richtlinien deutlich gelockert, und die Fahrtauglichkeit wird heute unter bestimmten Bedingungen auch für solche kranke Personen erteilt. Die Gründe für diese Lockerung liegen einerseits in dem oben beschriebenen Risiko bei zu strengen Richtlinien, dass sich die Patienten der ärztlichen Betreuung entziehen, andererseits ist diese neue Haltung aber auch wegen einer Berücksichtigung der Verhältnismässigkeit des Risikos gegenüber anderen gut bekannten Risiken begründet. Aufgrund einer ganzen Reihe von Studien wird das Risiko für einen Epileptiker, einen Verkehrsunfall zu erleiden, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollperson auf Werte zwischen 0,5 und 2,5 geschätzt [8]. Die Durchschnittswerte liegen um 1,3, was bedeutet, dass ein solcher Patient ca. 30% mehr Unfälle erleidet als ein durchschnittlicher gesunder Fahrzeuglenker, was gemäss einer Studie vergleichbar ist mit dem Risiko von Diabetes-Patienten [6]. Der grosse Bereich zwischen 0,5 und 2,5 zeigt aber auch an, dass offenbar gewisse Epilepsiepatienten sogar weniger Unfälle verursachen als Gesunde. Obwohl der Mittelwert von 1,3 auf den ersten Blick hoch erscheint, darf man dies nur im Vergleich mit anderen Situationen oder anderen Gruppen von Verkehrsteilnehmern beurteilen, wo ebenfalls das Unfallsrisiko erhöht ist, ohne dass man sich dessen bewusst ist und ohne, dass jemand auf die Idee gekommen wäre, hier ähnliche einschränkende Richtlinien zu erlassen. Aus verschiedenen Studien an Gesunden geht beispielsweise klar hervor, dass Männer im Durchschnitt 15% mehr Verkehrsunfälle verursachen als Frauen. Epilepsiekranken Frauen verursachen vergleichsweise weniger Verkehrsunfälle als gesunde Männer. Es ist ebenso bekannt, dass die Unfallhäufigkeit in den Monaten Juli - September um bis zu 20% höher liegt als diejenige im Februar - März. Der Wochentag zeigt ein Maximum an Unfällen am Freitag, wo die Unfallhäufigkeit zwischen 20 und 30% höher liegt als an den anderen Wochentagen mit noch grösserem Unterschied zum Sonntag. Bezüglich regionalen Unterschieden existiert eine Studie aus Holland, wo regionale Differenzen in Bezug auf die fatalen Unfälle zwischen -37 bis +60% des nationalen Durchschnittswertes errechnet wurden. In vielen europäischen und amerikanischen Städten mit ausgezeichneten öffentlichen Verkehrsmitteln hat ein Fahrverbot unter Umständen nur geringfügige soziale, kulturelle oder psychologische Konsequenzen auf den Betroffenen. Besonders in ländlichen Gegenden sind jedoch viele auf das Lenken eines Motorfahrzeugs angewiesen [22].

Je nach Alterskategorie bestehen grosse Unterschiede für das Unfallrisiko. Jüngere, unter 25-jährige Fahrzeuglenker weisen ein vierfaches Risiko auf gegenüber Motorfahrzeuglenkern zwischen 25 und 64 Jahren, und bei Personen über 65 Jahren ist das Risiko etwas mehr als verdoppelt [8]. Trotz dieser teilweise sehr grossen Unterschiede zum durchschnittlichen Risiko würde es niemandem einfallen, jüngeren Fahrzeuglenkern unter 25 Jahren oder der Landbevölkerung beziehungsweise

den Fahrzeuglenkern in bestimmten Regionen pauschal das Führen von Motorfahrzeugen zu verbieten. Letztendlich sollte man auch noch bedenken, dass ca. 15% aller Unfälle bei Epilepsie durch einen erstmaligen epileptischen Anfall verursacht wurden, welcher durch die oben diskutierten Karenzzeiten in keiner Weise beeinflusst werden kann.

In Arizona wurden die epilepsiebedingten Unfälle aus den Jahren 1991 – 1993 verglichen mit den Jahren 1994 – 1996, nachdem dazwischen das geforderte anfallsfreie Intervall von 12 auf 3 Monate reduziert worden war [25]. Die absolute Zahl der anfallsbedingten Unfälle stieg von 125 auf 136 über die Untersuchungsperiode von je drei Jahren. Wenn jedoch die gefahrenen Kilometer berücksichtigt wurden, ergab sich keine statistisch signifikante Änderung und die Anzahl der tödlichen, anfallsbedingten Verkehrsunfälle war in der 2. Vergleichsperiode sogar gesunken. Diese Untersuchung unterstreicht die relativ guten Erfahrungen trotz Reduktion des anfallsfreien Intervalls.

Juristische und versicherungstechnische Konsequenzen

Nach heutiger Gesetzgebung wird der Sekundenschlaf in der Schweiz bestraft wie ein Unfall unter Alkoholeinfluss, weil davon ausgegangen wird, dass das Einnicken nicht auftreten kann ohne Vorausgehen von Schläfrigkeitssymptomen. Im Gegensatz zu einem unvorhersehbaren Bewusstseinsverlust hat ein Sekundenschlaf eine Busse zur Folge. Aufgrund dieser Rechtslage muss sich der Betroffene sogar vergegenwärtigen, dass ein allfälliger Schaden nicht als Unfallfolge angesehen wird und somit von der Versicherung unter Umständen nicht gedeckt ist. Im englischen Sprachraum wird deswegen unterschieden zwischen dem unerwartet auftretenden Unfall = „accident“ und einem voraussehbaren „Bruch“ = „crash“. Ein Bewusstseinsverlust, verursacht durch einen plötzlichen zerebralen Funktionsausfall im Rahmen eines epileptischen Anfalls oder einer anderen akuten Erkrankung, kann jedoch von dem Betroffenen nicht vorausgesehen werden und wird somit als Unfall anerkannt.

Die Rolle des Arztes

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat mindestens insofern einen Konsens zwischen den differierenden Richtlinien der verschiedenen Länder erarbeitet, als die wichtigste Aufgabe des Arztes darin besteht, eine optimale Behandlung zu etablieren, was auch bedingt, dass dieser in erster Linie einen guten Kontakt mit dem Patienten aufrechterhalten muss. Die zweite Aufgabe des Arztes ist eine möglichst präzise Aufklärung des Patienten über die Risiken und auch über die rechtliche Situation, welche entsteht, wenn er ent-

gegen den Anweisungen des Arztes ein Motorfahrzeug lenken würde. Dazu gehört auch der Hinweis, dass es die Pflicht des Patienten ist, bei einem erneuten Anfall diesen sofort seinem Arzt zu melden (Meldepflicht) und auf das Führen von Motorfahrzeugen zu verzichten. Damit wird auch unterstrichen, dass die letztendliche Verantwortung, sich ans Steuer zu setzen, in jedem Fall bei dem Fahrer selbst liegt! In gewissen Staaten wird in dieser Situation vom Patient eine Meldung an die Behörde verlangt. Das Aufklärungsgespräch jedes einzelnen Lenkers soll der Arzt auf jeden Fall in den Akten des Patienten schriftlich festhalten und in kritischen Fällen besser auch vom Patienten visieren lassen. Schläfrige Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Zeichen der Schläfrigkeit von jedem Fahrzeuglenker bemerkt werden können, und dass kein Fahrzeug gelenkt werden darf, wenn solche Zeichen vorliegen. Es liegt aber in der Verantwortung, auch diskrete Zeichen von Schläfrigkeit ernst zu nehmen und verantwortungsvoll zu handeln [29]. Wenn es trotzdem zu einem Unfall kommt, wird dies – juristisch gesehen – analog einem Unfall unter Alkoholeinfluss abgehandelt und nicht wie bei einer unvorhersehbaren Synkope.

Der Eignungsbegriff beinhaltet aber nicht nur körperliche Defizite, sondern auch die geistig-seelischen Fähigkeiten und die charakterliche Zuverlässigkeit. Individuelle Eigenschaften wie die Vernunft des Patienten, bei Unwohlsein oder bei Schläfrigkeit auf das Lenken zu verzichten, eine ausreichende intellektuelle Leistungsfähigkeit, die ein vorausschauendes Fahren und die Früherkennung von Gefahren ermöglicht, sowie eine verantwortungsbewusste Grundeinstellung müssen auch berücksichtigt werden. Wenn Zweifel besteht, ob der Patient seine Schläfrigkeit rechtzeitig bemerkt oder vernünftig handelt, soll dieser in ein Zentrum für Schlafmedizin gewiesen werden, wo das Ausmass der Tagesschläfrigkeit unter optimaler Therapie objektiv monitorisiert werden kann. Dazu eignen sich eine Batterie von Vigilanztests wie zum Beispiel der Wachhaltetest (MWT), diverse Reaktionszeittests, oder Fahr simulatoren. Berufsfahrer oder Patienten, die bereits einen Verkehrsunfall wegen einer Bewusstseinsstörung beziehungsweise wegen Sekundenschlafes verursacht haben, sollen in jedem Fall in ein Zentrum weitergewiesen werden. Bei Epilepsiepatienten muss bei unsicherer Fremdanamnese und fraglicher Compliance unter Umständen die sehr aufwändige Langzeitüberwachung diskutiert werden. Eine Meldung an die Behörden oder die Zuweisung an ein Rechtsmedizinisches Institut ohne die Einwilligung des Patienten selbst soll nur in äusserstem Notfall erfolgen, nämlich dann, wenn der Patient völlig uneinsichtig ist und das Risiko besteht, dass dieser andere Verkehrsteilnehmer erheblich gefährdet [30, 31]. Der Schutz der Allgemeinheit gilt in diesem Fall als das höhere Gut im Vergleich zum Arztgeheimnis dem einzelnen Patienten gegenüber. In vielen anderen Staaten hat der Arzt allerdings nicht nur das Recht, sondern sogar die Pflicht, solche Patienten den

Behörden zu melden [32], was aber das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient erheblich belasten kann.

Mit dem skizzierten Vorgehen soll die Forderung unterstrichen werden, dass sich der behandelnde Arzt nicht in erster Linie als Polizist verhalten muss, sondern dass er gewillt ist, mit dem Patienten zusammen das Ziel der Fahrtauglichkeit mit medizinisch-ärztlichen Mitteln zu erreichen. Die unangenehme Aufgabe, einen negativen Entscheid bezüglich Fahrtauglichkeit stellen zu müssen, darf an eine nächste Stufe, zum Beispiel an ein Epilepsiezentrum beziehungsweise an schlafmedizinische Zentren oder sogar an die 3. Stufe, das wären die rechtsmedizinischen Institute, weiterdelegiert werden.

