



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

### 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

<b>Editorial</b>	<b>151</b>
<b>Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien</b> <i>Stefan Beyenburg / Cristian Damsa</i>	<b>152 – 156</b>
<b>La stimulation magnétique répétitive en thérapeutique neurologique et psychiatrique : des espoirs et des limites en commun</b> <i>Pierre Vidailhet / Jack Foucher / Valérie Lauer / Serge Chassagnon</i>	<b>157 – 167</b>
<b>Troubles autistiques, ou épilepsie ? Sclérose tubéreuse de Bourneville, à propos d'un cas clinique</b> <i>Ioana Chauvet / Cristian Damsa / Coralie Lazignac / Roberto Pirrotta / Susan Maris / Stefan Beyenburg</i>	<b>168 – 171</b>
<b>Convulsions dissociatives et troubles dissociatifs : un recouvrement partiel ?</b> <i>Coralie Lazignac / Antoine Robert / Mélisande Kelley-Puskas / Ioana Chauvet / Andrei Cicotti / Cristian Damsa</i>	<b>172 – 176</b>
<b>Vagus Nerve Stimulation in Depression</b> <i>Giedre Gelziniene / Margitta Seeck</i>	<b>177 – 180</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>183 – 185</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>186 – 188</b>



### 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](http://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](mailto: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 Cristian Damsa*

Des récents développements neurobiologiques, porteurs d'espoir pour une meilleure compréhension des mécanismes étiopathologiques des syndromes psychiatriques, interrogent la frontière existant entre les troubles neurologiques et psychiatriques. Au-delà des questions épistémologiques inhérentes à la cohabitation entre une approche scientifique « objectivante » et la psychiatrie, en tant que « médecine de l'âme », la recherche d'une symbiose entre ces deux démarches pourrait avoir comme corollaire une amélioration de la qualité de soins pour certains patients. Ce numéro de la revue « *Epileptologie* » réunit les contributions de neurologues et de psychiatres qui se sont proposés d'aborder cette question, en étudiant les liens complexes existant entre les troubles psychiatriques et les épilepsies. Le recouvrement partiel des troubles psychiatriques et des épilepsies se situe à plusieurs niveaux : diagnostique, clinique, étiopathogénique et aussi sur le plan thérapeutique.

Il existe une importante comorbidité psychiatrique des troubles épileptiques, qui regroupe des troubles dépressifs, anxieux et psychotiques. La revue de littérature à ce sujet réalisée par Beyenburg et al., cible la question de la fréquence et de l'importance de la reconnaissance et de la prise en charge des troubles psychiatriques présents chez les patients souffrant d'épilepsie. L'hypothèse de l'existence de mécanismes pathophysiologiques partagés par les troubles psychiatriques et les épilepsies est à situer dans la complexité des facteurs de vulnérabilités associés psychosociaux, génétiques et même iatrogéniques.

Historiquement, l'épilepsie a été considérée comme pouvant améliorer les symptômes psychiatriques. Cette perspective a stimulé le développement des électrochocs, comme méthode de traitement de certains troubles psychiatriques. Actuellement, le développement des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMT<sub>r</sub>) repose cette même question à

partir des données scientifiques modernes, en proposant une méthode, qui malgré la dépolarisation électrique des membranes neuronales, ne peut en aucun cas être comparée aux électrochocs. Les limites de l'utilisation de la SMT<sub>r</sub> en neurologie (épilepsies) et en psychiatrie (troubles dépressifs, hallucinations), ainsi que les espoirs pour de futures études sont discutés dans une revue de littérature réalisée grâce à la collaboration des neurologues et des psychiatres (Vidailhet et al.).

La question de l'importance du diagnostic différentiel « troubles psychiatriques – épilepsies » et l'intérêt d'une prise en charge mixte neuro-psychiatrique sont illustrés à partir d'une revue de la littérature traitant du recouvrement partiel existant entre les convulsions dissociatives et les troubles dissociatifs (Lazignac et al.) et d'un cas clinique, étayant la démarche diagnostique différentielle pour un trouble autistique et d'une épilepsie, dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (Chauvet et al.). Le premier article cible l'intérêt pour les neurologues de reconnaître les convulsions dissociatives et de faire appel à une prise en charge psychiatrique, tout en nuancant le fait que parfois des convulsions dissociatives peuvent accompagner une épilepsie. Le deuxième article insiste sur l'importance de la connaissance par les psychiatres de certains troubles neurologiques, comme l'épilepsie, afin d'avoir une démarche diagnostique et thérapeutique adéquate.

L'intérêt de la stimulation du nerf vague dans certaines formes de troubles dépressifs résistants montre l'intérêt des neurologues pour les troubles psychiatriques, en utilisant une méthode qui a prouvé une efficacité dans le traitement palliatif de certaines épilepsies partielles résistantes (Gelziniene et al.). Ce sujet relance de façon indirecte le débat quant à des liens étiopathogéniques existant entre les troubles psychiatriques et les épilepsies.

Cristian Damsa

<sup>1</sup> *Département des Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg*

<sup>2</sup> *Service d'Accueil et d'Urgences psychiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève*

## Zusammenfassung

Neben der Anfallskontrolle ist die psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten ein wesentlicher Faktor, der die Lebensqualität von Menschen mit einer chronischen Epilepsie erheblich beeinflusst. Affektive Erkrankungen finden sich vor allem bei Patienten mit Temporallappenepilepsien, werden aber oft aufgrund ihrer teilweise atypischen Symptome nicht erkannt und daher unzureichend behandelt. Eine Komorbidität besteht auch mit Angsterkrankungen und Psychosen. Komorbide Störungen sind multifaktoriell bedingt. Ursächlich sind unter anderem genetische, medikamentöse, epilepsiebezogene sowie psychosoziale Faktoren. In der vorliegenden Arbeit werden die häufigsten für den Neurologen relevanten psychiatrischen Komplikationen bei Epilepsiepatienten aus klinischer Sicht dargestellt. Die Komorbidität bei Epilepsien bedarf besonderer Beachtung, da man durch eine den assoziierten Erkrankungen gerecht werdende therapeutische Strategie die Lebensqualität von Epilepsiepatienten wesentlich erhöhen kann.

**Epileptologie 2005; 22: 152 – 156**

**Schlüsselwörter:** Komorbidität, Epilepsie, Depression, Angsterkrankungen, Antiepileptika, Therapie

## Psychiatric Comorbidity in Epilepsy

Many comorbidities have a significant impact on the medical management and quality of life of patients with epilepsy. Psychiatric disorders with a high prevalence in epilepsy include depression, anxiety disorders, and psychosis. Depression in epilepsy is very common, particularly among patients with partial seizures of temporal lobe origin. Despite its high prevalence, depression and other psychiatric complications remain often unrecognized and untreated in patients with epilepsy. Comorbidity of epilepsy may be due to shared pathophysiological mechanisms, however, coincidence or selection bias cannot always be excluded. In addition, genetic, psychosocial and iatrogenic factors may also contribute to the comorbidity. In this review, we summarize the clinical impact of psychiatric comorbidities on the treatment of epilepsy patients.

## Einleitung

Unter Komorbidität versteht man das Vorhandensein einer zusätzlichen Krankheit bei einem Patienten mit einer bestimmten Index-Erkrankung [1]. Epilepsien treten schätzungsweise bei mehr als 50 Millionen Menschen weltweit auf und gehören somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Chronizität und Häufigkeit von Anfallsleiden bedingen neben ätiologischen Faktoren und iatrogenen Einflüssen, dass viele Patienten im Laufe ihres Lebens eine erhöhte Komorbidität entwickeln. Psychiatrische Komplikationen (insbesondere Depressionen und Angsterkrankungen, aber auch Psychosen) stellen die häufigste Komorbidität bei Epilepsiepatienten dar [2, 3, 4]. Die unterschiedlichen psychiatrischen Komplikationen einer Epilepsie sind das Ergebnis vielfältiger Interaktionen endogener (genetischer), therapeutischer und äusserer Faktoren. Zahlreiche weitere biologische Faktoren wie hirnorganische Störungen, strukturelle Hirnveränderungen, medikamentöse Einflüsse, Effekte epileptischer Anfälle auf Stimmung und Verhalten, neuroendokrine und neurochemische Faktoren sowie psychoreaktive und psychosoziale Momente bedingen die hohe psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten [2, 3, 4].

## Depression und Epilepsie

Bei bis zu 60% der an einer chronischen Epilepsie erkrankten Menschen findet man psychiatrische Komplikationen, überwiegend aus dem Formenkreis der affektiven Störungen [2, 4-7]. Die durchschnittliche Lebenszeitprävalenz für Achse I Diagnosen des DSM-IV (affektive Störungen, Psychosen, Angststörungen etc.) beträgt ebenfalls durchschnittlich 60% [7]. Es ist bisher nicht genau untersucht worden, wie häufig solche Erkrankungen bei Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind, allerdings sind sie häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen wie etwa Diabetes oder Asthma [3]. Bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien (insbesondere temporalen Ursprungs) beeinträchtigt eine Depression die Lebensqualität oft mehr als die Anfälle selbst [2-6]. Das Selbstmordrisiko ist bei Patienten, deren Epilepsie sich in der Jugend manifestierte, auf das 16fache erhöht [8]. Man geht davon aus, dass mindestens 5-7% der Todesfälle bei Epilepsiepatienten auf Selbsttötungen zurückzuführen sind (verglichen mit 1,4% Suizidrate in der Allgemeinbevölkerung der U.S.A.) [8]. Aus klinischer Sicht unterscheidet man die (seltenen) *iktalen Depressionen* (unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit einem Anfall) von den (häufigeren) *interiktalen Depressionen*,

die unabhängig vom Auftreten epileptischer Anfälle vorkommen. Prinzipiell kann die depressive Symptomatik allen Formen der im DSM-IV beschriebenen affektiven Erkrankungen entsprechen (zum Beispiel: „major depression“, Dysthymie, bipolare Störungen). Oftmals ist die klinische Symptomatik aber atypisch [2, 4-7]: Episoden mit dysphorischer Stimmung von unterschiedlicher Dauer können von kurzen euphorischen Phasen unterbrochen werden. Reizbarkeit, Angstsymptome und somatoforme Störungen sind weitere Symptome. In schweren Fällen führt die Depression zu einer suicidalen Entwicklung, welche mitverantwortlich ist für die erhöhte Mortalitätsrate der Epilepsiepatienten [2, 4-8]. *Iktale Depressionen*, die charakterisiert sind von kurz-dauernden Phänomenen wie Suizidgedanken, Anhedonie, etc. können im Rahmen einfach partieller Anfälle auftreten und bereiten oft differenzialdiagnostische Schwierigkeiten [2, 4-7]. Im Rahmen einer *periiktalen Depression* finden sich depressive Symptome vor allem während der präiktalen Phase in Form einer Dysphorie. Die Beschwerden können dem Anfall Stunden bis Tage vorausgehen und verstärken sich oft in den letzten 24 Stunden vor dem Anfall [2, 4-7]. *Postiktale depressive Zustände* sind besonders häufig bei Patienten mit schwer behandelbaren fokalen Epilepsien und können bis zu 14 Tage nach einem epileptischen Anfall bestehen bleiben [2, 4-7].

Depressive Menschen haben ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko, später an einer Epilepsie zu erkranken [9], ein Hinweis auf mögliche ätiopathogenetische Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen [10]. Darüber hinaus kann auch die Wirksamkeit einiger Antiepileptika bei affektiven Erkrankungen (zum Beispiel im Rahmen der Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen) als indirekter Beleg für eine gemeinsame pathogenetische Wegstrecke von Epilepsie und Depression aufgefasst werden. Experimentell existieren Hinweise für Beeinträchtigungen ähnlicher Neurotransmittersysteme bei beiden Erkrankungen: Funktionsstörungen serotonerger, noradrenerger, dopaminerger und GABAerger Systeme werden sowohl bei Depressionen als auch bei Epilepsien gefunden [2, 10]. Eine genetische Disposition zur Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen findet sich bei mindestens 50% der Epilepsiepatienten [2, 10]. Es existieren auch Befunde, die – ähnlich wie bei fokalen Epilepsien – von temporalen Funktionsstörungen bei depressiven Patienten ausgehen [10], und nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im Bereich frontaler oder temporaler Strukturen kann bei bis zu 30% der Patienten eine Depression auftreten [2, 10].