Referenzen

1. Pressemitteilung des Bundesamtes für Statistik. Weniger Tote, Stabilisierung der Anzahl Verletzter. 11. 2002: www.statistik.admin.ch
2. Waller JA. Medical impairment and highway crashes. *JAMA* 1969; 208: 2293-2296
3. van der Lugt PJ. Traffic accidents caused by epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16: 747-751
4. Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, Li G. Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1002-1007
5. Waller JA. Chronic medical conditions and traffic safety: review of the California experience. *N Engl J Med* 1965; 273: 1413-1420
6. Hansotia P, Broste SK. The effect of epilepsy or diabetes mellitus on the risk of automobile accidents. *N Engl J Med* 1991; 324: 22-26
7. Lings S. Increased driving accident frequency in Danish patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 435-439
8. Sonnen AEH. General principles of assessment and the concept of acceptable risk. *Epilepsy and Driving, a European View. Heemstede: International Bureau for Epilepsy (IBE), 1997: 11-30*
9. Assessing fitness to drive. 2003 Austroads publication AP-G65/03 3rd ed. 2003: www.austroads.com.au/aft/index.html
10. Janz D. On the risk of accidents due to epileptic attacks in street traffic. *Nervenarzt* 1967; 38: 67-68
11. Muggler-Bickel J, Maag F. Der unklare Bewusstseinsverlust am Steuer. *Therapeutische Umschau* 1985; 42: 624-630
12. van den Broek M, Beghi E. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances, and complications: a European cohort study. *Epilepsia* 2004; 45: 667-672
13. Horne JA, Reyner LA. Driver sleepiness. *J Sleep Res* 1995; 4: 23-29
14. Fisher RS, Parsonage M, Beaussart M et al. Epilepsy and driving: an international perspective. *Joint Commission on Drivers' Licensing of the International Bureau for Epilepsy and the International League Against Epilepsy. Epilepsia* 1994; 35: 675-684
15. Gastaut H, Zifkin BG. The risk of automobile accidents with seizures occurring while driving: relation to seizure type. *Neurology* 1987; 37: 1613-1616
16. Taylor J, Chadwick D, Johnson T. Risk of accidents in drivers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 621-627
17. Hansotia P, Broste SK. Epilepsy and traffic safety. *Epilepsia* 1993; 34: 852-858
18. Mathis J, Seeger R, Ewert U. Excessive daytime sleepiness, crashes and driving capability. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 2003; 154: 329-338
19. Sillanpaa M, Shinnar S. Obtaining a driver's license and seizure relapse in patients with childhood-onset epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 680-686
20. Medici V, Bonetti C, Despland PA et al. Epilepsie und Fahrtauglichkeit. *Schweizerische Ärztezeitung* 1995; 76: 1882-1886 (revidiert 2005)
21. Krauss GL, Ampaw L, Krumholz A. Individual state driving restrictions for people with epilepsy in the US. *Neurology* 2001; 57: 1780-1785
22. Krumholz A. To drive or not to drive: the 3-month seizure-free interval for people with epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 817-818
23. Krauss GL, Krumholz A, Carter RC et al. Risk factors for seizure-related motor vehicle crashes in patients with epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1324-1329
24. Krumholz A. Driving and epilepsy: a historical perspective and review of current regulations. *Epilepsia* 1994; 35: 668-674
25. Draskowski JF, Fisher RS, Sirven JI et al. Seizure-related motor vehicle crashes in Arizona before and after reducing the driving restriction from 12 to 3 months. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 819-825
26. Dalrymple J, Appleby J. Cross sectional study of reporting of epileptic seizures to general practitioners. *BMJ* 2000; 320: 94-97
27. Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR et al. Driving in adults with refractory localization-related epilepsy. *Multi-Center Study of Epilepsy Surgery. Neurology* 2000; 54: 625-630
28. Reyner LA, Horne JA. Falling asleep whilst driving: are drivers aware of prior sleepiness? *Int J Legal Med* 1998; 111: 120-123
29. Mathis J, Seeger R, Kehr P, Wirtz G. Empfehlungen zur Fahreignung bei Schläfrigkeit (Verkehrskommission der SGSSC). 2005
30. Black AB, Berkovic SF. New driving guidelines: ethical and legal uncertainties. *Med J Aust* 2003; 179: 327-328
31. McEvoy RD. Asleep at the wheel: who's at risk? *Med J Aust* 2003; 178: 365-366
32. Gray C, Sullivan P. MDs still the key to eliminating unfit drivers, jury decides. *CMAJ* 2002; 166: 1196

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Johannes Mathis

Leitender Arzt, Abt. Klin. Neurophysiologie

Neurologische Universitätsklinik

Inselspital

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 3054

Fax 0041 31 632 9679

mathis@insel.ch

Zusammenfassung

Schlaf ist ein aktiver Vorgang bestehend aus zwei grundsätzlich verschiedenen Zuständen, dem REM- und Non-REM-Schlaf (NREM-S), welche während des Nachtschlafes in zyklischer Abfolge alternieren. Beide werden vom Wachzustand anhand charakteristischer Veränderungen in EEG, EMG und anderen physiologischen Parametern unterschieden. K-Komplexe, Schlafspindeln, hochgespannte Deltawellen sowie auch reduzierter Muskeltonus sind typische Merkmale des NREM-S. Der REM-Schlaf (REM-S) ist hauptsächlich durch das desynchronisierte EEG, die maximale Muskelatonie und lebhaftere Träume gekennzeichnet. Der erste REM-Zyklus tritt typischerweise 90 Minuten nach Schlafbeginn auf, wahrscheinlich initiiert durch cholinerge REM-on-Neurone im meso-pontinen Tegmentum mit Projektionen aufsteigend zur pontinen Formatio reticularis und absteigend zu den spinalen Motoneuronen. NREM-S wird durch eine Disinhibition der thalamo-kortikalen Oszillationen bewirkt, was auch das Auftreten der Schlafspindeln erklärt. Die wichtige Bedeutung von Hypokretin im lateralen Hypothalamus bei der Erhaltung der Wachheit und der Unterdrückung von Schlaf wurde erst kürzlich erkannt. Die Schlaf-Homöostase wird durch zwei Faktoren reguliert: Ein zunehmender Schlafdruck mit anhaltender Dauer der Wachheit (homöostatischer Faktor) wird überlagert von einem zirkadianen Faktor, der von Schlaf oder Wachheit unabhängig ist.

Schlüsselwörter: Schlaf, REM, NREM, ARAS, Tiefschlaf, Slow Wave Sleep, Hypokretin

Neurobiology of Sleep

Normal sleep is an active process consisting of mainly two different states – REM and NREM sleep – which are differentiated from wakefulness by characteristic changes in EEG, EMG, and other physiological parameters. K-complexes, sleep spindles, slow high amplitude EEG waves as well as reduced muscle tone are part of NREM sleep. REM sleep is characterized by a desynchronised EEG, maximal muscles atonia, and vivid dreams. Throughout the night, there is a cyclic appearance of NREM and REM sleep. The first REM episode appears approximately 90 minutes after sleep onset, probably generated by cholinergic REM-on neurons in the meso-pontine tegmentum via their projections upstream to the pontine reticular formation and downstream to the spinal motoneurons. NREM sleep is generated by a disinhibition of the thalamo-cortical loops inducing sleep spindles as well as by hypothala-

Barbara Schäuble, Johannes Mathis, Christian W. Hess

mic projections in the basal forebrain. Recently, the importance of the hypocretin system in the lateral hypothalamus in the maintenance of wakefulness and suppression of sleep was described.

Sleep homeostasis is regulated by two factors – an increasing need for sleep with longer lasting wakefulness (homeostatic factors) is combined with a circadian factor independent of sleep or wakefulness.

Epileptologie 2005, 22: 135 – 142

Einleitung

*Der du mit deinem Mohne
Selbst Götteraugen zwingst,
Und Bettler oft zum Throne,
Zum Mädchen Schäfer bringst,
Vernimm: Kein Traumgespinnste
Verlang ich heut von dir,
Den grössten deiner Dienste,
Geliebter, leiste mir.*

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)

In den Anfängen des 20. Jahrhunderts, mit zunehmendem Interesse für neurophysiologische Fragestellungen, wurden erstmalig auch die biologischen Grundlagen des Schlafes näher erforscht. Herrschte in früheren Zeiten die Meinung vor, dass Schlaf ein passiver Vorgang sei aufgrund verminderter zerebraler Stimulation [1], so konnte erstmals durch die neu zur Verfügung stehende Methode der Elektroenzephalographie nachgewiesen werden, dass Schlaf vielmehr einen aktiven Vorgang darstellt [2, 3]. Wichtige Meilensteine der Schlafforschung waren die Entdeckung von Economos [4], dass die Schädigung des Zwischenhirnes bei der Encephalitis lethargica Ursache für die exzessive Schläfrigkeit der Patienten war, ferner die Erforschung des retikulären Systems durch Moruzzi und Magoun [5] sowie die bahnbrechenden Stimulationsstudien von W. R. Hess im Thalamus und Hypothalamus [6] in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts. Nach der Entdeckung des REM-Schlafes durch Aserinsky und Kleitman [7] wurde erst 1959 die zyklische Abfolge von REM- und NREM-Schlaf durch Dement und Kleitman [8] dokumentiert. Diese Entdeckungen lieferten die Grundlage unseres heutigen Verständnisses über die Physiologie des Schlafes.

Zirkadiane und homöostatische Faktoren

Dynamische Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnarealen kontrollieren Schlaf und Wachheit in einem nahezu perfekten 24-Stunden Rhythmus (oder zirkadianen Rhythmus). Der endogene Zeitgeber liegt im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im vorderen Hypothalamus, wo über eine gepulste Freisetzung von Hormonen eine rhythmische Entladung von hypothalamischen Neuronen erreicht wird. Die „neuronalen Uhr“ in den Zellen des SCN wird vermutlich durch einen negativen Rückmeldekreis zweier Proteine zwischen Zellkern und Zellplasma gesteuert (für nähere Details siehe [9]). Lichtreize beeinflussen den SCN über den retino-hypothalamischen Trakt während der subjektiven Nacht. Licht zu Beginn der subjektiven Nacht bewirkt eine Phasenverzögerung; Licht in den späten Stunden eine Phasenbeschleunigung. Während des subjektiven Tages hat Licht keinen Einfluss auf die zirkadiane Periodik. Die Zerstörung des SCN führt zum Verlust aller zirkadianen Rhythmen (irreguläres Einschlafen, erschwertes Wecken, gestörter Rhythmus der Nahrungsaufnahme). Die absolute Schlafdauer über 24 Stunden oder die total aufgenommene Nahrungsmenge pro Tag verändern sich dabei nicht. Der endogene Rhythmus richtet sich in gewissen Grenzen nach externen Zeitgebern, welche einen synchronisierenden Effekt auf die „innere Uhr“ ausüben. Wichtigste exogene Zeitgeber für diese Synchronisation sind Licht, körperliche Aktivität und Nahrungsaufnahme.