Viele Epilepsiepatienten mit einer klinisch relevanten Depression werden nicht ausreichend anti-depressiv therapiert [2, 4-7]. Erster Schritt der Behandlungsstrategie ist die Optimierung der Antiepileptika. Wenn die aktuelle klinische Situation es zulässt, sollte auf Antiepileptika mit einem möglichen negativ psychotropen Effekt (zum Beispiel Phenobarbital, Vigabatrin, Phenytoin, Topiramate) verzichtet werden und auf

Substanzen mit geringerer negativer Beeinflussung affektiver und kognitiver Funktionen (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Gabapentin) oder gar möglichen positiven Effekten (Lamotrigin) zurückgegriffen werden [2, 11, 12]. Entgegen gängiger Annahmen sind die meisten modernen Antidepressiva in den üblichen Dosierungen als sicher in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie und Depression anzusehen [2, 4-6, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen beträgt die Inzidenz epileptischer Anfälle für die meisten Antidepressiva weniger als 0,5% [13]. Für den klinischen Alltag gilt, dass das Risiko einer Verschlechterung der Anfallsituation durch die Gabe von Antidepressiva sehr gering ist und bei manchen Substanzen erst für hohe Dosierungen relevant wird. Trizyklische Antidepressiva (insbesondere Clomipramin) und einige Tetrazykika (zum Beispiel Maprotilin) haben im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Antidepressiva mit kombinierten serotonergen und noradrenergen Eigenschaften (zum Beispiel Venlafaxin) eine potenziell etwas stärkere prokonvulsive Wirkung, weshalb letzteren der Vorzug gegeben werden sollte [2, 4-6, 11, 13]. Eine antidepressive medikamentöse Therapie sollte stets mit niedrigen Dosierungen begonnen werden und eine Steigerung der Dosis sollte langsam erfolgen („start low, go slow“). Ebenso ist ein abruptes Absetzen der Medikamente zu vermeiden [13]. Depressionen lassen sich bei Epilepsiepatienten meist mit einer geringen Dosis eines Antidepressivums gut kontrollieren. Während der Therapie muss auf mögliche medikamentöse Interaktionen geachtet werden, vor allem dann, wenn Substanzen über das gleiche hepatische Enzymsystem (zum Beispiel Cytochrom P450) metabolisiert werden. Niedrige Dosierungen von Sertralin, Venlafaxin oder Citalopram haben einen sehr geringen Enzym-inhibierenden Effekt, und klinisch relevante Interaktionen sind bei ihrem Einsatz nicht zu erwarten [5, 11, 13].

## Angsterkrankungen und Epilepsie

Nach DSM-IV werden 11 Angststörungen unterschieden, wobei aus epileptologischer Sicht vor allem Panikerkrankungen und generalisierte Angststörungen von besonderem Interesse sind [3, 4, 11]. Die Prävalenz von Angststörungen bei Epilepsiepatienten wird im Allgemeinen mit 15 bis 25% angegeben [3, 7, 11], während die Lebenszeitprävalenz zum Beispiel für die generalisierte Angsterkrankung in der Allgemeinbevölkerung etwa 5-6% beträgt [14]. Vergleichbare Daten finden sich auch in Studien, die gezielt die Prävalenz von Panikstörungen bei Epilepsiepatienten untersuchen [3, 11]. Angstsyndrome sind häufiger bei fokalen, insbesondere temporalen Epilepsien [3, 4, 11], kommen aber auch bei Patienten mit primär generalisierten Anfällen vor [3, 11]. Die höchsten Raten psychiatrischer Komorbidität und somit auch von Angststörungen finden sich

bei Patienten mit chronischen, medikamentös schwer behandelbaren Anfallsleiden [3-7, 11]. Wie bei der Depression kann man im Rahmen eines klinischen Klassifizierungsversuches ausgehend von der zeitlichen Beziehung zwischen dem Auftreten von Angst oder Panik und epileptischen Anfällen periiktale, iktale und interiktale Angst unterscheiden. Angst als *iktale* Phänomen kommt vor als isolierte Angstaure im Sinne eines einfach-partiellen Anfalls oder als semiologische Komponente eines komplex-partiellen Anfalls, vornehmlich bei amygdalären Temporallappenepilepsien. *Periiktale* Angst findet man zum Beispiel als unspezifische Angst vor einem Anfall, als Prodromalphase mit Übergang in eine Angstaure oder postiktal als sekundäre psychiatrische Komplikation. Angst als *interiktales* Phänomen bezeichnet die eigentliche komorbide Störung im Sinne einer persistierenden oder paroxysmal auftretenden Angststörung mit möglichen pathophysiologischen Beziehungen zur Ätiologie der Epilepsie [3, 11].

Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass eine gesteigerte Erregungsbildung in limbischen Strukturen das Korrelat anfallsartig auftretender Angst und Panik ist, und somit ähnliche Pathomechanismen wie bei (mesio)temporalen Epilepsien eine Rolle spielen können. Die Amygdala ist nach heutiger neurobiologischer Vorstellung die zentrale anatomische Struktur für die Genese von Angst und epileptischer Erregung [3, 11, 15]. Stimulations- und Läsionsstudien belegen die Bedeutung der Amygdala für die Angstantwort [3, 11, 15]. Beispielsweise führt die elektrische Stimulation der amygdalären Region beim Menschen zu Angstzuständen, „déjà vu“-Erlebnissen, Halluzinationen und autonomen Funktionsstörungen [16]. Epileptische Anfälle, insbesondere solche mit mesiotemporalem Beginn, stellen eine klinisch relevante Funktionsstörung dieses komplexen Regelkreises dar. Die epileptische Erregung kann zur Generierung von Angst als iktalem und interiktalem Phänomen beitragen [3, 11, 15]. Eine weitere pathophysiologische Gemeinsamkeit zwischen Angst und Epilepsie ergibt sich auch aus der zentralen Bedeutung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren für beide Erkrankungen [17, 18]. GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Unterstützt wird die pathophysiologische Schlüsselrolle der GABA-Rezeptoren unter anderem auch dadurch, dass bestimmte Substanzen, wie die „GABAergen Antiepileptika“ Gabapentin, Vigabatrin, Tiagabin, Valproat und Pregabalin [3, 11, 19] sowie Barbiturate, Benzodiazepine und neuroaktive Steroide sowohl über antiepileptische als auch anxiolytische Eigenschaften verfügen [3, 11, 18, 20].

Die wichtigsten Substanzen für die medikamentöse Therapie von Angststörungen sind Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine [3, 11]. Aus epileptologischer Sicht sind SSRIs wegen ihres

günstigen Nebenwirkungsprofils, der geringen Beeinflussung neuronaler Erregbarkeit sowie der günstigen Pharmakokinetik mit geringem Interaktionspotenzial zu bevorzugen [3, 4, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen liegt das Risiko zur Induktion epileptischer Anfälle bei den meisten Antidepressiva bei < 0,1% und somit im Bereich des Risikos für einen ersten epileptischen Anfall in der gesunden Allgemeinbevölkerung. Bei sehr hohen Dosierungen oder Intoxikationen kann das Risiko aber deutlich ansteigen [13, 21]. Ferner kommen auch Antidepressiva vom Typ der Trizyklika (zum Beispiel Amitriptylin, Imipranin und Clomipramin) sowie Substanzen mit einem „Multirezeptorprofil“ (zum Beispiel Venlafaxin) und Benzodiazepine (zum Beispiel Clonazepam, Alprazolam) zum Einsatz [3, 4, 11]. Eine weitere Behandlungsoption, die vor allem für Epilepsiepatienten attraktiv ist, besteht in der gezielten Auswahl von Antiepileptika mit anxiolytischen Eigenschaften. Insbesondere die so genannten „GABAergen Antikonvulsiva“ können sowohl experimentell als auch klinisch mit anxiolytischen Wirkungen einhergehen, ein „Nebeneffekt“, den man sich in der Therapie von Angststörungen bei Epilepsiepatienten durchaus zunutze machen kann [3, 11, 19, 22]. Beispielsweise sind die aufgrund ihrer chemischen Struktur als GABA-Analoga zu bezeichnenden Substanzen Gabapentin und Pregabalin bei Angsterkrankungen und fokalen Epilepsien wirksam [11, 19]. Beide Moleküle interagieren nicht mit GABA<sub>A</sub>- oder GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, erhöhen aber in bestimmten Hirnregionen die Konzentration und Syntheserate von GABA und erniedrigen so indirekt auch die Glutamatkonzentration [19]. Auch andere Neurotransmittersysteme wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin werden moduliert [11, 19]. Auch Vigabatrin, ein GABA-Transaminase-Hemmer, und Tiagabin, ein GABA-Wiederaufnahmehemmer [11, 18], sowie Valproat [11] besitzen anxiolytische Eigenschaften. Der positive Effekt anderer Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin auf Angstsymptome wurde bisher nur anekdotisch berichtet [11]. Neben den pharmakotherapeutischen Behandlungsoptionen existieren auch nicht medikamentöse Therapieverfahren. Verschiedene psychotherapeutische Strategien lassen sich mit der Pharmakotherapie kombinieren und sind prinzipiell auch bei Epilepsiepatienten anwendbar. Systematische Studien hierzu liegen jedoch nicht vor.

## Psychosen und Epilepsie

Mit dem Auftreten von interiktalen psychotischen Symptomen (unabhängig von episodischen iktalen oder postiktalen Dämmerzuständen) muss bei etwa 2% bis 7% aller Epilepsiekranken gerechnet werden, bei von Epilepsiezentren betreuten, oftmals medikamentös schwer behandelbaren Patienten steigt dieser Prozentsatz auf bis zu 27% [2, 4, 23, 24]. Psychotische Störungen sind häufiger bei Patienten mit Temporal-

lappenanfällen [2, 4, 25]. Die zentrale Rolle temporolimbischer Strukturen für die Genese psychotischer Symptome ist Gegenstand der Diskussion [26], aber auch eine „Hyperaktivierung“ frontaler Hirnanteile scheint eine Rolle zu spielen [27]. *Iktale Psychosen* sind kurzdauernd und klinischer Ausdruck eines Status meist komplex-partieller, seltener einfach-partieller Anfälle mit vielfältiger Symptomatik wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Angst und depressiven Symptomen. Entscheidender differenzialdiagnostischer Hinweis ist das Auffinden epilepsietypischer Aktivität (meist frontal oder temporal) im EEG oder Video-EEG [4, 24]. Die Symptomatologie der *interiktalen Psychosen* wird oft als „schizophrenieartig“ beschrieben, wobei aber nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie erfüllen [2, 4, 24]. *Postiktale Psychosen* verlaufen gewöhnlich gutartig und ausser einer vorübergehenden Sedierung mit Benzodiazepinen ist meist keine weitere Therapie erforderlich [2, 4, 27, 28]. Sie unterscheiden sich von *periiktalen Psychosen* (psychotische Symptome im Rahmen vermehrter Anfälle, Therapie: Optimierung der antiepileptischen Medikation) durch ein symptomfreies Intervall zwischen dem Anfall und dem Beginn der Psychose (bis zu 7 Tage) und sind klinisch meist durch paranoide und affektive Symptome gekennzeichnet [24]. Differenzialdiagnosen wie ein Delir, ein nicht-convulsiver Status epilepticus oder etwa eine limbische Enzephalitis müssen bedacht werden. Im psychotischen Zustand kann die Anfallsfrequenz zurückgehen und das EEG kann sich normalisieren („*forcierte Normalisierung*“) [29]. Das Sistieren epileptischer Anfälle und die dann im Vordergrund stehenden psychotischen Phänomene bezeichnet man auch als *Alternativpsychose*. Solche insgesamt seltenen Alternativpsychosen sind auch als Nebenwirkungen einiger Antiepileptika beschrieben (zum Beispiel bei Ethosuximid und GABAergen Substanzen wie Vigabatrin, Tiagabin, Topiramate). Prädisponierende Faktoren sind mesiotemporale Epilepsien und psychiatrische Symptome in der Anamnese [2, 29].

Die Behandlung psychotischer Epilepsiepatienten erfolgt mit Neuroleptika und Benzodiazepinen beziehungsweise im Falle iktaler und periiktaler Psychosen mittels Optimierung der antiepileptischen Medikation [2, 4, 24, 28]. Medikamentöse Interaktionen von Antipsychotika mit den Antiepileptika müssen dabei beachtet werden [2, 4, 13]. Viele Antiepileptika werden ebenso wie Neuroleptika über das hepatische Cytochrom P450 (CYP)-Enzymsystem metabolisiert. Einerseits führt die Antiepileptika-assoziierte Induktion dieses Enzymsystems zu niedrigeren Neuroleptikakonzentrationen im Blut, andererseits steigen die Serumspiegel einiger Antikonvulsiva durch Hinzugabe von Neuroleptika oder Antidepressiva bestimmter Substanzgruppen an [30]. Butyrophenone (zum Beispiel Haloperidol) wirken gegenüber Phenothiazinen (zum Beispiel Fluphenazin) weniger prokonvulsiv. Unter den so genannten atypischen Neuroleptika besitzt Clozapin die grösste anfalls-

auslösende Wirkung, während andere Atypika als relativ sicher gelten, wobei die aktuelle Datenlage für ein abschliessendes Urteil nicht ausreicht [13].

## Fazit

Die Genese der psychiatrischen Komorbidität bei Epilepsien ist vielfältig. Bei einigen Erkrankungen (zum Beispiel Depressionen und Angsterkrankungen) lassen sich gemeinsame pathophysiologische beziehungsweise ätiopathogenetische Faktoren diskutieren. Ferner führen Umwelteinflüsse und genetische Mechanismen möglicherweise zu einer individuellen Prädisposition, bestimmte dann gemeinsam oder nebeneinander bestehende Erkrankungen des Gehirns zu entwickeln. Auch eine zufällige Koinzidenz von insgesamt häufigen Krankheitsbildern muss im Einzelfall erwogen werden. Andere Zusammenhänge ergeben sich aus iatrogenen Komplikationen (zum Beispiel Nebenwirkungen der Antiepileptika, Epilepsiechirurgie) und psychosozialen Komponenten. Die psychiatrische Komorbidität hat unmittelbare klinische Konsequenzen für die Beratung und die Behandlung der Patienten und übt einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität aus. Idealerweise erfolgt bei diesen oft chronisch erkrankten Menschen eine enge Zusammenarbeit von Neurologen, Epileptologen und Psychiatern [31]. Im klinischen Alltag werden psychiatrische Erkrankungen bei Epilepsiepatienten häufig zu wenig beachtet und vor allem viel zu selten konsequent therapiert [32], obwohl der Einsatz von modernen Antidepressiva und Neuroleptika in adäquaten Dosierungen auch bei Epilepsiepatienten meist als sicher gelten darf [2, 11, 13]. Aber auch eine Optimierung der medikamentösen antiepileptischen Behandlung, die zu weniger Nebenwirkungen und zur verbesserten Anfallskontrolle führt, leistet einen wichtigen Beitrag zur Verringerung der Komorbidität epilepsiekranker Menschen.

## Referenzen

- 1 Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455-468
- 2 Beyenburg S, Schmidt D. Komorbidität bei Epilepsien. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 21-30
- 3 Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-171
- 4 Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2002; 49: 11-33
- 5 Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S48-S55
- 6 Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-398
- 7 Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S31-S41
- 8 Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY et al. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002; 43: 644-651
- 9 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-249
- 10 Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S27-S39
- 11 Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen: Erkennen und Behandeln. *Nervenarzt* 2005; 76: 1077-1091
- 12 Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. *Postgrad Med J* 2004; 80: 581-587
- 13 Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 233-247
- 14 Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 315-325
- 15 Gallinat J, Hegerl U. Gesteigerte limbische Erregungsbildung bei Angstattacken. *Nervenarzt* 1999; 70: 206-215
- 16 Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 1978; 101: 83-117
- 17 Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64S3: 21-27
- 18 Rupprecht R, Zwanzger P. Die Bedeutung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren für Pathophysiologie und Therapie der Panikstörung. *Nervenarzt* 2003; 74: 543-531
- 19 Ashton H, Young AH. GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 174-178
- 20 Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2001; 44: 141-153
- 21 Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40S10: S48-S56
- 22 Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S53-S67
- 23 Adachi N, Matsuura M, Hara T et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002; 43: 1574-1582
- 24 Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219-227
- 25 Umbricht D, Degreef G, Barr WB et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 224-231
- 26 Tebartz van Elst L, Baeumer D, Lemieux L et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140-149
- 27 Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 582-590
- 28 Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-220
- 29 Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S57-S64
- 30 Mula M, Monaco F. Antiepileptic-antipsychotic drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 280-289
- 31 Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 597-601
- 32 Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 37-51

### Korrespondenzadresse:

**Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Beyenburg**

Service de Neurologie

Centre Hospitalier de Luxembourg

4, rue Barblé

L 1210 Luxembourg

Tel. 00352 - 44 11 66 27

Fax 00352 - 44 12 89

beyenburg.stefan@chl.lu



Pierre Vidailhet<sup>1</sup>, Jack Foucher<sup>1</sup>, Valérie Lauer<sup>2</sup> et Serge Chassagnon<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinique Psychiatrique, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Clinique Neurologique, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France

### Résumé

Les effets thérapeutiques de la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (SMTr) sont aujourd'hui explorés dans plusieurs pathologies psychiatriques et neurologiques lors desquelles cette technique semble capable de modifier le fonctionnement de structures ou de réseaux corticaux dysfonctionnels. Bien que son efficacité thérapeutique soit maintenant attestée par un nombre croissant de travaux dans certaines de ces pathologies, la SMTr est encore peu utilisée dans la pratique clinique et reste surtout étudiée dans le cadre de protocoles de recherche. Cela tient pour une part à la courte durée de ses effets et au caractère inconstant de ceux-ci d'un sujet à l'autre, dans ses modalités d'administration actuelles. Après un rappel du principe général de fonctionnement de la SMTr nous essayerons, au travers de la revue de la littérature concernant son application dans l'épilepsie et les hallucinations, de dégager certains facteurs susceptibles d'influencer l'effet obtenu. Nous envisagerons successivement : le choix du site de stimulation et sa localisation, les paramètres de stimulation (le nombre de stimuli délivrés, l'intensité et la fréquence de stimulation, son degré de focalisation), les médicaments associés, le patron de stimulation, et la question du conditionnement cortical pré-, per- et post-stimulation. Pour ces différents facteurs, nous proposerons des pistes de recherche qui pourraient permettre d'obtenir, dans le futur, une amélioration de l'efficacité de la SMTr et de faire accéder cette technique au rang de méthode thérapeutique à part entière.

**Epileptologie 2005; 22: 157 – 167**

**Mots clés:** SMTr, épilepsie, hallucinations, schizophrénie

### Repetitive Magnetic Transcranial Stimulation for Treating Neurologic and Psychiatric Diseases

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non-invasive method of modifying activity in discrete brain areas and in neural circuits. It is currently explored as a new treatment option in several neurolo-

gical and psychiatric conditions. Despite the fact that its efficacy has now been shown in several of these conditions, its use remains mostly confined to research protocols. This is partly due to the short duration of its effects and to a lack of reproducibility from one subject to the other. After a brief overview of TMS, we will review the literature concerning its use in two medical conditions, i.e. epilepsy and hallucinations. It will allow us to underline some of the factors that may influence rTMS efficacy, i.e. the stimulation site and its location, the stimulation parameters (i.e. number of stimuli, intensity, frequency and targeting of stimulation), associated medications, pre-, per- and post conditioning, and the stimulation protocol. For these factors, we will discuss possible options that could be explored in order to set up more efficient treatment protocols, thereby allowing this method to become a true treatment tool in the future.

### Introduction

C'est en 1896 que d'Arsonval rapporta, à la Société de Biologie de Paris, les résultats d'une expérience lors de laquelle il avait pu provoquer l'apparition de phosphènes en se plaçant lui-même au centre d'une bobine de cuivre dans laquelle il avait fait passer un courant électrique alternatif [1]. On sait aujourd'hui que les effets observés étaient dus à la stimulation des cellules rétiniennes, particulièrement sensibles aux variations du champ magnétique. L'expérience fut répliquée par Beer en 1902 [2] qui, avec son associé Pollacsek, envisagea des applications possibles dans le traitement des dépressions et des névroses (cité dans [3]). Il fallut cependant attendre près de 100 ans pour que soit développé le premier appareil moderne de stimulation magnétique capable de produire une dépolarisation des neurones corticaux [4]. La SMT fut d'abord utilisée comme outil d'exploration non-invasive du fonctionnement cérébral normal, puis de la physiopathologie cérébrale [5]. L'évolution technologique permit rapidement d'effectuer des trains de stimulations. On découvrit alors que l'excitabilité et l'activité corticale étaient modulables de façon durable par l'application de stimulations répétitives, propriétés suscitant un engouement important pour des applications thérapeutiques possibles en neurologie et en psychiatrie. L'objectif étant alors de modifier le fonctionnement de régions cérébrales ou de réseaux neuronaux dysfonctionnels. Aujourd'hui, les espoirs suscités par ce nouvel outil thérapeutique sont d'autant plus grands qu'un certain nombre de patients

ne répondent pas, ou répondent incomplètement aux thérapeutiques médicamenteuses.

### Principe général de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

La stimulation magnétique est basée sur deux principes de l'électromagnétisme décrits par André-Marie Ampère et par Michael Faraday au 19<sup>ème</sup> siècle : i) un champ magnétique est généré par un courant électrique alternatif rapide (délivré sous forme de brèves impulsions) passant au travers d'une bobine métallique, ii) les variations du champ magnétique induisent un champ électrique secondaire, à l'origine d'un courant électrique au niveau tissulaire. Dans la SMT, la bobine de stimulation est placée au niveau du crâne lors du passage du courant. Le champ magnétique induit pénètre sans résistance à travers le scalp et le crâne et atteint le cerveau (figure 1). Il y induit un champ électrique qui va provoquer une dépolarisation des membra-

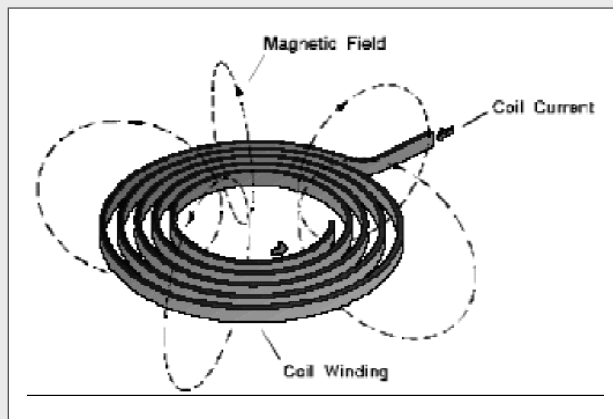


Figure 1 : Principe de la stimulation magnétique. La stimulation magnétique est produite lors du passage d'un courant électrique puissant au travers d'une bobine (en foncé).

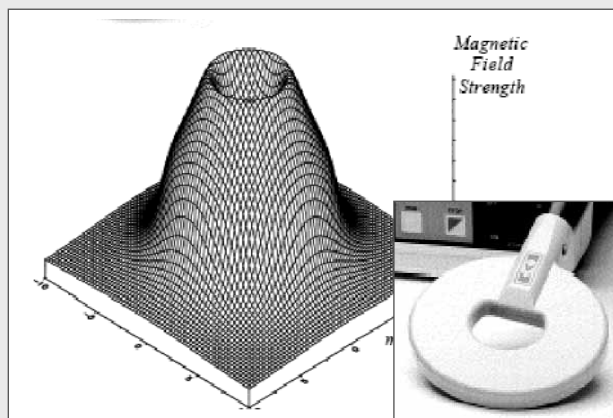


Figure 2 : Sonde de stimulation circulaire et profil en 3 dimensions du champ magnétique qu'elle induit. Le champ magnétique induit est maximal au niveau du tour intérieur de la bobine.

nes neuronales correctement orientées, à l'origine du déclenchement possible d'un potentiel d'action [6, 7].

Au cours de la SMT, l'opérateur peut contrôler différents paramètres [5, 6, 8]. De l'intensité du courant traversant la bobine en un temps donné dépend l'intensité du champ magnétique induit et donc celle du champ électrique secondaire (l'intensité est habituellement définie en pourcentage du seuil moteur, en d'autres termes la plus petite intensité nécessaire pour évoquer un mouvement en stimulant le cortex moteur). L'intensité du champ induit décroît rapidement en fonction de la distance depuis la bobine de stimulation et, en termes de profondeur, seuls les premiers centimètres du cortex sont concernés. Concernant la surface stimulée, la focalisation du champ électrique induit dépend du type de bobine ; deux types de bobines sont habituellement utilisées, les bobines papillon (de forme

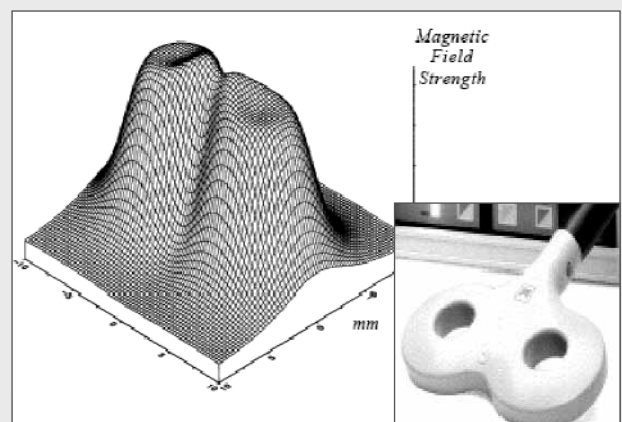


Figure 3 : Sonde de stimulation hélicoïdale (ou papillon) et profil en 3 dimensions du champ magnétique qu'elle induit. Le champ magnétique induit est maximal au centre de la bobine.

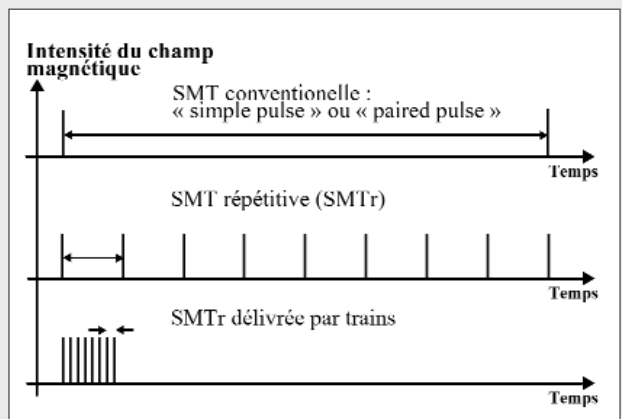


Figure 4 : Les différentes modalités de la SMT  
La stimulation magnétique peut être appliquée selon trois types de modalités. La SMT conventionnelle est utilisée dans un but diagnostique et sert aux mesures électrophysiologiques. Les deux autres modalités sont utilisées dans un but thérapeutique. Les stimulations sont alors délivrées à intervalles réguliers ou par trains.  
SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne

hélicoïdale) et les bobines circulaires, les premières permettant une stimulation plus focalisée (le champ électrique induit étant alors maximal en regard du centre de la bobine) que les secondes (figures 2 et 3). La SMT peut être délivrée selon différentes modalités (figure 4) : i) les modalités « single pulse » (ou stimulation unique) et « paired-pulse » (ou double stimulation) sont surtout utilisées pour les explorations physiologiques ou physiopathologiques, ii) la modalité répétitive (ou SMTr) lors de laquelle sont délivrées, à intervalles réguliers, des impulsions ou des séries de trains d'impulsion. Des travaux menés d'abord chez l'homme, puis chez l'animal, ont montré que la SMTr pouvait moduler durablement l'activité du cortex situé en regard de la zone de stimulation. En fonction des paramètres de stimulation, et notamment de la fréquence utilisée, ces changements vont de la suppression à la facilitation de l'activité, comme ont pu le mettre en évidence, par exemple, les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle [9]. Alors que la SMTr à basse fréquence (par convention, < 1 Hz) appliquée pendant une durée suffisante diminue habituellement l'activité de la région corticale directement stimulée, la stimulation à haute fréquence (> 1 Hz) exerce l'effet inverse. Bien qu'encore partiellement incompris, on admet que les effets d'une stimulation répétitive passent par une modulation de la plasticité synaptique [9], renforçant ou diminuant l'activité du réseau stimulé. De telles propriétés sont rapidement apparues susceptibles d'être utilisées en thérapeutique, d'autant que cette technique est bien tolérée par les sujets qui sont, pendant son administration, éveillés et conscients. Deux objectifs thérapeutiques principaux ont jusqu'à présent été envisagés, à savoir l'utilisation de la SMTr comme : i) méthode thérapeutique à part entière, ii) accélérateur ou amplificateur de l'effet d'autres moyens thérapeutiques comme les médicaments ; une telle utilisation est déjà envisagée dans la dépression, puisque l'effet thérapeutique de la SMTr semble survenir plus précocement que celui des antidépresseurs et que ces effets semblent s'additionner [10].