Als neuro-endokriner Überträgerstoff des Licht-Dunkel-Zyklus auf den Schlaf-Wachzyklus wird das Zirbeldrüsenhormon Melatonin vermutet. Beim Menschen finden sich hohe Plasmakonzentration während der Nacht und niedrige Werte am Tag. Dieser Substanz wird auch eine gewisse schlafanstossende Wirkung zugeschrieben, und es existieren Hinweise, dass Melatonineinnahme zu bestimmten Tageszeiten eine Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus bewirken kann (chronotherapeutischer Effekt). Es ist aber nicht klar weshalb die Melatoninspiegel bei nachtaktiven Tieren ebenfalls während der Nacht, also im Wachzustand erhöht sind.

Neben der zirkadianen Periodik existieren auch infradiane (länger als zirkadiane) und ultradiane (kürzer als zirkadiane) Rhythmen.

Psychophysiologische Rhythmen sind für die Homöostase fast aller Körperfunktionen notwendig. So gibt es beispielsweise eine enge Synchronisation von Thermoregulation und Aktivität. Das Maximum der Körper-Temperatur wird nach 18 Uhr erreicht; in der Inaktivitätsphase sinkt diese kontinuierlich ab, um erneut antizipatorisch bereits vor dem Erwachen um ca. 5-6 Uhr morgens wieder anzusteigen. Die Amplituden der Temperatur-Kurven werden durch Lichteinfluss erhöht, die Rhythmizität bleibt aber erhalten. Ein zirkadianer Rhythmus findet sich auch bei der Produktion diverser Hormone indem zum Beispiel das Wachstumshormon hauptsächlich während der Tiefschlafphasen zu Beginn

der Nacht und die Kortikosteroide hauptsächlich in den frühen Morgenstunden ausgeschüttet werden.

Neben diesen zirkadianen Faktoren von Wachheit und Schlaf spielen auch so genannte homöostatische Faktoren eine wichtige Rolle [10, 11]. Borbély entwickelte das Zwei-Prozess-Modell des Schlafes bestehend aus einem homöostatischen „Prozess S“ (Schlafbedürfnis/Schläfrigkeit wächst kumulativ während der Dauer des Wachzustandes) sowie einem zirkadianen „Prozess C“, der die Tageszeit-abhängige Schlafbereitschaft bestimmt. Der Gesamtschlafdruck bestimmt sich durch die Summe von S und C. Dieses Modell impliziert die Existenz kumulativ aktiver schlafinduzierender Faktoren/Substanzen als Grundlage von S. Als Basis von C gilt der zirkadiane SCN-Oszillator.

Was ist physiologischer Schlaf?

Physiologischer Schlaf setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: die Hauptkomponente, der so genannte NREM-S („Non Rapid Eye Movement Sleep“ oder orthodoxer Schlaf) wird in Phasen verschiedener Schlaftiefe unterteilt, heute meist in die NREM-Stadien I-IV [12], wobei die Phasen III und IV als Tiefschlaf oder, aufgrund ihrer EEG-Merkmale, auch als „slow wave sleep“ oder langsamer Schlaf bezeichnet werden. Der REM-S („Rapid Eye Movement Sleep“) wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da er Merkmale des oberflächlichen und tiefen Schlafes vereint. NREM-S und REM-S alternieren in 4-6 Zyklen pro Nacht, wobei jeder Zyklus etwa 90-100 Minuten dauert. Normalerweise findet sich bei jungen Erwachsenen ein NREM-Anteil von 75-90%, bezogen auf die gesamte Schlafdauer (3-5% Stadium I, 50-60% Stadium II, and 10-20% Stadien III and IV). Der REM-S-Anteil beträgt ungefähr 10-25% [13]. Im ersten Teil der Nacht überwiegt der langweilige Tiefschlaf, während im letzten Drittel der Nacht der REM-S überwiegt [13]. Die simultanen Ableitungen des EEG, EMG, sowie des EOG erlauben die Quantifizierung und die Einteilung in die verschiedenen Schlafstadien gemäss den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales [12].

NREM-Schlaf

Vor dem Einschlafen beziehungsweise im Übergang vom Wachen zum Schlafen, wenn der Proband die typischen Verhaltensmerkmale der Schläfrigkeit wie Gähnen, Lidptose, Augenreiben und unwillkürliches Kopfnicken („Einnicken“) zeigt, löst sich im EEG die kontinuierliche α -Aktivität allmählich auf, und die α -Wellen erscheinen nur noch gruppiert. Dieser hypnagogische Zustand wurde von Loomis et al. [2] als Stadium A oder als „Schläfrigkeitsstadium“ bezeichnet. Subjektiv beginnen sich die Gedanken von der Realität zu lösen, der Aussenbezug ist aufgelockert. Obwohl in der

Schlafstadieneinteilung von Rechtschaffen und Kales nicht berücksichtigt, ist das Stadium A aus klinischer Sicht bedeutsam, weil es bei unerwünschtem Schlaf mit verminderter Aufmerksamkeit einher geht und das drohende Einschlafen ankündigt und damit zum Beispiel am Steuer eine Phase grosser Gefährdung darstellt. Das Einschlafstadium (im Englischen gelegentlich auch als „drowsiness“ bezeichnet) wird nach Loomis als Stadium B und nach der heute meist gebrauchten Gliederung von Rechtschaffen und Kales als Stadium I bezeichnet: Niedriggespannte Mischaktivität mit diffusen Theta-Wellen dominiert das EEG-Bild mit Beta-Wellen oder vereinzelt Vertex-Zacken [14]. Bei Augenöffnung beobachtet man die typische „paradoxe“ Alpha-Aktivierung [15, 16], im Okulogramm die charakteristischen langsamen Pendelbewegungen. Der für die Atmungssteuerung relevante Sollwert des CO₂-Partialdruckes verschiebt sich leicht nach oben, wodurch die Atmung vorübergehend oft etwas instabil (periodisch) wird. Obwohl sich die Gedanken jetzt schon zu oberflächlichen, banalen Träumen zu verselbstständigen beginnen, wird das Stadium I subjektiv nicht immer als Schlaf erlebt, falls man geweckt wird. Nach etwa 5-10 Minuten tritt das Schlafstadium II mit Schlafspindeln und K-Komplexen auf. Diese Potenziale wurden zuerst von Loomis 1938 [17] beschrieben, und manche Autoren verbinden den Buchstaben „K“ mit der Abkürzung für Klopfen [18]. Als Weckreaktion auf externe Stimuli kommen K-Komplexe auch in stimulusfreier Umgebung vor [19, 20], was wohl auf innere Stimuli zurückzuführen ist. Der Komplex hat eine initiale steile, positive Komponente gefolgt von einer langsamen, negativen Welle. Diese treten frontal oder zentral auf. Die initiale positive Komponente ist Ausdruck einer Erregung kortikaler Neurone, während die nachfolgende Oberflächen-negative Welle die Hyperpolarisation neokortikaler Neurone repräsentiert [20]. Diese spontanen (<1 Hz) Oszillationen des Membranpotenzials kommen charakteristischerweise während aller Schlafstadien vor. Form und Frequenz hängen von der zunehmenden funktionellen Deafferenzierung des kortikothalamischen Netzwerkes während der tieferen Schlafstadien ab. Innerhalb des Netzwerkes scheinen K-Komplexe auch andere Phänomene zu triggern, wie zum Beispiel Schlafspindeln und das Auftreten von Delta-Aktivität (0,5 Hz bis 4,5 Hz) in Phasen zunehmender Schlaftiefe [20]. Schlafspindeln sind sinusoidale Wellen, die 0,5 bis mehrere Sekunden dauern und mit einer Frequenz zwischen 10-16 Hz, meistens zwischen 12-14 Hz auftreten. Sie sind am häufigsten in der Vertex-Region zu finden und werden vermutlich im GABA-ergen Nucleus reticularis Thalami [21] generiert.

Mit zunehmender Schlaftiefe erhöht sich sukzessive die Weckschwelle (am höchsten im Tiefschlaf = Stadium IV), der Muskeltonus der axialen Muskulatur nimmt weiter ab und die Atmung wird sehr regelmässig. Im „langsamen Schlaf“ (Stadien III und IV) hängt die NREM- Stadieneinteilung vom Anteil der Delta-Wellen

pro Episode (in der Schlafmedizin jeweils definiert als 30 Sekunden-Zeitabschnitt) ab. Schlafspindeln verlangsamen sich in tieferen Schlafstadien (10/Sekunde) [22] und zeigen dabei eine diffuse, frontal betonte Ausbreitung (siehe **Tabelle 1**). Die Träume des NREM-Schlafes sind eher kurz und gedankenähnlich, im Inhalt rationaler als die REM-Träume (siehe unten).

Das „Tracé alternant“ oder „Cyclic Alternating Pattern“ (CAP) ist ein physiologisches Phänomen des NREM-S, welches einer periodischen Fluktuation des endogenen Erregungsniveaus entspricht. Das CAP wurde im Detail von Terzano und Mitarbeitern beschrieben [23, 24]. Es wird am deutlichsten im Stadium II sichtbar und besteht aus zwei unterschiedlichen periodisch alternierenden Phasen mit einer Zyklusdauer um 25-40s (Extremwerte 2-60s). Auf eine Phase A erhöhten Erregungsniveaus mit K-Komplexen, Vertex-Zacken und synchronen Delta-Wellen-Abläufen folgt eine Phase B mit desynchronisiertem EEG und niedrigerem Arousal-Niveau. Diverse physiologische Messparameter wie Hirndruck, Herzfrequenz, Muskeltonus, periodische Beinbewegungen oder epigastrische Phänomene folgen dieser Periodizität [25, 26]. Die physiologische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht geklärt.

REM-Schlaf

Der REM-S (= paradoxe Schlaf) wurde 1953 von Aserinsky und Kleitman entdeckt [7] und nach den charakteristischen, in Gruppen auftretenden, raschen Augensakkaden benannt. Obwohl sich der Kortex in einem relativ hohen Aktivierungszustand befindet, ist die Weckschwelle hoch. Da hier die homöostatischen Rückkoppelungs-Regelkreise (vor allem Atmung, Körpertemperatur) weitgehend suspendiert sind, handelt es sich für den Organismus um ein potenziell gefährliches Stadium, was klinisch relevant ist. Bei Geburt verbringt der Mensch ungefähr 50% des Schlafes im REM-S, und mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil ab und erreicht ungefähr einen Anteil von 25% im Alter von 2-3 Jahren [15]. Beim gesunden Erwachsenen tritt die erste REM-Phase zu üblichen Schlafzeiten zwingend über den NREM-S ungefähr 90 Minuten nach dem Einschlafen auf und ist durch folgende Aspekte charakterisiert:

- Desynchronisiertes EEG mit niedriggespannten, gemischten Frequenzen mit Alpha-Aktivität, die etwas langsamer sind als während des Wachstadiums, Sägezahn-Wellen, die in kurzen Zügen über der Vertex-Region auftreten.
- Supprimierte tonische Aktivität im EMG der axialen (zum Beispiel submentalen) Muskeln.
- Phasische Muskelzuckungen im EMG der Gesichts- und Extremitätenmuskeln.
- In Gruppen auftretende schnelle Augenbewegungen.
- Aufhebung der Thermoregulation.