### Des applications thérapeutiques potentielles de la SMTr en neurologie et en psychiatrie

L'efficacité thérapeutique potentielle de la SMTr a déjà été évaluée dans de plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. En neurologie, elle a été étudiée dans les pathologies du mouvement [11], les accidents vasculaires cérébraux [12], et l'épilepsie [13]. En psychiatrie, c'est dans la dépression que l'effet thérapeutique de la SMTr a d'abord été exploré, et c'est dans cette indication que les études sont les plus nombreuses [9, 14]. D'autres travaux ont également évalué son intérêt potentiel dans le trouble obsessionnel-compulsif [15], la manie [16, 17], le syndrome de stress post-traumatique [18], et la schizophrénie [19]. Si cer-

taines de ces pathologies apparaissent des indications potentiellement intéressantes pour un traitement par SMTr, les données actuelles font que cette technique n'est pas encore utilisée comme une thérapeutique dans la pratique clinique quotidienne, et qu'elle reste surtout étudiée dans le cadre de protocoles de recherche [20]. Cela tient, pour une part, à la courte durée des effets thérapeutiques de la SMTr et au caractère inconstant de ceux-ci d'un sujet à l'autre, dans ses modalités d'administration actuelles. Au travers de deux exemples particuliers, situés à l'interface entre la neurologie et la psychiatrie, l'épilepsie et les hallucinations, nous essayerons de souligner ce qu'il manque encore à cette technique pour devenir une modalité de traitement à part entière.

### A. L'épilepsie

L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes. On estime en France son incidence à 25 à 50 / 100 000 habitants et sa prévalence à 5 à 7 / 1000 habitants / an avec une prédominance des épilepsies focales (4 / 1000 habitants / an) sur les épilepsies généralisées [21].

En dépit de l'efficacité reconnue des quatre anti-épileptiques de première génération (phénobarbital, diphenylhydantoïne, acide valproïque, carbamazépine) et de l'introduction dans la pharmacopée, depuis 1990, d'une dizaine d'anti-épileptiques de deuxième génération, 30% des patients ne sont pas équilibrés et continuent à présenter des crises sous traitement médical bien conduit [22, 23]. Le concept de pharmacorésistance [24] est important car il conditionne la prise en charge du patient, et en particulier la discussion d'une intervention chirurgicale. Les épilepsies focales pharmacorésistantes sont en effet potentiellement curables par la chirurgie, en réalisant l'exérèse de la zone épileptogène. Lorsque la zone épileptogène est inopérable en raison de son étendue ou de sa localisation au contact ou à l'intérieur de régions corticales dont dépendent la motricité ou la parole, les alternatives thérapeutiques sont limitées, soulignant la nécessité de développer et de valider de nouveaux traitements pour les épilepsies pharmacorésistantes invalidantes non opérables, comme celles de la région fronto-centrale.

En raison de sa capacité à modifier l'excitabilité neuronale, la stimulation magnétique transcrânienne pourrait constituer un nouveau traitement de l'épilepsie (la survenue d'une décharge épileptique supposant l'existence d'un trouble constitutionnel ou acquis de l'excitabilité neuronale). Les neurones épileptiques présentent en effet plusieurs caractéristiques électrophysiologiques communes, qui sont la capacité de générer des décharges paroxystiques autonomes et prolongées, pouvant être modulées par des afférences synaptiques, la capacité à initialiser des décharges de

très haute fréquence par dépolarisation brutale du potentiel de repos et la capacité de générer, par voie trans-synaptique, la propagation des décharges à distance. Plusieurs auteurs [25-30] ont montré que la SMTr produit des effets sur l'excitabilité du système corticospinal. Dans un modèle animal d'épilepsie (rats traités par le pentylènetétrazole), la SMT à basse fréquence diminue la latence des crises [31]. Dans un autre modèle, où une épilepsie focale chronique autonome est obtenue par stimulation électrique répétée d'une zone cérébrale (créant ainsi un phénomène d'embranchement ou « kindling »), la SMTr à basse fréquence a permis de bloquer ou de retarder le développement et la progression des crises chez des rats adultes ou immatures [32, 33].

Actuellement, il n'existe que très peu d'études ayant utilisé la SMTr dans le traitement de l'épilepsie chez l'homme. Menkès et coll. [34] ont montré une diminution de 70% de la fréquence des crises après 100 stimulations 2 fois par semaine pendant 4 semaines, à 0,5 Hz, 5 % au-delà du seuil moteur, chez un patient présentant une épilepsie partielle avec une dysplasie corticale. La fréquence des myoclonies a été atténuée par la SMTr chez quelques patients dans les études de Wedegaertner et coll. [35] et Rossi et coll. [36]. Cinq patients épileptiques pharmaco-résistants ont été traités par Brasil-Neto et coll. [37] par 100 stimulations quotidiennes à une fréquence de 0,3 Hz, à 5% au dessus du seuil moteur durant 3 mois. Une diminution de la fréquence des crises a été observée chez trois des patients, le meilleur résultat ayant été obtenu dans un cas d'épilepsie symptomatique d'une dysplasie corticale (diminution de 43% de la fréquence des crises). Misawa et coll. [38] ont traité une patiente présentant une dysplasie corticale avec 100 stimulations, à 90% du seuil moteur et à une fréquence de 0,5 Hz, permettant une disparition des myoclonies pendant une durée de deux mois. L'étude ouverte de Fregni et coll. [39] a montré un effet anti-épileptique significatif de la SMTr (0,5 Hz ; 600 stimulations) selon des critères cliniques (réduction en moyenne de 57% du nombre de crise quatre semaines après le traitement) et électro-physiologiques (réduction de 46% du nombre de décharges épileptiformes quinze jours après la SMTr) chez huit patients avec une malformation corticale. Dans l'étude de Tergau et coll. [40], huit patients sur neuf ont présenté une réduction de la fréquence (en moyenne de 38%) ou de la gravité des crises après une SMTr de cinq jours utilisant un stimulateur rond délivrant deux trains de 500 stimulations à 0,33 Hz. Dans l'étude contrôlée contre placebo de Theodore et coll. [41], le seuil de significativité n'a pas été atteint pour démontrer l'effet anti-épileptique de la SMTr ; néanmoins l'analyse détaillée de cette étude est riche d'enseignement et n'exclut pas que cette technique puisse avoir des effets anti-épileptiques. En effet, parmi les 24 patients de cette étude, 10 avaient une épilepsie temporo-mésiale avec un foyer profond difficilement accessible au champ magnétique de la SMTr. De plus, aucun système de guidage de la

stimulation n'a été utilisé. Il n'existait donc aucune garantie sur la spécificité topographique de la zone stimulée.

Au total, la littérature tend à montrer l'importance de l'indication (foyers situés sur la convexité, présence d'une dysplasie, choix de la cible). En revanche, les paramètres de stimulation varient peu d'une étude à l'autre, ne permettant pas de savoir quels seraient les plus efficaces. De plus, en dehors de la stimulation des cortex moteurs ou le positionnement de la cible peut être assurée par l'évocation d'un potentiel moteur, le placement de la bobine est mal contrôlé.

## B. Les hallucinations

Cinquante à 70 % des patients schizophrènes présenteront dans le cours de l'évolution de leur maladie des hallucinations, le plus fréquemment auditivo-verbales [42, 43]. Ces hallucinations sont souvent vécues comme stressantes et perturbatrices par les patients et apparaissent aussi comme un facteur de risque de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif, par exemple lorsqu'elles intiment au sujet l'ordre de se blesser ou d'agresser autrui [44, 45]. Les hallucinations résistent dans 20 à 30% des cas aux traitements neuroleptiques actuels [44]. L'idée de l'utilisation de la SMTr pour traiter les hallucinations a pour une part émergée grâce aux progrès faits par l'imagerie cérébrale fonctionnelle. En 1995, Silbersweig et collaborateurs [46] ont en effet enregistré, grâce à la tomographie par émission de positrons (TEP), l'activité cérébrale de 6 patients schizophrènes au moment même où ces patients signalaient la présence d'hallucinations auditivo-verbales et ont montré une augmentation du flux sanguin dans différentes régions cérébrales, notamment dans les aires temporo-pariétales gauches. Considérant l'implication des ces aires associatives de perception du langage dans la survenue des hallucinations auditivo-verbales, Ralph Hoffman émit l'hypothèse selon laquelle la modification de leur activité par la SMTr basse fréquence permettrait de diminuer, voire de faire disparaître, les phénomènes hallucinatoires. Dans une série de papiers publiés entre 1999 et 2005, Hoffman et ses collaborateurs [47-50] montrèrent l'efficacité de cette nouvelle thérapeutique chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble apparenté, traités par ailleurs par des antipsychotiques, qui présentaient des hallucinations pharmaco-résistantes. Lors de l'étude pilote [48], 12 patients recevaient, selon la méthodologie du double-aveugle et dans un paradigme en groupes croisés, soit une stimulation réelle (1 Hz, 80% du seuil moteur, durée croissante de stimulation de 4 à 16 minutes/jour sur 4 jours), soit une stimulation placebo (sonde inclinée à 45 degrés) en regard des régions temporo-pariétales gauches (à mi-chemin entre les électrodes T3 et P3 du système de positionnement 10-20 international). Un score global, prenant en compte certaines caractéristiques des hallucinations (comme leur

fréquence, leur intensité, leur contenu, le nombre de voix, le degré de concernement du sujet, le degré d'inattention provoqué) permettait d'évaluer leur sévérité. Huit des patients rapportaient une amélioration rapide des hallucinations après stimulation réelle, qui devenait statistiquement significative à partir du 3<sup>e</sup> jour. Lors du suivi de ces patients, le score d'évaluation des hallucinations revenait à son niveau de départ après un délai variant de 1 jour à 2 mois. Les 4 autres patients n'ont montré que peu ou pas d'amélioration. Hoffman et collaborateurs ont poursuivi ce travail en menant une étude en groupes parallèles (stimulation réelle versus stimulation placebo) chez 24 patients, en utilisant une intensité (90% du seuil moteur) et une durée totale de stimulation (9 jours) plus importantes (soit 9519 stimulations au total) [50]. Une diminution linéaire significative de la fréquence des hallucinations, mais pas de leur intensité ou de leur durée, était montrée dans le groupe actif, ce qui n'était pas le cas dans le groupe placebo (même s'il existait dans ce groupe une discrète diminution du score des hallucinations). Il existait aussi un moindre concernement des sujets pour leurs hallucinations dans le groupe verum. Lors d'un suivi sur un an des patients initialement répondeurs, l'amélioration du phénomène hallucinatoire était très variable d'un sujet à l'autre ; elle se maintenait cependant à la 15<sup>e</sup> semaine chez 52% des patients initialement améliorés par la stimulation réelle, et chez 25% d'entre eux à la 52<sup>e</sup> semaine. Récemment, ces résultats ont été globalement confirmés quant à la diminution de la fréquence des hallucinations sous l'effet de la SMTr dans une extension de l'étude à un total de 50 patients [50]. La durée moyenne de maintien de l'effet positif (absence d'aggravation sévère des hallucinations ou d'augmentation ou de changement du traitement antipsychotique) chez les sujets initialement répondeurs était de 19,7 semaines.

D'autres équipes ont depuis confirmé l'efficacité de la SMTr dans le traitement des hallucinations résistantes chez des patients présentant une schizophrénie ou des troubles apparentés. Dans une étude ouverte, d'Alfonso et collaborateurs [51] ont observé une amélioration modeste des hallucinations chez 7 patients/8 après une stimulation quotidienne de 20 minutes pendant 2 semaines, à 1 Hz et à 80% du seuil moteur, appliquée en regard du cortex temporal externe (repéré selon le système de positionnement électroencéphalographique 10-20 international). Poulet et coll. [52] et Chibbaro et coll. [53] ont montré, lors d'études randomisées et contrôlées versus stimulation placebo, l'efficacité thérapeutique de la SMTr à 1 Hz appliquée en regard de la région temporo-pariétale gauche sur les hallucinations (respectivement chez 10 patients, en groupes croisés, 2000 stimulations/jour pendant 5 jours, à 90% du seuil moteur, et chez 16 patients, en groupes parallèles, 15 minutes/jour pendant 4 jours, à 90% du seuil moteur). Dans les 2 études l'effet thérapeutique restait significatif 2 mois après la fin du traitement. Dans l'étude de

Poulet et coll. [52], 5 patients sur les 7 initialement répondeurs (amélioration d'au moins 20% par rapport au score initial à l'échelle d'évaluation des hallucinations utilisée) l'étaient alors encore.