Tabelle 1:

Medikamenten-Klasse	Beispiele	Pharmakologie	Möglicher Mechanismus	Klinischer Effekt
SSRI	Fluoxetine	Erhöhung des extrazellulären Serotonins	Serotonin unterdrückt REM-produzierende Zellen	Verminderter REM-Schlaf, mit „Rapid Eye Movements“ während allen Schlafstadien assoziiert
Trizyklische Antidepressiva	Nortriptyline	Erhöhung des extrazellulären Serotonins und Norepinephrine (NE)	Serotonin und NE unterdrücken REM-produzierende Zellen	Verminderter REM-Schlaf, Erhöhung der motorischen Aktivität, verminderte motorische Inhibition während REM oder Vermehrung PMLS
Stimulantien vom Amphetamin-typ	Methylphenidate	Erhöhte extrazelluläre Konzentration von Dopamin und Norepinephrine	Wachheit durch erhöhte Neurotransmitter-Konzentration	Vermehrte Wachsamkeit
Antihistamine	Diphenhydramine	Blockierung der H1-Rezeptoren	Vermindertes Histamin führt zu Schlaf	Vermehrter Schlaf
Typische Antipsychotika	Haloperidol	Blockiert Dopamin-Rezeptoren	Vermindertes Dopamin führt zur Somnolenz	Vermehrter Schlaf
Benzodiazepine	Diazepam Clonazepam	GABA-A-Rezeptor-Affinität für GABA erhöht	GABA inhibiert Arousal, Erhöhung des „Slow Wave“-Schlafes	Vermehrter Schlaf

- Kardiovaskuläre oder respiratorische Unregelmäßigkeiten.
- Erektion.

Sägezahnwellen wurden erstmals 1963 beschrieben und sind im Manual von Rechtschaffen und Kales ebenfalls erwähnt [12]. Sie treten unmittelbar vor Beginn des REM-S auf und wiederholen sich während des gesamten REM-S.

Im Gegensatz zum NREM-S sind die Träume im REM-Schlaf häufiger narrativ, emotionell beladen, abstruser und von bizarren Vermischungen und Szenenwechseln geprägt. Alpträume sind wahrscheinlich mehrheitlich REM-Träume, und bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Schlafparalyse, Kataplexie und teilweise auch bei den hypnagogen Halluzinationen handelt es sich um einen Ausdruck pathologischer REM-Schlafphänomene.

Was beeinflusst die Verteilung der Schlafstadien?

Lebensalter

Während gesunde Erwachsene stets über eine NREM-Phase in den REM-Schlaf übergehen, treten Neugeborene oft direkt vom Wachzustand in die REM-Phase über (so genannter aktiver Schlaf). Die Dauer des zyklischen Ablaufes von NREM-REM-Schlaf ist am Lebensanfang kürzer und beträgt 50 bis 60 Minuten, die Schlafkonsolidierung entwickelt sich erst in den späteren Lebensmonaten. Im Gegensatz zu Erwachsenen können Kinder kaum aus dem Tiefschlaf erweckt

werden. Der Anteil des Tiefschlafes vermindert sich um nahezu 40% während der 2. Lebensdekade bei konstanter Schlafdauer [13]. In der 6. Lebensdekade kann Tiefschlaf gänzlich fehlen, vor allem bei Männern [13].

Der REM-S-Anteil zeigt während des Erwachsenenalters eine erstaunliche Konstanz, kann aber bei hirnorganischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Demenz vom Alzheimer Typ, erheblich abnehmen [27]. Ein erhöhter REM-Anteil wird dementsprechend unter Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern nachgewiesen werden [28].

Der Schlafbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab und zeigt eine zunehmende Fragmentierung durch bewusst empfundene und unbewusste Arousals. Diese können mit periodischen Beinbewegungen assoziiert sein. Schlaf bei Älteren zeigt eine grosse Variabilität, so dass nur grobe Verallgemeinerungen getroffen werden können. Weil aber oft im Alter die Fähigkeit zur Kompensation eines Schlafmankos sinkt, empfinden viele ältere Personen in der heutigen chronisch schlafdeprimierten Gesellschaft eher das Gegenteil, nämlich einen höheren Schlafbedarf als in ihren jungen Jahren.

Die Verteilung der Schlafstadien weist eine zirkadiane Abhängigkeit auf. REM-S tritt häufiger in den frühen Morgenstunden auf und ist dabei mit einer Absenkung der Körpertemperatur assoziiert [29]. Wenn der Schlafbeginn in die frühen Morgenstunden verschoben wird (zum Beispiel bei Schichtarbeit), tritt vorwiegend REM-S auf und kann sogar bei Schlafbeginn auftreten. Schlafstudien in völliger Abgeschiedenheit, ohne äussere Hinweise auf Tages- oder Nachtzeit oder bei blinden Personen ergaben, dass Schlafbeginn und -dauer abhängig

vom zirkadianen Rhythmus sind. Hierbei zeigen Körpertemperatur und Schlafbeginn eine enge Verbindung – Schlaf tritt häufiger in Verbindung mit sinkenden Körpertemperaturen und das Ende des Schlafes mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf [30-32].

Medikamente

Die Verteilung der Schlafstadien wird von vielen Substanzen beeinflusst, wobei der Einfluss von veränderten Schlafstadien auf Gesundheit oder Wohlbefinden unklar ist [13]. Eine Zusammenfassung von medikamentösen Einflüssen auf Schlaf und Wachheit findet sich in **Tabelle 1** [13, 33].

Wie werden Wachheit und Schlaf kontrolliert?

Wachheit

Die *Formatio reticularis* (oder auch aufsteigendes retikuläres System - ARAS) besteht aus neuronalen Verbänden, die von der kaudalen Medulla oblongata bis ins Mittelhirn reichen. Kontrolle der Wachheit ist eine der wichtigsten Funktionen des ARAS, und insbesondere von der Intaktheit seines rostralen Anteiles abhängig.

Die elektrische Stimulation des ARAS [5] führt zur diffusen kortikalen Aktivierung, währenddem Läsionen vor allem im Bereich der oralen Brückenhaube, des mesenzephalen ARAS, des posterioren Hypothalamus und Subthalamus zu einem schlafähnlichen Koma führen. Viszerale, somatische, und sensible Afferenzen beeinflussen das ARAS und projizieren zum Thalamus sowie extrathalamisch zum basalen Vorderhirn [34], von wo aus diffuse Projektionen zum Kortex bekannt sind [34-37].

In verschiedenen Läsionsstudien wurde gezeigt, dass beim „*cerveau isolé*“ eine kortikale Aktivierung in Form von Beta-Aktivität im EEG über dem Vorderhirn generiert wird [38]. Das Relais für die extrathalamischen Projektionen zum Kortex liegt im dorsalen Hypothalamus und im basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meinert). Der dorsale Hypothalamus ist ebenfalls ein wichtiges Zentrum für die Regulation des autonomen Nervensystems [39], und Läsionen führen zur Reduktion der Wachheit [40]. Ähnliche Befunde wurden nach Läsionen des basalen Vorderhirns erhoben. Der Verlust der kortikalen Projektionen vom basalen Vorderhirn zum Kortex führt zu einem Verlust der kortikalen Aktivierung als Grundlage der Wachheit [41]. Der posteriore Hypothalamus-Subthalamus mit den diffusen kortikalen Projektionen via basales Vorderhirn stellt offensichtlich ein zweites wichtiges aktivierendes System dar.

Verschiedene *Neurotransmitter* wurden in den letzten Jahren identifiziert, die Wachheit und Schlaf beeinflussen.

Durch Tierstudien in den 50er Jahren konnte nach-

gewiesen werden, dass *Acetylcholin* wichtig ist für die Wachheit und die kortikale Aktivierung. Werden muskarinische und nikotinische Rezeptoren geblockt, ist die Wachheit vermindert, und elektroenzephalographisch können langsame Wellen sogar während spontaner motorischer Aktivität nachgewiesen werden. Zwei wichtige cholinerge Transmittersysteme wurden identifiziert: Eines in der kaudalen mesenzephalen *Formatio reticularis* mit Projektionen zum Vorderhirn, und ein zweites im basalen Vorderhirn, mit Projektionen zum gesamten Kortex. Acetylcholin wirkt über muskarinische und nikotinische Rezeptoren im Zentralnervensystem. Muskarinische Rezeptoren sind metabotrop, mit „second messenger“-Systemen verbunden und überwiegend exzitatorisch. Nikotinische Rezeptoren sind ionotrop und wirken über Ionenkanäle mit schneller exzitatorischer Wirkung. Cholinerge Hirnstammneurone besitzen einen tonischen, facilitatorischen Einfluss auf Transmission und Aktivität im Thalamus und im Kortex und aktivieren die desynchronisierte rasche EEG-Aktivität im Wachzustand und im REM-S.

Verschiedene Neurotransmitter erhalten den Wachzustand, so zum Beispiel *Katecholamine* [42, 43]. Katecholaminhaltige Zellen, insbesondere *dopaminerge* oder *Norepinephrin-haltige* Neurone liegen in der oralen Pons sowie im mesenzephalen Tegmentum. Dopaminerge Neurone finden sich auch in der Substantia nigra. Diese innervieren das basale Vorderhirn, den Nucleus accumbens, das Septum, die Amygdala, den frontalen Kortex. Auf diesem Weg wird wahrscheinlich das limbische System sowie der motorische Kortex „auf Wachzustand geschaltet“.

Die größte Ansammlung noradrenerger Neurone befindet sich im Locus coeruleus, von welchem ebenfalls ausgedehnte Projektionen zum Vorderhirn entspringen. Insgesamt projizieren adrenerge und noradrenerge Neurone des Hirnstammes zum Vorderhirn, Hirnstamm, Spinalmark und spielen eine wichtige Rolle für die kortikale Aktivierung im Wachzustand.

Es wurde schon früh vermutet, dass auch die *Histamine* eine Rolle bei der Wachheit spielen, da Anti-Histaminika bekanntermassen müde machen. Neurone, die Histamine enthalten, liegen im Bereich des Tractus tuberomammillaris sowie im hinteren Hypothalamus, wo Läsionen Koma oder verminderte Wachheit hervorrufen. Histamin ist an metabotrope Rezeptoren gekoppelt und wirkt exzitatorisch. Wachheit wird über diffuse kortikale Aktivierung gefördert.

Serotonin (5-HT) ist ein weiterer wichtiger aminerg Neurotransmitter, der vor allem im Bereich der medianen und dorsalen Raphe (DR) vorkommt. Die serotoninhaltigen Zellen sind im Wachzustand stark aktiv, im NREM-S vermindert aktiv und im REM-S inaktiv [44].

Die kürzliche Entdeckung des oft kompletten Hypokretin-Ausfalls im Liquor von Narkolepsie-Kataplexie-Patienten [45] beziehungsweise in entsprechenden Tier-Modellen [46] hat die Forschung über die physiologischen Grundlagen des Schlafes weiter stimuliert.

Hypokretin (=Orexin) spielt eine wesentliche Rolle bei der Stabilisierung von Wachheit und Schlaf. Dieses exzitatorische Neuropeptid wird nur von wenigen tausend Zellen im lateralen und posterioren Hypothalamus synthetisiert, welche diffuse Projektionen zum dorsalen Raphe-Kern, dem Locus coeruleus, Nucleus tuberomammillaris und zum laterodorsalen, ventralen und pedunculopontinen Tegmentum aufweisen [47, 48]). Die Ausschüttung von Hypokretin zeigt ein Maximum im Wachzustand während motorischer Aktivität und ist vermindert im NREM-S. Intrathekale Gabe von Hypokretin führt bei Hunden zur Suppression von REM- und NREM-S für mehrere Stunden [49-52]. Neurone der Hypokretin-Synthese werden durch Glutamat tonisch aktiviert und über einen positiven Feedback-Mechanismus zum Teil reguliert. NE und Serotonin inhibieren diese Zellen, was darauf schliessen lässt, dass diese Arousal-Systeme zu unterschiedlichen Zeiten aktiv sind – NE in der frühen Wachperiode, Hypokretin eher am Ende des Tages. Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma zeigen eine deutliche Abnahme des Hypokretinergehalts im Liquor [53] und es kann vermutet werden, dass gewisse Formen von posttraumatischen Hypersomnien erklärt werden können durch eine Schädigung der hypokretinbildenden Zellen im postero-lateralen Hypothalamus. Über diffuse Projektionen spielt Hypokretin auch eine Rolle bei Nahrungsaufnahme, motorischer Aktivität, Körpertemperatur sowie autonomen Funktionen. Tierversuche an der Maus zeigen, dass Nahrungsentzug zu erhöhter Wachheit und vermehrter motorischer Aktivität führen. Hypokretin-negative Mäuse zeigen diese Reaktion nicht [33]. Siehe hierzu auch **Abbildung 1**.

Wichtige Hirnregionen zur Generierung von Schlaf

Hirnstamm

Verschiedene Transektions- und Stimulationsstudien haben klar aufgezeigt, dass Schlaf nicht einen passiven sondern aktiven Zustand darstellt. Beispielsweise führt eine Diskonnektion auf Höhe des oralen Pons zu einer Insomnie [54] und eine Läsion im unteren Pons oder in der Medulla oblongata führt zu einer Verminderung des Tiefschlafes. Die elektrische Stimulation in der dorsalen Formatio reticularis oder im Nucleus tractus solitarii führt beim wachen Tier zum Auftreten langsamer EEG-Wellen, während Läsionen an gleicher Stelle zu einer Aktivierung des EEGs schlafender Tiere führen. Zusammengefasst beweisen diese Experimente somit das Vorhandensein von Neuronen in der dorsalen Formatio reticularis und im Nucleus tractus solitarius, die aktiv Schlaf generieren können. Ihre Funktion besteht dabei vermutlich in einer Inhibition des ARAS und in einer Synchronisation des Kortex. Frühe anatomische Studien wiesen eine Verbindung zwischen den Neuronen der Area praeoptica und des anterioren Hypothalamus

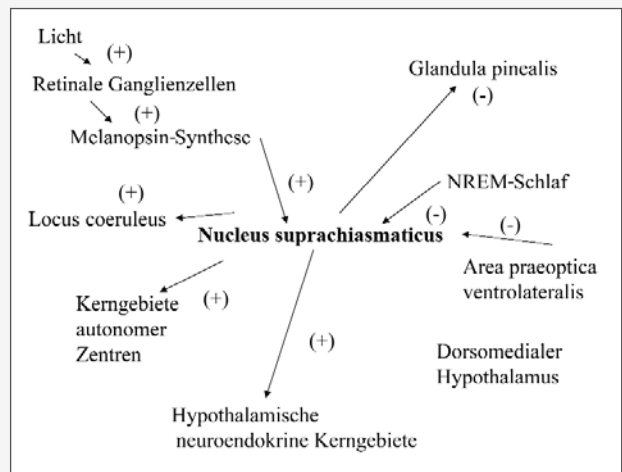


Abbildung 1a: Verbindung des SCN

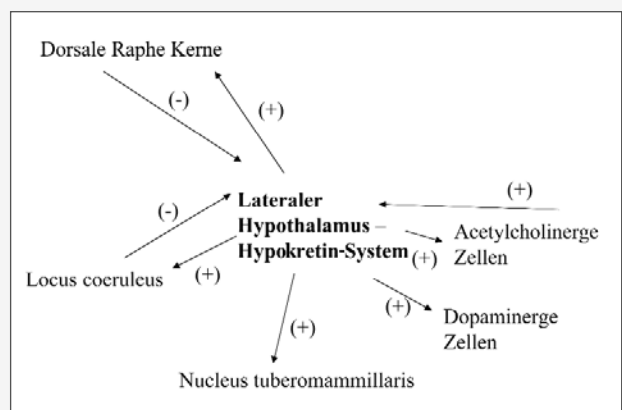


Abbildung 1b: Verbindung des lateralen Hypothalamus

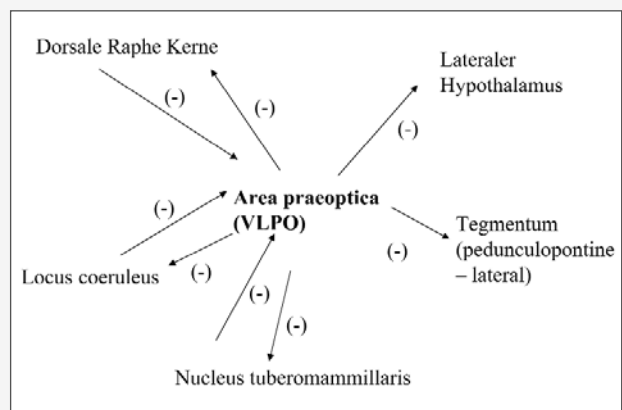


Abbildung 2: Schlaf-fördernde Regionen

mit limbischen Vorderhirnstrukturen (Septum, Amygdala, orbitofrontaler Kortex) nach. Zusätzlich existieren ausgehend vom basalen Vorderhirn deszendierende Projektionen zur Formatio reticularis im Mittelhirn. Elektrische Stimulation des basalen Vorderhirns hemmt die Aktivität in der Formatio reticularis des Mittelhirns und kann schlaffördernd wirken. Inhibitorische Neurotransmitoren der Area praeoptica sind GABA- und Galantin-haltig.

NREM-S wird vor allem über eine neuronale Aktivierung der Area praeoptica erreicht, die zu einer Inhibition

verschiedener Arousal-Systeme führt. REM-S wird vor allem über eine Interaktion zwischen cholinergen und aminergen Neuronen im Hirnstamm kontrolliert. ACh-haltige Zellen des dorsolateralen und pedunkulopontinen Tegmentums aktivieren den Thalamus und produzieren eine Desynchronisation kortikaler Aktivität. Diese Neurone sind über polysynaptische deszendierende Wege auch für die Muskelatonie im REM-S verantwortlich. Wahrscheinlich sind ACh, Glutamat und andere Neurotransmitter wichtig zur neuronalen Aktivierung der medialen Medulla oblongata, die daraufhin über Glyzin eine Hyperpolarisation und Inhibition von Motoneuronen im Spinalmark und im Hirnstamm bewirkt. Die exzitatorischen Signale des Nucleus ruber sowie des Locus coeruleus werden ebenfalls reduziert und sind somit insgesamt für die Atonie im REM-Schlaf verantwortlich. Siehe hierzu auch **Abbildung 2**.

Die *somnogene Substanz* (endogen, Schlaf-anstossend) Adenosin (AD) wird im basalen Vorderhirn während des Wachzustandes akkumuliert und im nachfolgenden Schlaf vermindert. AD führt zu einer Disinhibition der schlaffördernden Neurone in der Area praeroptica. Die Gabe eines Adenosin-Agonisten bewirkt entsprechend eine Zunahme der Delta-Frequenzen im EEG, Antagonisten wie Koffein führen umgekehrt zu einer Blockierung der Delta-Frequenzen und zu erhöhter Wachheit.