Trois études [54, 55, 56], menées chez respectivement 16, 39, et 33 patients n'ont par contre pas pu mettre en évidence d'amélioration significative des hallucinations sous l'effet la SMTr basse fréquence (1 Hz) appliquée en regard de la région temporo-pariétale gauche. Dans l'étude de McIntosh [54] le traitement était appliqué pendant des durées progressivement croissantes sur 4 jours seulement et à 80% du seuil moteur (de la même façon que dans l'étude de Hoffman et coll. [48], à la différence que chaque minute de stimulation était suivie de 15 secondes de repos) dans un protocole en groupes croisés. Dans l'étude de Lee et coll. [55], menée sur des groupes parallèles de sujets, la stimulation était par contre administrée à 100% du seuil moteur, 20 minutes / jour pendant 10 jours. Dans cette dernière étude, une tendance à un moindre concernement des sujets pour leurs hallucinations était cependant observé, surtout lorsque la SMTr était appliquée en regard de la région temporo-pariétale droite. Lors de ces 2 études, était aussi mis en évidence une amélioration du reste de la symptomatologie clinique (voir aussi [19, 53]). Dans l'étude de Fitzgerald et coll. [56], réalisée sur des groupes parallèles, le traitement était administré 15 minutes/jour, pendant 10 jours, à 90% du seuil moteur. Il existait une amélioration globale des hallucinations plus importante dans le groupe verum que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative, à l'exception de leur puissance. A noter que, comme dans l'étude de McIntosh et coll. [54], chaque séance de traitement était entrecoupée par une courte période de repos.

Enfin, Schreiber et coll. [57], partant de l'hypothèse selon laquelle les hallucinations auditivo-verbales sont la conséquence d'une incapacité des sujets à reconnaître leur discours intérieur et/ou leur propres pensées comme émanant de soi [58], ont appliqué la SMTr à haute fréquence (10 Hz) en regard du cortex préfrontal droit chez un sujet schizophrène présentant des hallucinations résistantes au traitement neuroleptique. Le choix du cortex préfrontal comme cible du traitement était aussi lié à l'observation d'une hypo-frontalité droite, en SPECT, chez ce patient. S'il existait une amélioration de la symptomatologie générale chez ce patient à l'issue de la période de traitement, aucun effet positif n'était mis en évidence sur ses hallucinations.

Dans l'ensemble des études réalisées, la tolérance clinique de la SMTr apparaissait excellente, de même que celle concernant les fonctions cognitives lorsqu'elles étaient explorées [49-51, 54, 56], ce qui est une donnée importante à prendre en compte au vu de la capacité qu'a montrée avoir la SMTr de pouvoir modifier le fonctionnement cognitif chez le sujet sain [59, 60].

A côté de ces études cliniques, ont été rapportés de cas individuels qui soulignent le fait que certains patients semblent particulièrement répondeurs à la SMTr, et que son efficacité ne concerne pas que les hallucinations auditivo-verbales. Franck et coll. [61] rapportent le cas d'un jeune patient schizophrène qui restait sévèrement agressif, délirant et halluciné malgré des posologies élevées de neuroleptiques administrées pendant plusieurs mois. Après 10 séances de SMTr à basse fréquence (1 Hz) en regard de la jonction temporo-pariétale gauche, ses troubles du comportement cessèrent et il fut capable de prendre une certaine distance avec les phénomènes hallucinatoires. Merabet et coll. [62] rapportent le cas d'un patient présentant des hallucinations visuelles complexes et persistantes dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique occipital. Ayant noté chez ce sujet une diminution de ces phénomènes hallucinatoires après une stimulation "single pulse" en regard du cortex visuel primaire, les auteurs décidèrent d'évaluer l'efficacité thérapeutique d'une stimulation répétée. Chez ce patient, l'application de la SMTr à 1 Hz, pendant 10 minutes, à 80% de l'intensité maximale permise par le stimulateur, sur une région située à 2 cm au dessus de l'inion (visant le cortex strié) a permis une disparition des phénomènes hallucinatoires pendant une durée d'une semaine. Une telle amélioration n'était pas notée après une stimulation placebo, ni après une stimulation à 60% de l'intensité maximale (le patient restant dans l'ignorance des modalités de stimulation qui lui étaient administrées).

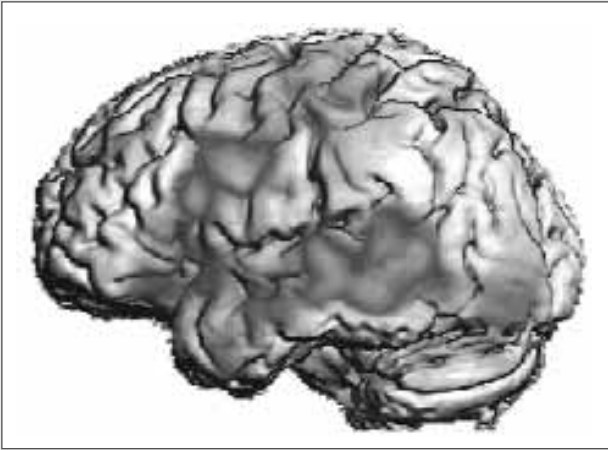
### Des limites actuelles et des espoirs pour l'avenir

Les équipes de recherche s'intéressant à la SMTr soulignent que son efficacité thérapeutique doit maintenant être démontrée sur des groupes plus importants de patients, dans des conditions expérimentales les plus irréprochables possibles. Une question récurrente est par exemple celle du contrôle placebo puisqu'il a été montré que certaines conditions placebo qui étaient utilisées, comme celle qui consiste à incliner à 45 ou à 90° la sonde de stimulation lors de la délivrance des impulsions, sont susceptibles de modifier l'excitabilité corticale, même si cette modification reste de moindre importance que celle permise par la stimulation réelle [63]. Dans le traitement des hallucinations, cela pourrait avoir participé à l'incapacité de certaines études à mettre en évidence une différence significative d'effet entre la stimulation réelle et la stimulation placebo (seuls Poulet et coll. [52] ont utilisé une véritable bobine placebo). Cependant, la réplication, avec les mêmes paramètres de stimulation, des résultats d'études antérieures, ne permettra pas de répondre à deux questions essentielles, à savoir celle du manque de reproductibilité de l'effet (certains sujets apparaissent très bien répondre à la SMTr et d'autres pas du tout) et celle du problème de son maintien dans le temps.

### A. La question de la reproductibilité

Le choix du site de stimulation et le contrôle du positionnement de la bobine sont des facteurs importants de variabilité de l'effet thérapeutique.

Le choix site de stimulation peut être guidé par une hypothèse. Cette hypothèse est habituellement fondée sur des données obtenues sur le groupe de sujets cibles dans son ensemble et l'objectif est d'obtenir une efficacité qui soit aussi démontrée à l'échelle de ce même groupe. C'est le cas par exemple du choix de cibler les régions temporales externes dans le cas des hallucinations auditivo-verbales, puisque ces régions ont montré être anatomiquement et fonctionnellement anormales chez les patients hallucinés [58, 64]. Le choix des régions à stimuler peut être guidé non pas sur des données anatomiques, mais sur des données fonctionnelles : Ralph Hoffman a ainsi fait l'hypothèse selon laquelle les aires de compréhension du langage sont impliquées de façon primaire dans la survenue des hallucinations auditivo-verbales, et que l'inhibition de l'activité de ces aires permettrait de traiter ces hallucinations. Ce qu'il a pu montrer lors de ses travaux [49, 50]. Cependant, il existe une variabilité inter-individuelle de la localisation des aires du langage qui n'est pas prise en compte par l'utilisation de repères crâniens externes comme guide de ciblage du site de stimulation. D'autres équipes de recherche ont donc choisi de préciser la localisation individuelle de ces aires, par exemple en mesurant en IRMf l'activité cérébrale de chacun des sujets lors de la réalisation d'une tâche de langage (Martinot J-L, communication personnelle). Schonfeldt-Lecuona et coll. [65] ont quant à eux visé les aires impliquées dans le discours intérieur, mises en évidence préalablement en IRMf. Cependant de telles hypothèses, si elles peuvent se révéler être fondées à l'échelle du groupe, entraînent le risque de faire passer à côté de particularités individuelles importantes. C'est le cas des hallucinations dont la phénoménologie est variable d'un sujet à l'autre, impliquant dès lors possiblement des régions ou des réseaux fonctionnels différents. Cette hypothèse semble compatible avec les données des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle qui montrent une variabilité des régions cérébrales impliquées [58, 64]. Une approche différente, de nature empirique, pourrait alors se révéler plus efficace sur le plan thérapeutique. S'il apparaît irréaliste de stimuler l'ensemble du cortex, zone après zone, afin de déterminer la cible idéale chez un sujet donné, l'approche peut être contrainte en précisant les aires impliquées chez lui dans la survenue des hallucinations en mesurant, grâce à l'IRMf, son activité cérébrale au moment même où surviennent ses hallucinations (et en la comparant à l'activité cérébrale en l'absence du symptôme cible) (**illustration 1**). Une telle approche, pour séduisante qu'elle soit, ne va pas sans difficultés méthodologiques. Il faut d'abord que le sujet soit capable de signaler la présence ou l'absence du symptôme ; il semble



**Illustration 1.** Exemple d'image tridimensionnelle d'IRMf montrant les régions corticales activées lors du signalement des hallucinations chez un patient. Les résultats ont été obtenus lors de 2 sessions différentes (l'une en rouge et l'autre en vert). Le traitement des images a été réalisé en utilisant le logiciel SPM 99 (Statistical Parametric Mapping).

cependant exister des méthodes d'analyses d'images permettant de contourner cette difficulté chez des sujets incapables de signaler le symptôme (Foucher J., communication personnelle). D'autre part, de nombreuses régions sont souvent montrées être impliquées dans la survenue du symptôme posant dès lors la question du choix de la région à cibler. Il semblerait idéal de cibler la ou les régions étant à l'origine du symptôme. Cela semble parfois possible : Lennox et coll. [66] ont par exemple mis en évidence chez un sujet l'activation d'une région temporale externe précise avant même que le sujet ne signale l'apparition de l'hallucination, région à partir de laquelle s'étendait secondairement le réseau d'activation cérébral. Une autre méthode permettant de contourner cette difficulté serait de tester l'une après l'autre lors d'un protocole bref de stimulation les régions montrées être impliquées, et de viser lors du traitement effectif la ou les zones ayant montré la meilleure efficacité lors de cette stimulation test. Cependant, si une telle stratégie est envisageable lors de symptômes "phasiques" comme les hallucinations, cela n'est pas le cas de symptômes qui persistent comme l'humeur dépressive. Dans ce cas, le choix de la zone de stimulation et des paramètres de stimulation pourrait être guidé par une comparaison de l'activité cérébrale des sujets malades avec celle de sujets sains témoins mesurée sur une période de temps assez longue, ce que permet par exemple la Tomographie par Emission de Positons (TEP). La faisabilité d'une telle approche est suggérée par une étude [67] qui a montré que des sujets déprimés présentant un hypométabolisme préfrontal répondaient mieux à une stimulation à haute fréquence, alors que les sujets déprimés présentant un hypermétabolisme répondaient mieux à une stimulation à basse fréquence (voir aussi [68]). Une fois la zone de stimulation choisie se



**Illustration 2.** Stimulation magnétique transcrânienne couplée à un système de neuro-navigation : la bobine de stimulation magnétique avec son système de refroidissement par air est à droite. Le système de neuro-navigation comprend une caméra infra-rouge (en haut) et un ordinateur présentant la position de la bobine par rapport à la région cible (à gauche). La caméra suit le déplacement de boules réfléchissant les infra-rouges positionnées sur le patient et sur la bobine (l'une d'entre elle est visible près du manche).

pose ensuite le problème de la précision avec laquelle on sera capable de la repérer et de la stimuler effectivement, elle et pas une autre. Les techniques utilisant des repères externes (par exemple les repères EEG ou le site moteur) apparaissent peu précises au vu la variabilité de l'anatomie cérébrale d'un sujet à l'autre, d'autant que l'orientation de la bobine par rapport aux sillons corticaux apparaît être aussi un facteur important à prendre en compte [69, 70]. Aujourd'hui, certaines équipes utilisent un "neuronavigateur" qui permet de connaître chez un individu donné, et à chaque instant, la position précise et l'orientation de la bobine par rapport à la région corticale ciblée (telle que repérée par les images anatomiques ou fonctionnelles cérébrales du sujet) [71] (illustration 2).

Enfin, nous n'avons envisagé ici que la recherche d'un effet direct sur la région stimulée. Les effets de la stimulation ne sont pas seulement locaux mais s'étendent, en suivant les voies de connectivité de la région directement stimulée, à d'autres régions corticales et sous-corticales [7, 72]. C'est peut-être au travers de la modification de l'activité de ces régions distantes que s'exercent certains effets thérapeutiques. Si, à notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent envisagé un tel niveau de complexité, il est possible que ce soient de tels effets indirects qui soient recherchés dans l'avenir.

Plusieurs autres facteurs importants de variabilité de l'effet sont à considérer : le nombre de stimuli délivrés, l'intensité et la fréquence de stimulation, ainsi que son degré de focalisation. Ces facteurs doivent de plus être envisagés non seulement individuellement, mais aussi dans leurs interactions. Nous soulignerons ici quelques points particuliers à propos de chacun d'entre eux.