Referenzen

- Horne J. *Why We Sleep*. New York: Oxford Univ Press, 1988
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937; 21: 127-141
- Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol* 1930; 40: 160-179
- von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-259
- Moruzzi G, Mangoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-473
- Hess WR. Das Schlafsyndrom als Folge diencephaler Reizung. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1944: 305-344
- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274
- Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9: 673-690
- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 591-605
- Illnerova H, Borbely AA, Wirz-Justice A, Prasko J. Circadian rhythmicity: from basic science to clinical approach. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000; 53: 339-347
- Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204
- Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1968
- Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier, Philadelphia, 2005: 13-23
- Gastaut Y. Negative points evoked on the vertex; their pathological and psychophysiological significance. *Rev Neurol (Paris)* 1953; 89: 382-399
- Sato S. Electroencephalographic correlates of sleep. In: Bazil CW, Malow B, Sammaritano M (eds): *Sleep and Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier, 2002: 65-77
- Santamaria J, Chiappa KH. The EEG of drowsiness in normal adults. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4: 327-382
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1938; 1: 413-430
- Niedermeyer E. Sleep and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds): *Electroencephalography*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Williams, 2005: 193-207
- Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res* 1998; 1: 30-35
- Amzica F, Steriade M. The functional significance of K-complexes. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 139-149
- Steriade M, Gloor P, Llinas RR et al. Report of IFCN Committee on basic mechanisms. *Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 481-508
- Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of Encephalography*. Cambridge, MA: Addison-Wesley, 1950
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC et al. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 439-450
- Terzano MG, Parrino L, Rosa A et al. CAP and arousals in the structural development of sleep: an integrative perspective. *Sleep Med* 2002; 3: 221-229
- Terzano MG, Monge-Strauss MF, Mikol F et al. Cyclic alternating pattern as a provocative factor in nocturnal paroxysmal dystonia. *Epilepsia* 1997; 38: 1015-1025
- Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC. Modifications of cyclic alternating pattern in sleep apnea syndrome. *Eur Neurol* 1990; 30: 235-240
- Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 86-93
- Mizuno S, Kameda A, Inagaki T, Horiguchi J. Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 660-665
- Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM et al. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* 1980; 2: 329-346
- Zulley J, Campbell SS. Napping behavior during "spontaneous internal desynchronization": sleep remains in synchrony with body temperature. *Hum Neurobiol* 1985; 4: 123-126
- Zulley J, Wever R, Aschoff J. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch* 1981; 391: 314-318
- Raymann RJ, Swaab DF, Van Someren EJ. Cutaneous warming promotes sleep onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: 1589-1597
- Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004; 27: 811-820
- Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951; 14: 461-477

35. Ganji SS, Ferriss GS, Rao J, Furlow J. Hypersomnia associated with a focal pontine lesion. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27: 52-56
36. Hess CW, Bassetti C. Neurology of consciousness and of consciousness disorders. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 212-219
37. Magoun HW. An ascending reticular activating system in the brain stem. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1952; 67: 145-154
38. Villablanca J. The electrocorticogram in the chronic cerveau isole cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 576-586
39. Hess WR. *The Functional Organization of the Diencephalon*. New York: Grune and Stratton, 1957
40. Sallanon M, Sakai K, Buda C et al. Increase of paradoxical sleep induced by microinjections of ibotenic acid into the ventrolateral part of the posterior hypothalamus in the cat. *Arch Ital Biol* 1988; 126: 87-97
41. Stewart DJ, MacFabe DF, Vanderwolf CH. Cholinergic activation of the electrocorticogram: role of the substantia innominata and effects of atropine and quinuclidinyl benzilate. *Brain Res* 1984; 322: 219-232
42. Jouvet M, Pujol JF. Role of monoamines in the regulation of alertness. *Neurophysiological and biochemical study. Rev Neurol (Paris)* 1972; 127: 115-138
43. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972; 64: 166-307
44. Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B et al. Quantitative and qualitative aspects on the distribution of 5-HT and its coexistence with substance P and TRH in cat ventral medullary neurons. *J Chem Neuroanat* 1994; 7: 3-12
45. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40
46. Willie JT, Renthal W, Chemelli RM et al. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience* 2005; 130: 983-995
47. Sakurai T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 353-360
48. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 231-241
49. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001; 106: 699-715
50. Espana RA, Plahn S, Berridge CW. Circadian-dependent and circadian-independent behavioral actions of hypocretin/orexin. *Brain Res* 2002; 943: 224-236
51. Espana RA, Valentino RJ, Berridge CW. Fos immunoreactivity in hypocretin-synthesizing and hypocretin-1 receptor-expressing neurons: effects of diurnal and nocturnal spontaneous waking, stress and hypocretin-1 administration. *Neuroscience* 2003; 121: 201-217
52. Berridge CW, Espana RA. Hypocretins: waking, arousal, or action? *Neuron* 2005; 46: 696-698
53. Baumann CR, Stocker R, Imhof HG et al. Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology* 2005; 65: 147-149
54. Batini C, Moruzzi G, Palestini M et al. Effects of complete pontine preparation. *Arch Ital Biol* 1959; 97: 1-12

Korrespondenzadresse

Dr. Barbara Schäuble

Abteilung für EEG und Epileptologie

Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik

Inselspital

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 9465

Fax 0041 31 632 9448

barbara.schaeuble@insel.ch

*Günter Krämer (Vorsitzender), Claudio Bonetti,
Paul-André Despland, Roland Markoff, Johannes Mathis,
Vinicio Medici, Klaus Meyer, Rolf Seeger,
Heinz-Gregor Wieser*

Einleitung

Die Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE) hat zuletzt 1995 in Abstimmung mit der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft und Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie überarbeitete Richtlinien zur Kraftfahrtauglichkeit bei Epilepsie publiziert [1]. Diese Richtlinien haben sich bewährt, und grundlegende Änderungen waren nicht erforderlich. Erfahrungen bei der praktischen Anwendung sowie kleinere Änderungen bei den Führerausweiskategorien waren jedoch Anlass für eine Aktualisierung mit einigen Präzisierungen und Ergänzungen.

Die wiederum mit den beiden obengenannten Fachgesellschaften abgestimmte Neufassung entspricht weitgehend den in anderen europäischen Staaten üblichen Regelungen [2, 3]. Neu gilt für langjährig anfallsfreie Patienten mit einem einzelnen Anfallsrezidiv eine verkürzte Karenzfrist. Ausserdem findet sich in der Anlage der Vorschlag für ein fachärztlich-neurologisches Zeugnisformular, das gegenüber den Strassenverkehrsämtern eine einheitliche Berichterstattung erleichtern soll.

Ein kürzlich von der Internationalen Liga gegen Epilepsie und dem Internationalen Büro für Epilepsie publizierter Vorschlag einer neuen Definition der Epilepsie, die danach unter bestimmten Voraussetzungen schon nach einem ersten Anfall gestellt werden kann [4], bleibt hier unberücksichtigt. Es sei auch betont, dass die hier vorgelegten Richtlinien dem Neurologen bewusst Spielraum für individuelle Abweichungen von den genannten Fristen lassen, sofern diese nachvollziehbar begründet werden können. In Abhängigkeit von weiterhin erforderlichen Harmonisierungen auf europäischer [5] und internationaler Ebene [6] wird die Verkehrskommission der SLgE die Richtlinien zu gegebener Zeit erneut überarbeiten.

A) Allgemeine Richtlinien

1. **Bei einer aktiven Epilepsie ist die Fahrtauglichkeit in der Regel aufgehoben.** Voraussetzungen für eine Erst- oder Wiederezulassung als Motorfahrzeuglenker sind eine dem Einzelfall angepasste periodische fachneurologische Beurteilung sowie Überprüfung der Fahrtauglichkeit.
2. **Eine Erst- oder Wiederezulassung als Motorfahr-**

zeuglenker kann in der Regel erfolgen, wenn eine Anfallsfreiheit (mit oder ohne Antiepileptika) von einem Jahr besteht (Besonderheiten der verschiedenen Führerausweiskategorien siehe Abschnitt B).

Eine **Verkürzung dieser Frist** ist u.a. in folgenden Fällen möglich:

- einfache fokale Anfälle (ohne Bewusstseinsstörung) und ohne motorische, sensorische oder kognitive Beeinträchtigung beim Lenken;
- über mindestens 3 Jahre persistierende, ausschliesslich schlafgebundene Anfälle;
- Reflexepilepsien mit vermeidbarem auslösendem Stimulus.

Eine **Verlängerung dieser Frist** ist u.a. notwendig bei:

- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus,
- fehlender Compliance bzw. Glaubwürdigkeit,
- Anfällen bei einer progressiven ZNS-Läsion,
- einer metabolischen Störung, die nicht ausreichend kontrollierbar ist,
- einer exzessiven Tagesschläfrigkeit (anfalls- oder medikamentenbedingt).

3. Nach einem **erstmaligen unprovzierten Anfall** ist bei unauffälligen Befunden der erforderlichen neurologischen Diagnostik eine Fahrkarenz von 6 Monaten erforderlich.

Nach einem **erstmaligen provozierten Anfall**, einem **posttraumatischen oder postoperativen Frühfall** (innerhalb einer Woche) sowie einem anderen Gelegenheitsanfall ist eine Fahrkarenz von 2 Monaten erforderlich.

Bei Patienten mit langjährigem bekannten Krankheitsverlauf und mindestens 2-jähriger Anfallsfreiheit kann bei einem isolierten Anfallsrezidiv eine 3-monatige Fahrpause ausreichend sein.

4. Die EEG-Befunde müssen mit der Fahrtauglichkeit kompatibel sein.

5. Beim **völligen Absetzen der Antiepileptika** besteht für die Dauer des Absetzens des letzten Medikamentes und die ersten 3 Monate danach Fahrtauglichkeit. Ausnahmen sind in gut begründeten Fällen möglich (insgesamt wenige Anfälle, Epilepsie-Syndrome mit niedrigem Rezidiv-Risiko, erfolgreiche epilepsiechirurgische Behandlung, langsames Ausschleichen der Medikamente nach mindestens

3-jähriger Anfallsfreiheit). Ist schon nach einem erstmaligen Anfall eine Behandlung erfolgt, kann beim langsamen Ausschleichen der Medikamente auf eine Karenz verzichtet werden. Bei den Kategorien C, C1, Taxi und D1 muss in solchen Fällen die Beurteilung der Karenzfrist durch den Fachneurologen erfolgen.

6. **Ärztliche Aufklärungspflicht:** Der behandelnde Arzt hat die betroffenen Patienten über diese Richtlinien zu informieren und seine auf den konkreten Einzelfall zutreffende Einschätzung der Fahrtauglichkeit zu erläutern. Diese Aufklärung sollte in den Patientenunterlagen dokumentiert sein. Eine generelle ärztliche Meldepflicht besteht nicht, hingegen ein Melderecht bei uneinsichtigen Patienten (Artikel 14, Absatz 4 SVG).
7. **Meldepflicht des Patienten:** Bei Auftreten eines Anfalles sofortiges Einstellen des Fahrens und Meldung an den behandelnden Arzt.
8. Die **Ausstellung der Erstzeugnisse und der Bestätigungszeugnisse** (Vorlage in der Anlage) betreffend Fahrtauglichkeit erfolgt gemäss den Weisungen der kantonalen Strassenverkehrsämter. Die Beurteilung der Kontrollfristen erfolgt durch den Neurologen.

B) Besondere Bestimmungen bezüglich der einzelnen Führerausweiskategorien

1. **Personenwagen (Kat. B und B1) und Motorräder (Kat. A und A1):**
Zu- und Weiterbelassung gemäss den allgemeinen Richtlinien.
2. **Lastwagen (Kat. C und C1) und Taxi (berufsmässiger Personentransport) und Kleinbusse (Kat. D1):**
Die Erst- oder Wiedenzulassung zur Führerausweiskategorie C oder D1 ist bei einer einmal manifest gewesenen Epilepsie nur möglich, wenn eine 5-jährige Anfallsfreiheit ohne Medikation besteht.
Bei einem erstmaligen, unprovokierten oder provozierten Anfall ist eine Karenzfrist von 2 Jahren einzuhalten. Wurden nach einem erstmaligen Anfall Antiepileptika gegeben, obliegt die Beurteilung der Karenzfrist dem Fachneurologen.
Ausnahme: wird bei C1 das Fahrzeug wie ein Privatfahrzeug benutzt (analog Kat. B), gelten die Bestimmungen von Kat. B.
3. **Car/Bus (Kat. D):**
Die Erst- oder Wiedenzulassung zur Kat. D ist bei einer einmal manifest gewesenen Epilepsie nicht möglich. Nach einem erstmaligen unprovokierten oder provozierten Anfall ist eine Zulassung nur möglich, wenn eine 5-jährige Anfallsfreiheit ohne Medikation besteht.