Concernant le nombre total de stimuli délivrés, les données actuellement disponibles suggèrent l'existence d'une corrélation positive entre ce nombre et l'importance et la durée de l'effet [73]. Il est cependant possible que cela ne soit vrai que jusqu'à un certain seuil, et qu'au delà soient observées des réactions paradoxales : un protocole à visée inhibitrice deviendrait alors excitateur, et inversement [74].

Cela est aussi vrai pour la fréquence de stimulation : si la stimulation à basse fréquence exerce un effet inhibiteur chez la majorité des sujets sains, 15% d'entre eux vont présenter l'effet inverse, et réciproquement [75, 76]. Il est aussi possible que les patients répondent différemment : Fitzgerald et coll. [77] ont par exemple montré que 15 minutes de stimulation à 1 Hz en regard du cortex moteur entraînaient bien une diminution de l'excitabilité corticale chez les sujets sains, mais étaient sans effet ou entraînaient une augmentation de l'excitabilité corticale chez les patients schizophrènes. D'autre part, l'effet résultant obtenu dépend aussi d'interactions complexes avec les autres paramètres de stimulation, le site de stimulation et ses connexions, ou les processus inhibiteurs et/ou activateurs intracorticaux [78].

Quant à l'intensité de stimulation, les données concernant la dépression suggèrent que l'utilisation d'intensités supérieures au seuil moteur accroissent l'effet potentialisateur de protocoles excitateurs sur l'activité du cortex sous-jacent et l'efficacité thérapeutique [79]. Cela reste à montrer pour des protocoles inhibiteurs. Une complication supplémentaire est liée au fait que l'intensité de stimulation délivrée est généralement calculée, pour des raisons pratiques évidentes, en fonction du seuil moteur. Or, dans les pathologies psychiatriques et neurologiques, ce sont d'autres régions corticales qui sont souvent ciblées et, à leur niveau, la distance entre la bobine de stimulation et le cortex est sûrement différente. Nous avons par exemple montré chez un sujet sain que la distance bobine / cortex qui était de 6 mm en regard du cortex moteur passait à 12 mm en regard du cortex temporal externe, ce qui s'accompagnait d'une perte de 10% de la puissance délivrée par notre bobine papillon de 70 mm de diamètre. Cela est aussi vrai chez les patients que l'on souhaite traiter : plusieurs études ont par exemple montré que les sujets hallucinés présentaient une atrophie corticale des régions temporales externes [64], accroissant dès lors encore la distance bobine/cortex. De telles variations pourraient être prises en compte, par exemple en utilisant les données individuelles de l'anatomie cérébrale structurale. L'intensité de stimulation sera aussi un facteur important à considérer lorsque l'on recherchera des effets provoqués à distance du site de stimulation.

Si une focalisation de la stimulation apparaît importante pour les études physiologiques ou physiopathologiques, il est possible que l'utilisation de zones plus larges de stimulation soient préférables lorsque la SMTr est utilisée dans une visée thérapeutique.

## **B. La question de l'amplification et du maintien de l'effet**

L'amélioration des connaissances concernant le mode d'action de la SMTr est là un élément essentiel qui permettra de guider les choix thérapeutiques. Les pistes à suivre sont actuellement suggérées, pour une grande part, par la recherche fondamentale concernant les modifications de l'efficacité synaptique grâce à des protocoles de potentialisation ou de dépression à long terme (LTP / LTD). Le passage de cette recherche à l'homme est surtout testé au travers de l'effet mesuré sur le cortex moteur du sujet sain, et le modèle semble prédictif. Cependant les paramètres les plus importants pour obtenir un effet clinique restent encore indéterminés : l'effet sera-t-il le même sur d'autres régions que le cortex moteur ; faudra-t-il se référer aux modifications d'amplitude du potentiel évoqué moteur ou aux modifications de l'inhibition ou de l'excitation corticale ? Comme pour toute thérapeutique, il existe sûrement des facteurs individuels de réponse encore difficilement contrôlables. L'idéal serait de pouvoir prédire l'effet de la stimulation individuellement. Cela pourrait être fait en réalisant un test bref sur le cortex moteur et en mesurant l'évolution du potentiel évoqué moteur et de l'inhibition ou de la facilitation intra-corticale. Cependant, cet effet risque de ne pas être transposable à une autre région du cortex. Certains facteurs plus généraux influant sur l'amplification et/ou sur le maintien de l'efficacité de la SMTr peuvent cependant déjà être évoqués et testés.

Des traitements médicamenteux sont généralement associés chez les patients bénéficiant de la SMTr et sont susceptibles d'interférer avec son efficacité. Concernant les hallucinations, Hoffman et coll. [48] et Poulet et coll. [52] ont par exemple noté que les patients recevant des thymorégulateurs (notamment antiépileptiques) répondaient moins bien à la thérapeutique par SMTr. D'autres médicaments pourraient être au contraire être facilitateurs [10].

Un conditionnement avant, pendant, ou après la délivrance de la stimulation pourraient aussi influencer sur l'effet thérapeutique de la SMTr. Des études ont par exemple montré qu'une brève stimulation facilitatrice, qui précédait une stimulation inhibitrice par SMTr, renforçait l'effet inhibiteur de cette dernière [80, 81]. Une période de sommeil post-traitement pourrait aussi aider à la stabilisation des modifications synaptiques induites. L'activité corticale pendant la stimulation est aussi susceptible de modifier l'effet induit. Fujiwara et Rothwell [82] ont par exemple stimulé le cortex moteur à 5 Hz lorsque le sujet étendait le poignet ou lorsqu'il le fléchissait. Dans le premier cas, l'effet obtenu était un renforcement de l'inhibition corticale pour les muscles fléchisseurs et une diminution de celle-ci pour les extenseurs alors que dans le second cas l'effet inverse était observé. Cela suggère qu'il pourrait être utile de contrôler ce que fait le patient pendant la stimulation.



Le patron de stimulation est aussi un paramètre à considérer si l'on souhaite accroître l'effet obtenu : récemment, un protocole de SMTr utilisant des stimulations de type thêta-burst modifié, appliquées en regard du cortex moteur primaire, à 80% du seuil moteur, pour une durée n'excédant pas 2 minutes a entraîné une diminution de moitié de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs et une augmentation (x 2) de l'inhibition intra-corticale pendant une durée d'une heure [83].

Enfin, la "dose" totale de stimulation est sûrement importante. Ainsi, pour la dépression, il apparaît que 4 semaines de traitement par SMTr sont nécessaires pour obtenir un effet cliniquement significatif, en tout cas un effet supérieur à celui obtenu après 2 semaines de traitement [84].

## Conclusion

La SMTr apparaît aujourd'hui comme un nouvel outil thérapeutique potentiel dans plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. Dans certaines d'entre elles son efficacité est aujourd'hui attestée par un nombre important d'études. Cependant son utilisation pratique est encore limitée, non par son acceptabilité, mais par la faible durée de son effet ou par son caractère inconstant d'un sujet à l'autre. Bien qu'il soit nécessaire de pouvoir confirmer cette efficacité dans des essais menés sur de plus grands groupes de patients, certaines modifications de la technique de stimulation sembleraient dès aujourd'hui utiles à explorer afin de pouvoir, dans l'avenir, optimiser l'effet thérapeutique obtenu chez chacun des sujets traités.

## Références

1. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Compte-rendus de la Société Biologique (Paris)* 1896; 2: 450-451
2. Beer B. Über das Auftreten einer objektiven Lichtempfindung in magnetischem Felde. *Klinische Wochenschrift* 1902; 15: 108-109
3. George MS, Belmaker RH. Historical overview. In: George MS, Belmaker RH (eds): *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington (DC): American Psychiatric Press, 2000: 1-12
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107
5. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 145-156
6. Bailey CJ, Karhu J, Ilmoniemi RJ. Transcranial magnetic stimulation as a tool for cognitive studies. *Scand J Psychol* 2001; 42: 297-306
7. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 73-79
8. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 259-273
9. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103
10. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 162-166
11. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 272-293
12. Liepert J. Transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation. *Acta Neurochir* 2005; 93: 571-574
13. Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 777-798
14. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-845
15. Martin JL, Barbanj MJ, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003387
16. Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004; 78: 253-257
17. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J et al. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003; 5: 36-39
18. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 52-55
19. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 2004; 71: 1-16
20. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 2-25
21. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
22. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2002; 50: 3-16
23. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 2002; 52: 25-33
24. Conférence de consensus: Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, recommandations du jury. *Rev Neurol* 2004; 160 (hors série 1): 5S400-5S414
25. Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F et al. Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 125: 82-86
26. Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403
27. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-206
28. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin neurophysiol* 2000; 11: 800-805
29. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858
30. Peinemann A, Lehner C, Mentschel C et al. Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett* 2000; 296: 21-24
31. Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y et al. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett* 2001; 310: 153-156

32. Velisek L, Veliskova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. *Neurosci Lett* 2002; 326: 61-63
33. Weiss SRB, Xiu-Li L, Rosen JB et al. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995; 6: 2171-2176
34. Menkès DL, Gruenthal M. Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41: 240-242
35. Wedegaertner F, Garvey M, Cohen LG et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology* 1997; 48: A19
36. Rossi S, Olivelli M, Bartalini S et al. Reduction of cortical myoclonus-related epileptic activity following slow-frequency rTMS. A case study. *Neuroreport* 2004; 15: 293-296
37. Brasil-Neto JP, De Araujo DP, Teixeira WA et al. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation. Lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsych* 2004; 62: 21-25
38. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for *epilepsia partialis continua* due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2005; 234: 37-39
39. Fregni F, Thome-Souza S, Berman P et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62
40. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209
41. Theodore WH, Chen R, Vega-Bermudez F et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-562
42. Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17: 27-49
43. Breier A, Berg PH. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 361-364
44. Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998; 32: 137-150
45. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 312-320
46. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-179
47. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46: 130-132
48. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355: 1073-1075
49. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 49-56
50. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy, and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 97-104
51. d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP et al. Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 77-79
52. Poulet E, Brunelin J, Bediou B et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 188-191
53. Chibbaro G, Daniele M, Alagona G et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 383: 54-57
54. McIntosh AM, Semple D, Tasker K et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 127: 9-17
55. Lee SH, Kim W, Chung YC et al. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 376: 177-181
56. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 358-362
57. Schreiber S, Dannon PN, Goshen E et al. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations – a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Res* 2002; 116: 113-117
58. Woodruff PWR. Auditory hallucinations: insights and questions from neuroimaging. *Cogn Neuropsychiatry* 2004; 9: 73-91
59. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1093-1102
60. Verdon C-M, Saba G, Januel D. Stimulation magnétique transcrânienne et fonctions cognitives. *Encéphale* 2004; 30 : 363-368
61. Franck N, Poulet E, Terra JL et al. Left temporoparietal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant schizophrenia with verbal hallucinations. *Psychiatry Res* 2003; 120: 107-109
62. Merabet LB, Kobayashi M, Barton J, Pascual-Leone A. Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation: a case report. *Neurocase* 2003; 9: 436-440
63. Lisanby SH, Gutman D, Luber B et al. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 460-463
64. Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res* 1999; 92: 61-74
65. Schonfeldt-Lecuona C, Grön G, Walter H et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15: 1669-1673
66. Lennox BR, Park SB, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 1999; 353: 644
67. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603-1613
68. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99: 161-172
69. Hill AC, Davey NJ, Kennard C. Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. *Neuroreport* 2000; 11: 3257-3259
70. Wilson SA, Day BL, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Spatial differences in the sites of direct and indirect activation of corticospinal neurons by magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 255-261

71. Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001; 108: 123-131
72. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 232-237
73. Peinemann A, Reimer B, Loer C et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1519-1526
74. Siebner HR, Lang N, Rizzo V et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-3385
75. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-430
76. Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM et al. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1249-1257
77. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA et al. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2004; 71: 17-26
78. Andoh J, Artiges E, Pallier C et al. Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. *Neuroimage (in press)*
79. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and intensity. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 638-645
80. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 10867-10872
81. Lang N, Siebner HR, Ernst D et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 634-639
82. Fujiwara T, Rothwell JC. The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1514-1518
83. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-206
84. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-1008

Correspondance à :

**Dr. Pierre Vidailhet**

Clinique Psychiatrique - Unité INSERM 666

Hôpitaux Universitaires

BP 406

F 67091 Strasbourg Cedex

Tel. 0033 38 811 6215

Fax 0033 38 811 5422

[pierre.vidailhet@chru-strasbourg.fr](mailto:pierre.vidailhet@chru-strasbourg.fr)

Ioana Chauvet<sup>1</sup>, Cristian Damsa<sup>1</sup>, Roberto Pirrotta<sup>1</sup>,  
Susan Maris<sup>1</sup>, Coralie Lazignac<sup>1</sup>, Stefan Beyenburg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de psychiatrie, Unité d'Accueil et d'Urgences Psychiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>2</sup> Département des Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

## Résumé

Nous décrivons l'histoire clinique d'un garçon de 4 ans qui est amené en consultation par ses parents, inquiets pour des « problèmes dans le développement psychomoteur » de leur fils. Le psychiatre trouve que le patient remplit les critères diagnostiques pour un trouble autistique et réfléchit dans un premier temps à une prise en charge psychiatrique. Toutefois, en observant une crise d'allure épileptique, considérée par les parents comme une « crise de nerfs », le psychiatre demande un bilan neurologique. Le neurologue objective une dizaine de taches achromiques disséminées sur le tronc et les membres inférieures, l'EEG (pointes ondes lentes généralisées, point de départ occipital bilatéralement) et l'IRM cérébrale (nodules sous épendymaires) confirment le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville. Une prise en charge neurologique et psychiatrique a été proposée. Les critères diagnostiques des troubles autistiques et de la sclérose tubéreuse de Bourneville sont brièvement présentés. Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville représente un défi pour le psychiatre d'autant plus que cette pathologie hétérogène peut se présenter comme certains troubles psychiatriques. Ce cas clinique souligne l'importance d'être attentif à l'association des troubles autistiques et épileptiques pour éventuellement identifier une sclérose tubéreuse de Bourneville.