4. Motorfahrzeuge mit Höchstgeschwindigkeit bis 45 km/h (Kat. F), Landwirtschaftliche Motorfahrzeuge (Kat. G), Motorfahräder (Mofa) und Pistenfahrzeuge:

Die Erst- und Wiedenzulassung erfolgt gemäss den allgemeinen Richtlinien. Ausnahmen (insbesondere Verkürzung der Karenzfrist) sind in begründeten Einzelfällen möglich.

5. Fahrlehrer und Experten:

Es gelten die Richtlinien der massgeblichen Führerausweiskategorien.

6. Sonderfälle:

Tramwagenführer, Lokomotivführer, Piloten: Bei einer einmal manifest gewesenen Epilepsie oder auch nach einem erstmaligen provozierten oder unprovokierten Anfall besteht grundsätzlich Fahr- und Fluguntauglichkeit.

Bei Hubstaplerfahrern, Ballonführern, Bagger- und Kranführern, Motorbootfahrern, Luftseilbahn- und Bergbahnführern erfolgt die Beurteilung der Fahrtauglichkeit gemäss den allgemeinen Richtlinien.

Referenzen

1. Medici V, Bonetti C, Despland PA, Krämer G, Maag F, Markhoff R, Scollo-Lavizzari G, Seeger R, Wieser HG. *Epilepsie und Fahrtauglichkeit. Neue Richtlinien, erarbeitet von der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). Schweizerische Ärztezeitung 1995; 76: 1882-1884 (französische und italienische Übersetzung auf den Seiten 1884-1886 und 1887-1889)*
2. Lewrenz H (Bearbeiter). *Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung des Gemeinsamen Beirats für Verkehrsmedizin beim Bundesminister für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen und beim Bundesministerium für Gesundheit. 6. Auflage. Berichte der Bundesanstalt für Strassenwesen (Reihe „Mensch und Sicherheit“), Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, Bremerhaven; 2000. ISBN 3-89701-464-5)*
3. Krämer G. *Epilepsie und Führerschein: Neue Begutachtungs-Leitlinien. Aktuelle Neurologie 2000; 27: 90-92*
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46: 470-472 (deutsche Übersetzung: Epileptologie 2005; 22: 84-87)*
5. Beghi E, Sander JW. *Epilepsy and driving (editorial). British Medical Journal 2005; 331: 60-61*
6. Ben-Menachem E. *Toward a more pragmatic view of driving and epilepsy. Epilepsy Current 2004; 4: 133-134*

Die Mitglieder der Verkehrskommission der SLgE:

Dr. med. G. Krämer (Vorsitz), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich

Dr. med. C. Bonetti, FMH Neurologie, Via Turconi 10, 6850 Mendrisio

Prof. Dr. med. P.A. Despland, Service de Neurologie et EEG-EMG, CHUV, 1011 Lausanne

Dr. med. R. Markoff, FMH Neurologie, Sonnhaldenstr. 41, 7000 Chur

PD Dr. med. J. Mathis, Neurologische Klinik und Poliklinik, Inselspital, 3010 Bern

Dr. med. V. Medici, FMH Neurologie, Ahornweg 8, 3095 Spiegel b. Bern

Dr. med. K. Meyer, Klinik Bethesta Epileptologie, 3233 Tschugg

Dr. med. R. Seeger, Verkehrsmedizin und klinische Forensik, Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich, Kurvenstrasse 31, 8006 Zürich sowie Verkehrsmedizinische Abteilung, Uetlibergstr. 301, 8036 Zürich

Prof. Dr. med. H.G. Wieser, Neurologische Universitätsklinik, Frauenklinikstr. 26, 8006 Zürich

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günter Krämer

Medizinischer Direktor

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstr. 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0044 387 6302

Fax 0044 387 6396

g.kraemer@swissepi.ch

Fachärztlich-Neurologisches Zeugnis zu Händen des zuständigen Strassenverkehrsamtes/Vertrauensarztes

Kraftfahreignung und Epilepsie

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Erstzeugnis Bestätigungszeugnis

1. Diagnose?

2. Aktuelle Antiepileptika-Therapie?

3. Verlauf in den letzten 2 Jahren oder seit der letzten Berichterstattung vom _____ ?

4. Datum des letzten Anfalles?

5. Ist das zuletzt durchgeführte EEG (Untersuchungsdatum: _____) mit der Fahreignung kompatibel?

6. Besonderheiten bezüglich Compliance, Begleiterkrankungen, Suchtleiden?

7. Ist die Fahreignung aus neurologischer Sicht gegeben?

8. Die nächste Kontrolle mit Zeugniserstattung ist vorgesehen in

1 Jahr

2 Jahren

anderer Zeitpunkt, nämlich _____ Begründung:

Datum _____

Stempel/Unterschrift

Nachruf



Am 8. September 2005 ist Prof. Dr. Meinrad Egli im Alter von 67 Jahren unerwartet verstorben.

Prof. Egli studierte nach einer altsprachlichen Matura in Zürich Medizin und schloss sein Studium im Jahre 1964 mit Staatsexamen und Doktorat ab. Seine ärztliche Tätigkeit begann am Fliegerärztlichen Institut in Dübendorf, dessen Konsiliariums für EEG und Epileptologie er zeitlebens blieb. Die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie absolvierte er bei Prof. F. Lüthi und Prof. G. Baumgartner an der Neurologischen Universitätsklinik und -poliklinik Zürich. Durch seine anschliessende Tätigkeit an der Klinik für Anfallsranke Bethesda Tschugg bei Dr. R. Schweingruber erfolgte sein Einstieg in die Epileptologie. Von 1972 bis 1978 war er Oberarzt am Institut für Elektroenzephalographie des Universitätsospitals Zürich bei Prof. R. Hess, wo er sich zum Thema „Die prognostische Bedeutung des Elektroenzephalogramms im Koma“ habilitierte.

Von 1978 bis 1993 war Prof. M. Egli Medizinischer Direktor und Chefarzt des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich. Von 1988 bis 1990 war er Präsident der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Seine bisherigen fachlichen Schwerpunkte Epileptologie, Pharmakologie der Antiepileptika und EEG prägten seine Tätigkeit. Er forcierte den Ausbau und die Weiterentwicklung der neurophysiologischen Methoden zur Anfallsdiagnostik. Die Langzeit-Untersuchungen zur Anfallsaufzeichnung (Long-Term Monitoring) sah er als unerlässliche diagnostische Grundlage für die Entwicklung rationaler therapeutischer Strategien. Als weiteres Instrument zur Optimierung der Pharmakotherapie der Epilepsien förderte er das „therapeutic drug monitoring“. Die von ihm geprägten Entwicklungen, bei

denen er häufig seiner Zeit voraus war, kamen auch in der Umbenennung der früheren „Schweizerischen Anstalt für Epileptische“ zur modernen „Epilepsie-Klinik“ zum Ausdruck. Gemäss seinen Konzepten wurde der Langzeitbereich von Grund auf erneuert.

Prof. Egli war klar, dass die Anfallsbehandlung nicht das einzige Ziel der ärztlichen Tätigkeit bleiben durfte. Er legte von Beginn an grossen Wert auf die psychosoziale Integration der Patienten. Ein interdisziplinäres Vorgehen war ihm ein zentrales Anliegen. Unvergessen waren seine ganzheitliche Betrachtungsweise und seine Forderung einer stets patientenorientierten Arbeit. Die vorbehaltlose Zuwendung zu jedem einzelnen Patienten blieb sein vordringliches Anliegen und hatte während seiner gesamten Tätigkeit oberste Priorität.

Von 1993 bis zu seinem Tod führte er eine Spezialpraxis für Epileptologie in Zürich.

Prof. M. Egli hat sich mit seiner ganzen Autorität immer für die medizinische Behandlung und Verbesserung der sozialen Situation von Menschen mit Epilepsie eingesetzt.

Er hinterlässt eine grosse Lücke bei denen, die ihn als Kollegen oder Freund kannten. Unser Mitgefühl gilt auch seiner Frau und seinen beiden Kindern.

*Heinrich Vogt
Ian Mothersill
Peter Hilfiker
Günter Krämer*

*Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bneulerstrasse 60
CH 8008 Zürich*

Lebensfreude schenken

Der neue Legatratgeber der Epilepsie-Liga ist ab sofort erhältlich. Die Broschüre «Geschenktes Leben» enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weitergeben an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Gönnern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre «Geschenktes Leben» weiterreichen an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.



Bestellgutschein

- Ich melde mich als **Einzelmitglied** an und bezahle jährlich mindestens 50 Franken. Schicken Sie mir bitte die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Wir werden **Kollektivmitglied** und bezahlen mindestens 100 Franken pro Jahr. Bitte senden Sie uns die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Ihre Arbeit überzeugt mich. Ich möchte der Liga etwas spenden und bitte um **Einzahlungsschein(e)**.
- Ich wünsche die **Zustellung einer Liste Ihres Informationsmaterials**.
- Bitte schicken Sie mir Ihren **Ratgeber für Legate und Testamente**.
- Ich habe **Fragen** zum Thema Epilepsie. Bitte nehmen Sie Kontakt auf mit mir.
- Ihre **Fachzeitschrift „Epileptologie“** interessiert mich. Bitte senden Sie mir ein Probeexemplar.
- Ich möchte den Newsletter **„Epilepsie“** für Freunde und GönnerInnen erhalten.



Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

Festtagsplanung ohne Stress

Etwa 60'000 Menschen in der Schweiz leiden unter Epilepsie. Davon können nur zwei Drittel erfolgreich behandelt werden. Die Epilepsie-Liga fördert die Forschung und setzt sich für die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten ein. Mit der frühzeitigen Bestellung der von uns für Sie ausgewählten Festtagskarten ersparen Sie sich Umtriebe und unterstützen gleichzeitig die Tätigkeit der Epilepsie-Liga.

Preise pro Karte:

bis 99 Ex. Fr. 3.80
 ab 100 Ex. Fr. 3.55
 ab 500 Ex. Fr. 3.10

Die Preise verstehen sich inklusive Couverts, zuzüglich Versandkosten und Mehrwertsteuer.