**Epileptologie 2005; 22: 168 – 171**

**Mots clés:** sclérose tubéreuse de Bourneville, épilepsie, troubles autistiques

## Autism, Epilepsy, or both? A Case of Tuberous Sclerosis (Bourneville Disease)

The authors report a 4-year old boy with 'psychomotor development problems'. During psychiatric work-up he was found to meet the DSM-IV criteria for autistic disorder and a psychiatric treatment was discussed. However, there were also symptoms suggesting epileptic seizures – considered by the parents as "nervous crisis". On neurological examination over 10 achromic

spots were spread on his body and his legs. EEG (wide-spread slow-wave complexes with bilateral occipital sharp-slow-waves) and MRI examination (subependymal nodules) were additional strong arguments for a diagnosis of tuberous sclerosis (Bourneville disease). The diagnostic criteria for autistic disorders and the tuberous sclerosis complex are briefly presented. The diagnosis of Bourneville's disease represents a challenge for the psychiatrist, especially since this heterogeneous pathology partly mimics psychiatric disorders. This case emphasizes the comorbidity of epilepsy, autism, and tuberous sclerosis.

## I. Cas clinique

Le petit « John », âgé de 4 ans, est amené en consultation par ses parents auprès d'un pédopsychiatre, pour des « inquiétudes en rapport avec son développement psychomoteur ». Les parents de John ont constaté des modifications de son comportement, lentement progressives, depuis six mois environ. John présente une intolérance à la frustration, accompagnée de crises clastiques « pendant lesquelles il n'entend plus rien », des gestes stéréotypés avec écholalie et echopraxie. De plus, au niveau affectif il semble distant, replié sur lui-même, cherchant souvent l'isolement et évitant le regard de ses parents. La dernière consultation pédiatrique, il y a plus de six mois, avait simplement noté un « léger retard au niveau du développement du langage et un contact distant durant l'examen », mais ceci n'avait pas trop inquiété les parents de John. Une hétéro-anamnèse minutieuse réalisée par le pédopsychiatre évoque un léger retard psychomoteur et du langage depuis l'âge de deux ans. L'examen psychopathologique objective une communication limitée avec les parents, avec des comportements et jeux stéréotypés, des échopraxies, un évitement du regard, une froideur du contact et un langage pauvre, avec des écholalies. De plus, John ne partage pas spontanément ses plaisirs et ses intérêts avec ses parents et a des difficultés importantes pour entrer en contact avec des personnes inconnues. Le psychiatre constate que les critères diagnostiques DSM IV [1] (**Annexe 1**) pour un trouble autistique sont remplis et envisage une prise en charge psychiatrique, incluant une psychothérapie individuelle et familiale. Toutefois, à la fin de l'entretien psychiatrique, John fait une « crise clastique » selon les parents, spontanément résolutive en cinq minutes environ. Le psychiatre constate des spasmes répétitifs, avec des crises toniques avec flexion du tronc et abduction des bras, qui apparaissent en salves. Suite à ces observations, il

demande un avis neurologique urgent, pour une suspicion d'épilepsie.

L'examen clinique neurologique réalisé par l'assistant de neurologie se situe dans les limites de la norme, mais le neurologue, lors d'un examen cutané minutieux, constate une dizaine de tâches achromiques, de dimensions de 0,5-2 cm, disséminées sur le tronc et les membres inférieurs ; ceci est confirmé lors d'un examen avec des UV (lampe de Wood).

Le bilan biologique (formule sanguine, ionogramme, virologie, hormones thyroïdiennes) se situe dans les limites de la normale. L'EEG effectué en état de veille est dès le début de l'enregistrement perturbé. Il comporte, sur une activité de fond anormale, un rythme lent mal structuré pour l'âge et surchargé de décharges de pointes-ondes lentes généralisées, dont la fréquence est de 2,5 Hz, qui commencent à partir des zones occipitales bilatéralement et diffusent sur les deux hémisphères cérébraux. Tenant compte des tâches achromiques cutanées et des anomalies objectivées à l'EEG, un examen neuroradiologique est prévu rapidement : CT-Scan cérébral le jour même et une IRM une semaine plus tard. Le CT-Scan cérébral met en évidence des calcifications periventriculaires, alors que l'IRM cérébrale objective des nodules sous épendymaires.

Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville (critères diagnostiques, **Annexe 2**) est retenu suite à la présence de deux critères diagnostiques majeurs : tâches achromiques et nodules sous épendymaires chez un enfant avec un comportement évoquant le spectre des troubles autistiques. Aucun antécédent familial de sclérose tubéreuse de Bourneville n'a pu être retrouvé dans la famille de John, lors d'une anamnèse minutieuse.

Une prise en charge neurologique (traitement anti-épileptique : vigabatrin 60 mg/kg/j) et psychiatrique (soutien psychothérapeutique individuel accompagné par des jeux didactiques et psychothérapie familiale) ont permis une amélioration clinique rapide dans les trois semaines après l'initiation du traitement, avec une disparition des crises comitiales.

## II. Sclérose tubéreuse, épilepsie et troubles autistiques

### II.1. Sclérose tubéreuse

La sclérose tubéreuse ou maladie de Bourneville, connue plus récemment sous le terme de complexe tubéro-sclérotique (TSC) est une affection héréditaire, multisystémique, d'une grande hétérogénéité clinique, caractérisée par l'association de lésions cérébrales responsables d'une épilepsie, d'un retard mental et de lésions cutanées, dont les plus caractéristiques occupent la région faciale. Les lésions sont constituées d'hamartomes, tumeurs bénignes multiples, présentes dans dif-

férents organes et qui progressent rarement vers une malignité. Les organes les plus affectés sont le cerveau, la peau, le rein, l'œil et le cœur [2].

Environ 66% des patients souffrant d'une TSC ont une anamnèse familiale négative et présentent des mutations de novo, alors que la transmission génétique est autosomique dominante. La TSC est la conséquence d'une mutation au niveau du TSC1, gène situé sur le chromosome 9q34 et au niveau du TSC2 gène situé sur le chromosome 16p13. Il existe une grande hétérogénéité clinique, les phénotypes étant parfois différents même à l'intérieur d'une même famille.

Le diagnostic est dépendant de l'âge du patient et se pose difficilement en dessous de l'âge de 2 ans, les modifications cutanées et viscérales étant difficiles à détecter. Dans ce cas, les tâches achromiques d'un nourrisson qui présente des spasmes infantiles, pourraient diagnostiquer une TSC précoce. Les critères diagnostiques sont présentés dans l'**Annexe 2**. La présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux mineurs est nécessaire pour retenir le diagnostic de TSC, alors que la présence d'un critère majeur et d'un critère mineur permettent de suspecter le diagnostic.

Des troubles neurologiques très variés sont fréquemment associés et dépendent de l'importance et de la localisation des tubers corticaux. Ces tubers corticaux sont responsables des crises épileptiques, d'un retard mental, d'une difficulté dans l'apprentissage, d'un déficit de l'attention avec hyperactivité et des troubles autistiques [2-5].

### II.2. Association sclérose tubéreuse et troubles autistiques

L'autisme infantile (AI) est considéré comme une maladie grave du comportement, caractérisée par des difficultés dans l'interaction sociale, des troubles de la communication et un comportement stéréotypé. L'AI est classé dans la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies 10e édition) et dans le DSM IV parmi les troubles envahissants du développement (critères diagnostiques, **Annexe 1**). L'étiopathogénie des troubles autistiques est multifactorielle et de nombreux auteurs mettent en avant les facteurs de risque multi-génétiques et psychosociaux. La prévalence de la maladie est de 0,4-2%, avec une prédominance masculine [2-4].

Critchles et Earl, en 1932, ont associé l'autisme infantile et la sclérose tubéreuse, avant même la description de Kanner en 1943 de l'AI [2]. La prévalence de TSC parmi les enfants souffrant d'AI varie entre 1 et 3% : une étude récente portant sur 300.000 écoliers français a identifié 174 enfants souffrant d'autisme, dont 1,1% étaient porteurs d'un diagnostic de TSC [6]. La prévalence d'AI parmi les enfants souffrant de TSC est beaucoup plus élevée, avec des taux qui varient de 17-58% [4, 7]. La cause de l'association de l'AI et de la TSC reste

inconnue, malgré le fait que le comportement autistique chez les patients avec TSC semble en rapport avec la localisation des tubers, avec les difficultés d'apprentissage et aux conséquences des crises d'épilepsie, ou des anomalies EEG sur le comportement. L'AI se retrouve plus fréquemment chez les nourrissons chez lesquels les tubers sont localisés dans le lobe frontal ou temporal, ce qui suggère que le dysfonctionnement précoce des aires associatives dû à la localisation des tubers peut être responsable des traits autistiques [3, 4].

La TSC serait associée à des crises épileptiques dans 70% des cas [5, 8], alors que l'AI, l'épilepsie, et les retards mentaux rencontrés dans la TSC pourraient être des symptômes différents d'une même dysfonction cérébrale.

### II.3. Importance du diagnostic et prise en charge

L'intérêt de la connaissance par les cliniciens de l'association sclérose tubéreuse de Bourneville – épilepsie – troubles autistiques [3-5, 9] se reflète dans la prise en charge mixte neurologique et psychiatrique dont les patients peuvent bénéficier. La difficulté de poser le diagnostic semble plus importante pour les psychiatres, tenant compte de la prévalence moins importante de TSC parmi les patients souffrant d'un AI, que l'inverse. La recherche systématique des crises d'allure épileptique chez les enfants souffrant d'un AI pourrait améliorer les chances de retenir un diagnostic correct, le corollaire étant également vrai (la recherche des troubles autistiques chez des enfants souffrant de troubles épileptiques).

Le traitement électif des crises épileptiques infantiles chez les patients porteurs d'une sclérose tubéreuse est le vigabatrin, le topiramate ou autres antiépileptiques étant également efficaces pour les crises partielles avec ou sans une généralisation secondaire [2, 3, 5]. Le traitement chirurgical avec l'excision de l'hamartome cortical (tuberectomie) qui représente le foyer épileptique est indiqué uniquement s'il existe un seul foyer épileptogène.

Le traitement de l'autisme implique une équipe multidisciplinaire qui peut proposer des séances psychothérapeutiques individuelles et familiales, des interventions de psycho-rééducation à l'aide de différents outils (méthode TEACCH, entretien des habilités sociales, groupes de réhabilitation) et une approche pharmacologique ciblée qui est actuellement en cours de validation [10].

### Annexe 1.

#### Critères diagnostiques DSM-IV du trouble autistique [299.00]

- A. Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en (1),(2) et (3), dont au moins deux de (1), un de (2) et un de (3):
  - (1) altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants:
    - (a) altération marquée dans l'utilisation, pour réguler les interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes
    - (b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement
    - (c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (p. ex., il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent)
    - (d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle
  - (2) altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins un des éléments suivants:
    - (a) retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme les gestes ou la mimique)
    - (b) chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui
    - (c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncratique
    - (d) absence d'un jeu de faire semblant varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement
  - (3) caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants:
    - (a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation
    - (b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels
    - (c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (p. ex., battements ou torsions des mains ou des doigts, mouvements complexes de tout le corps)
    - (d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets
- B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans au moins un des domaines suivants:
  - (1) interactions sociales
  - (2) langage nécessaire à la communication sociale
  - (3) jeu symbolique ou d'imagination
- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic du Syndrome de Rett

## Annexe 2.

### Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville

#### Critères majeurs - spécifiques :

1. angiofibromes faciaux
2. fibromes péri-unguéales (de Koenen)
3. macules achromiques (3 ou plusieurs)
4. tâches Shangreen (tissus neuro-conjonctif)
5. hamartomes nodulaires rétinienne multiples
6. tubers corticaux
7. nodules sous épendymaires
8. astrocytomes à cellules géantes sous épendymaires
9. rhabdomyomes cardiaques uniques ou multiples  
cystes renaux multiples
10. lymphangiomatose et/ou angiomyolipomes renaux

#### Critères mineurs :

1. multiples « pits » dans l'émail dentaire
2. polypes rectaux hamartomateux
3. cystes osseux
4. lignes de migration radiale dans la substance blanche cérébrale
5. fibromes gingivaux
6. hamartomes nonrénaux
7. « patch » achromique rétinienne
8. lésions cutanées en « confetti »
9. cystes renaux multiples

La présence de deux critères majeurs ou un critère majeur et deux mineurs sont nécessaires pour retenir le diagnostic.