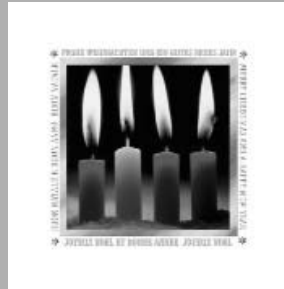
20 % des Preises wird an die Epilepsie-Liga weitergeleitet.



LE A5-950-0001



LE A5-950-0002



LE A5-950-0003



LE A5-950-0004

Bestellen bei:

Tel. 062 721 77 66, Fax 062 721 44 14,
 info@kartenfactory.com, www.kartenfactory.com

kartenfactory.com • c/o Buschö

Hügelstrasse 3 • Picardie • 5040 Schöffland

Name	
Beruf Funktion	
Strasse Nr.	
PLZ Ort	
Telefon	
Fax	
eMail	

Absender/in



Bitte diese Seite abtrennen,
 in einen Umschlag stecken und
 frankiert senden an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Geschäftsstelle
 Seefeldstrasse 84
 Postfach 1084
 CH 8034 Zürich

Fragwürdige Therapiemethode

In der Werbeschrift der Paracelsus Klinik Lustmühle bei St. Gallen ist eine Epilepsitherapiemethode beschrieben, die bei verschiedenen Betroffenen Verunsicherung hervorgerufen und eventuell auch falsche Hoffnungen geweckt hat. Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie sah sich deshalb gezwungen, in klaren Worten dazu Stellung zu beziehen.

„Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie nimmt mit zunehmender Besorgnis von den Aktivitäten der Paracelsus Klinik Lustmühle (9062 Lustmühle bei St. Gallen, Kanton Appenzell AR) Kenntnis. In der von Dr. med. Thomas Rau verfassten Schrift „Erklärungen zur Biologischen Therapie der Epilepsie, ein Artikel zum ganzheitlichen Verständnis der Epilepsie und anderer cerebraler Dysfunktionsleiden; die Abklärung und Therapie“ werden eine Vielzahl wissenschaftlich nicht haltbarer Behauptungen aufgestellt, die zu einer erheblichen und potenziell gefährlichen Verunsicherung von Menschen mit Epilepsie und ihren Angehörigen führen können und nach unserer Erkenntnis auch bereits geführt haben. Insbesondere wird suggeriert, es handle sich bei den empfohlenen Therapieverfahren (keines davon ist in seiner Wirksamkeit belegt) nicht um ergänzende, komplementäre Methoden, sondern durch deren Anwendung sei es möglich, dass „die bisherige meist ausschliesslich chemisch-medikamentöse Therapie langsam ausgeschlichen werden kann“. Eine derartige Behauptung ist nicht nur unhaltbar, sondern kann sogar mit einer Lebensgefahr durch entsprechende Entzugsanfälle einhergehen.

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie legt Wert auf die Feststellung, dass sie keine prinzipiellen Bedenken gegen die Anwendung komplementär-medizinischer Methoden in Absprache mit dem behandelnden Neuropädiater oder Neurologen hat. Einer unkritischen Propagierung muss jedoch im Interesse der Patienten Einhalt geboten werden. Deshalb bitten wir die zuständigen Bundes- und Kantonalen Behörden um eine Überprüfung und Stellungnahme.“

Als Antwort auf diesen Brief an die Behörden verlies der Kanton zuerst auf den Bund und der Bund auf den Kanton. Durch Mithilfe des zuständigen Kantonsarztes (AR) ist es inzwischen gelungen, dass der Text modifiziert wurde.

Epilepsie-Liga/mb

Vorschau Epileptologie 4 | 2005

Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien

PD Dr. med. Stefan Beyenburg

La psychose interictale : approche clinique, physiopathologique et thérapeutique

Pierre Vidailhet, M. D., Ph. D.

Olfactory reference syndrome: Case report and differential diagnosis

Stella Warczyk, M.D.

Troubles dissociatifs et épilepsie : Diagnostic différentiel

Melisande Kelley-Puskas, M. D., et Coralie Lazi-gnac, M. D.

Collaboration neurologue – psychiatre dans un hôpital général

Thomas Will, M. D., Anja Bumb, M. D., et Margitta Seeck, M. D.

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils **bis zum 31.12.** an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen:
31. März 2006**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

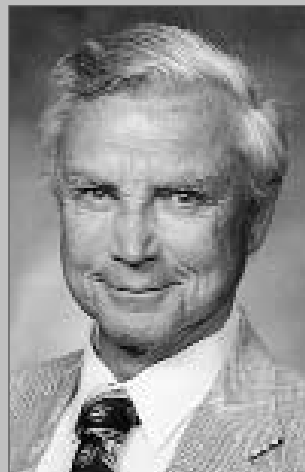
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstr. 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Herzliche Glückwünsche



Am 6. Juli 2005 feierte Mahmut Gazi Yaşargil seinen 80. Geburtstag. Seine Aufbauarbeit an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Zürich bleibt unvergessen und die heute dort

mikroneurochirurgisch tätigen Spezialisten beziehen sich in ihrer Arbeit immer wieder auf die Methoden des vielfach ausgezeichneten Neurochirurgen. Der Autor zahlreicher Publikationen wirkt zurzeit als Professor für Neurochirurgie an der Universität von Arkansas für Medizinische Wissenschaften in Little Rock, USA.



Unsere herzlichen Glückwünsche gehen auch an Ernst A. Rodin, welcher am 30. August sein 80. Wiegenfest feiern konnte. Er hat sich unter anderem speziell dem Thema „Einfluss von Schlaf

und Schlafentzug auf Epilepsien gewidmet. Neben dem EEG beschäftigte er sich intensiv mit der Prognose von Epilepsien. Seit 1991 ist er am Department of Neurology der Universität von Utah in Salt Lake City tätig.

Wir wünschen beiden Jubilaren alles Gute!

21.-22.10.2005 | Zürich

International Conference on Neonatal Neurology

Information: Irene Desax, University Children's Hospital, Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich, Tel. 0041 / 1 / 2667362, Fax 0041 / 1 / 2667168, e-mail: irene.desax@kispi.unizh.ch, www.kispi.unizh.ch

27.-28.10.2005 | St. Gallen

176. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) gemeinsam mit der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Neurochirurgie

Information: Annelies Bamert, IMK AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: IMK Annelies.Bamert@imk.ch, www.swissneuro.ch

5.11.2005 | Landau, Deutschland

Diagnostik und Therapie der Insomnien

Information: Akademie für Schlafmedizin (AFS), Susanne Meyer, Helmbacherstrasse 130, 76829 Landau, Deutschland, Tel. 0049 / 6341 / 959598, Mobil: 0049 / 160 / 4449523, Fax 0049 / 6341 / 952650, e-mail: ak.schlafmedizin@t-online.de, www.ak-schlafmedizin.de

5.-11.11.2005 | Sydney, Australien

18th World Congress of Neurology 2005 (WCN 2005)

Information: WCN Conference Secretariat, GPO Box 2609, Sydney NSW 2001, Australia, Tel. 0061 / 2 / 92411478, Fax 0061 / 2 / 92513552, e-mail: info@wcn2005.com, www.wcn2005.com

12.11.2005 | Zürich

Patiententag der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE) gemeinsam mit Epi-Suisse (Schweiz. Verein für Epilepsie)

Information: Epilepsie-Liga, Geschäftsstelle, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, info@epi.ch

17.11.2005 | Winterthur

Fachtagung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Information: Epilepsie-Liga, Geschäftsstelle, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, info@epi.ch

19.11.2005 | Düsseldorf, Deutschland

Erwachsenwerden mit Epilepsie

Information: Dr. med. Susanne Rinnert, Chefarztin des Kinderneurologischen Zentrums Düsseldorf am Krankenhaus Gerresheim, Gräulinger Strasse 120, 40625 Düsseldorf, Deutschland, Tel. 0049 / 211 / 28003556, Fax 0049 / 211 / 2800960, e-mail: a.giere@kliniken-duesseldorf.de, www.kliniken-duesseldorf.de

1.12.2005 | Bern

125. Epilepsie- und EEG-Kolloquium am Inselspital

Information: Marianne Müller, EEG-Station, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 0041 / 31 / 6323054, Fax 0041 / 31 / 6329679, e-mail: marianne.mueller@insel.ch

2.-3.12.2005 | St. Gallen

Gesellschaft für Neuropädiatrie und Swiss Pediatric Neurosurgery Group

Information: Dr. Markus Weissert, Neuropädiatrie, Ostschweizerisches Kinderspital, Claudiusstr. 6, 9006 St. Gallen, Tel. 0041 / 71 / 2437362, Fax 0041 / 71 / 2437367, e-mail: markus.weissert@gd-kispi.sg.ch

2.-7.12.2005 | Washington, DC, USA

59th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2006

8.-11.2.2006 | Sharm El Sheikh, Egypt

3rd Mediterranean Congress of Neurology in conjunction with 7th Cairo International Neurology Conference

Information: Congresswise Ltd, POBox 57468, 3316 Limassol, Cyprus, Tel. 00357 / 25 / 720554, Fax 00357 / 25 / 721644, e-mail: congress@congresswise.com www.congresswise.com

1.-8.4.2006 | San Diego, Kalifornien, USA

58th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder http://am.aan.com/

4.-6.5.2006 | Strassburg, Frankreich

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (gemeinsam mit der französischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie)

Information: Epilepsie 2006, c/o Colloquium, 12, rue de la croix laubin, 75011 Paris, Frankreich,
Tel. 0033 / 1 / 44641515, Fax 0033 / 1 / 44641516,
e-mail: liga06@colloquium.fr,
www.ligaepilepsie2006.com

11.5.2006 | Tschugg, Klinik Bethesda

Jahrestagung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE) gemeinsam mit der Schweiz. Gesellschaft für Schlaforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)

Information: Tel. 0041 / 32 / 3380339
e-mail: chefstvsekr@klinik-bethesda.ch

27.-31.5.2006 | Lausanne

16th Congress of the European Neurological Society (ENS)

www.akm.ch/ens2006

28.-31.5.2006 | Gargnano, Italien

18. Praxisseminar über Epilepsie

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland,
Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: stiftungmichael@t-online.de

11.-17.6.2006 | Montreal, Quebec, Kanada

Xth World Congress of the International Child Neurology Association (ICNA)

www.icnc2006.com/registration/how_to_register.html

2.-6.7.2006 | Helsinki, Finnland

7th European Congress on Epileptology (ECE)

Information: ILAE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland,
Tel. 0035 / 31 / 4097796, Fax 0035 / 31 / 4291290,
e-mail: info@epilepsycongress.org, www.epilepsyhelsinki2006.org

Meldungen von Veranstaltungen:

Bitte spätestens vier Monate im Voraus an die Redaktion.

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

Birgit Depping, Mediendesign
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

2.000 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