## Références

1. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1997
2. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 15-23
3. Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F et al. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 8-16
4. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 327-332
5. Bolton PF. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 126-131
6. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1561-1569
7. Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-414
8. Webb DW et Osborne JP. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1995; 70: 471-474
9. Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997; 349: 392-395
10. Hollander E, Phillips AT, Yeh CC. Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism. *Lancet* 2003; 362: 732-734

**Correspondance à :**  
**Dr Cristian Damsa,**  
**25, rue Goetz-Monin**  
**CH 1205 Genève**  
**Tel. 0041 22 372 3866**  
**Fax 0041 22 372 8599**  
**c.damsa@bluewin.ch**

*Coralie Lazignac, Antoine Robert, Mélisande Kelley-Puskas, Ioana Chauvet, Andrei Cicotti, Cristian Damsa, Département de psychiatrie, Unité d'Accueil et d'Urgences Psychiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève*

### Résumé

Cet article illustre l'importance de la prise en compte par les cliniciens du recouvrement partiel existant entre les convulsions dissociatives et les troubles dissociatifs. Le terme de convulsions dissociatives fait référence à des crises d'origine psychogène, non épileptiques ("pseudoseizures"), sans anomalies objectivées au niveau de l'EEG. La dissociation en tant que défaut d'intégration des émotions, de la mémoire et de la cognition provoque une diminution de l'état d'éveil, avec installation d'un état modifié de conscience. Même si la dissociation apparaît comme un des mécanismes essentiels des convulsions dissociatives, l'état actuel des connaissances ne montre qu'un recouvrement partiel entre les troubles dissociatifs, les convulsions dissociatives et certains troubles épileptiques. Des développements neurobiologiques récents nous invitent à repenser les liens existant entre l'étiologie et les observations cliniques concernant les patients souffrant de troubles dissociatifs et convulsions dissociatives. La question nosologique restera ouverte aussi longtemps qu'une relation entre les données neurobiologiques et cliniques ne sera pas trouvée. La difficulté d'une telle approche réside notamment dans l'hétérogénéité tant des données neurobiologiques que des données cliniques. Nous insistons sur l'importance d'un diagnostic différentiel "neuropsychiatrique" minutieux, les psychiatres devant être attentifs à la reconnaissance des troubles épileptiques et les neurologues sensibilisés à l'intérêt d'une prise en charge psychiatrique des patients souffrant de convulsions dissociatives isolées, ou associées à des troubles épileptiques, ou à d'autres troubles psychiatriques.

**Epileptologie 2005; 22: 172 – 176**

**Mots clés :** convulsions dissociatives, troubles dissociatifs, épilepsie

### Dissociative Disorders and Pseudoseizures: a Partial Overlap?

This article discusses the partial overlap between dissociative disorders and pseudoseizures in clinical practice. The term "pseudoseizures" describes psychogenic non-epileptic seizures, i.e. paroxysmal attacks that mimic epileptic seizures but are initiated by psychological mechanisms without EEG anomalies. Dissociation can be defined as a dysfunction of the normally

integrated functions like memory, consciousness and perception of environment. Even if dissociation would appear to be an essential feature of pseudoseizures, there is only a partial overlapping between pseudoseizures, dissociative disorders and some seizures. Recent advances in neurosciences urge us to reconsider the existing links between organic causes and clinical findings on pseudoseizures and dissociative disorder. The nosographical question will remain unanswered until a relation between neurobiological findings and clinical observations has been found. However, so far, both neurobiological data and clinical observations remain very heterogeneous in the field of dissociative disorders and pseudoseizures. We insist on the importance of the differential diagnosis, psychiatrists have to pay attention to epileptical symptoms and neurologists have to be aware of the importance of psychiatric care for patients with isolated pseudoseizures, or associated with epileptic or other psychiatric disorders.

### Convulsions dissociatives ou "pseudoseizures"

Historiquement le terme de pseudocrise épileptique (terme anglais "pseudoseizure") était connu sous le nom de « crise hystérique », dans le sens où ces crises étaient perçues comme les manifestations d'une perturbation émotionnelle, en l'absence d'une pathologie épileptique. Freud, identifiait parmi les troubles hystériques ceux dûs à la dissociation (les états de conscience modifiés, somnambulisme, fugue, personnalité multiple) et ceux dûs à la conversion, incluant des symptômes moteurs et sensitifs (paralysies, anesthésies). Contrairement à Janet, qui considérait la dissociation comme étant un déficit d'intégration d'un Moi trop faible, ou fragilisé suite à des traumatismes, Freud proposait un modèle conflictuel du fonctionnement psychique, dans lequel un Moi fort essaie de se protéger des expériences traumatisantes par un mécanisme de défense, le refoulement, qu'il associe à la dissociation comme élément fondamental dans l'hystérie. Malgré leurs différents modèles théoriques de dissociation, Janet et Freud partageaient l'idée de l'importance des événements traumatiques et de leurs traces mnésiques, en tant que facteurs déterminants pour l'apparition des symptômes dissociatifs. Toutefois, dans un deuxième temps, Freud abandonna l'idée d'un trauma réel pour un modèle du trauma imaginaire dérivé des fantasmes sexuels, comme étant la source des conflits psychologiques inconscients.



Actuellement, une des sous-catégories des troubles dissociatifs proposée par la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) est la convulsion dissociative. Il s'agit d'une symptomatologie paroxystique, limitée dans le temps, qui ressemble à une crise épileptique. Ces crises peuvent comprendre des perturbations du contrôle des fonctions motrices, sensitives, autonomes, cognitives, émotionnelles et comportementales, ceci en l'absence de décharge électrique anormale constatée dans le cerveau (pas d'anomalie de l'EEG). Il est généralement admis que la convulsion a une origine psychogène [1]. Il s'agit d'un problème important car environ 5% à 25% des patients envoyés pour un bilan d'épilepsie souffrent de convulsions dissociatives [2].

### **I.1. Convulsions dissociatives et épilepsie**

Un des aspects les plus intrigant de la problématique des convulsions dissociatives, c'est leur coexistence avec de « vrais » troubles épileptiques. L'importance de cette association épilepsies – convulsions dissociatives est illustrée par la grande prévalence de l'épilepsie (de 12 à 50%) parmi les patients souffrant de convulsions dissociatives, contre seulement 0,6 % dans la population générale [2]. De plus, les personnes souffrant à la fois d'épilepsie et de convulsions dissociatives présentent plus fréquemment des troubles de la personnalité (cluster C, DSM IV), par rapport à celles ne souffrant que d'épilepsie [2]. Plusieurs auteurs suggèrent que l'expérience répétée de la crise épileptique pourrait favoriser la formation secondaire des convulsions dissociatives, surtout chez des personnes ayant une vulnérabilité particulière.

### **I.2. Convulsions dissociatives, dissociation et troubles dissociatifs**

Le débat concernant le recouvrement partiel, ou total, existant entre les convulsions dissociatives et les troubles dissociatifs renvoie à l'histoire du concept d'hystérie (Charcot, Freud) et à celui de dissociation (Janet) à la fin du dix-neuvième siècle et au début du vingtième siècle [3]. La disparition du concept d'hystérie des classifications internationales des troubles mentaux a catalysé depuis une vingtaine d'années un regain d'intérêt des chercheurs pour les troubles dissociatifs et somatoformes. Contrairement à la CIM 10 qui identifie les convulsions dissociatives, le DSM IV classe ce type de symptômes parmi les troubles somatoformes et les troubles anxieux et identifie séparément les troubles dissociatifs.

Afin d'approcher la question de la dissociation, en tant que processus étiologique dans la genèse des convulsions dissociatives, plusieurs auteurs ont essayé d'utiliser des échelles cliniques standardisées pour mesurer le degré de somatisation et de dissociation des pati-

ents souffrant de convulsions dissociatives. L'index de somatisation DSM IV (SIDSM) aussi bien que celui de dissociation (mDES) apparaissent significativement plus élevés chez les patients présentant des convulsions dissociatives [1]. De plus, l'index de somatisation semble constituer un indice spécifique de mauvais pronostic concernant la fréquence et la gravité des rechutes pour les convulsions dissociatives. D'autres études confirment partiellement ces résultats, certaines trouvant des indices plus élevés de dissociation [4], d'autres concluant à une tendance plus marquée à la somatisation [5, 6]. Toutefois, il a été montré que les index somatisation – dissociation sont positivement corrélés, indépendamment de la présence de convulsions dissociatives, ce qui ne nous permet pas de conclure à l'existence de mécanismes psychiques distincts. En clinique, on peut considérer que certaines convulsions dissociatives qui se manifestent par une perturbation des systèmes moteurs et sensitifs suggèrent davantage une somatisation, alors que d'autres convulsions dissociatives caractérisées par une perturbation de la mémoire, des affects ou de la conscience, évoquent un phénomène dissociatif [5].

Il nous semble important de souligner que les convulsions dissociatives sont rarement considérées comme un diagnostic psychiatrique isolé et que leur présence nécessite au-delà du diagnostic différentiel, une recherche minutieuse d'autres comorbidités psychiatriques : troubles dissociatifs et somatoformes, troubles de personnalité (présents chez 50% des patients [7]), troubles anxieux (états de stress post traumatiques, troubles paniques) troubles dépressifs, dépendance à plusieurs substances [8, 9]. Certains traits de personnalité se retrouvent plus fréquemment chez les patients souffrant de convulsions dissociatives (tendance à sur-contrôler les émotions et l'impulsivité), alors que ces patients apparaissent comme étant plus fréquemment victimes de maltraitance et d'abus sexuels durant l'enfance [10, 11], de la même façon que les patients souffrant de troubles dissociatifs.

## **II. Dissociation et troubles dissociatifs**

### **II.1. De l'histoire à la neurobiologie des troubles dissociatifs**

Avec les travaux sur l'hystérie de Charcot, puis de ses disciples Janet et Freud, la dissociation fut un thème majeur de la psychiatrie à la fin du dix-neuvième et début du vingtième siècle. Le développement des techniques psychanalytiques et l'abandon de l'hypnose firent progressivement tomber le concept de dissociation en désuétude jusque dans les années 1980. Le renouveau d'intérêt concernant les troubles dissociatifs a été déclenché depuis une vingtaine d'années notamment aux Etats-Unis suite à de nombreux questionnements

concernant les patients souffrant de troubles de personnalité multiple. Les cliniciens engagés dans une redécouverte de ce qui avait été établi il y a maintenant plus d'un siècle sont actuellement confrontés au souci de validation standardisée des anciennes entités nosologiques. Malgré les efforts de validation du concept de troubles dissociatifs, les controverses restent encore nombreuses dans la littérature quand à l'intérêt et la pertinence clinique du concept, de même que des liens éventuels avec un vécu traumatique réel. Malgré d'importantes différences entre les études épidémiologiques la prévalence des troubles dissociatifs varie autour de 10% dans la population générale [3].

La dissociation en tant que défaut d'intégration des émotions, de la mémoire et de la cognition provoque une diminution de l'état d'éveil, avec installation d'un état modifié de conscience. Sur le plan clinique, la dissociation apparaît actuellement comme une entité transnosographique observée dans plusieurs troubles psychiatriques : troubles anxieux et de l'humeur, troubles de personnalité, dépendances à plusieurs substances et dans certains troubles organiques. Sur le plan biologique, la dissociation a été très tôt considérée comme une réaction organique du cerveau et non seulement comme une production psychique [12]. Les approches évolutionnistes évoquent un mécanisme de stratégies d'adaptation ("coping") pour faire face à un danger vital, potentiellement traumatique.

## II. 2. Diagnostic des troubles dissociatifs

### II.2.1. Etats modifiés de conscience ou symptômes dissociatifs ?

Dans une revue récente de la littérature, Van der Hart O et al. [13] considèrent qu'il est important de préciser la définition du terme dissociation. Des phénomènes comme le sentiment d'étrangeté, de rêve éveillé, la mise en jeu de l'imaginaire ou un sens altéré du temps, représentent des altérations du niveau de conscience sans qu'un processus dissociatif soit nécessairement présent. Le consensus actuel tend à envisager ces altérations de la conscience comme étant des symptômes dissociatifs uniquement s'ils sont reliés à une expérience traumatique [3]. Malgré ces considérations théoriques, les cliniciens sont parfois confrontés à la difficulté d'un diagnostic différentiel entre ces états altérés de la conscience et les symptômes dissociatifs.

### II.2.2. Vers le développement d'outils diagnostics standardisés

Le repérage des symptômes dissociatifs et la précision du diagnostic des troubles dissociatifs se sont améliorés parallèlement à la sensibilisation et à la formation des cliniciens, mais aussi grâce à la validation d'outils diagnostics fiables. Il s'agit aussi bien d'échelles de dépistage sensibles, que de méthodes d'évaluation plus spécifiques. Des échelles spécifiques pour évaluer la dis-

sociation somatoforme et les antécédents de traumatismes dans l'enfance ont été également développées.

Parmi les échelles de dépistage sensibles, on retiendra l'échelle d'expériences dissociatives (*Dissociative Experience Scale (DES)*), auto-questionnaire de 28 questions [14], qui possède une bonne fiabilité et qui permet une mesure valide de la dissociation dans des populations avec et sans symptômes dissociatifs, le *Questionnaire de dissociation (Dissociation Questionnaire (DIS-Q))*, auto questionnaire de 63 items [15] qui permet d'évaluer la sévérité de la dissociation psychique avec des scores allant de 1 à 5.

Les outils diagnostiques spécifiques sont la "*Dissociative Disorders Interview Schedule*" (*DDIS*), entretien structuré possédant une bonne fiabilité et une bonne validité [16], et le "*Structured Clinical Interview for DSM IV Dissociative Disorders*" (*SCID-D*), entretien semi-structuré avec une bonne validité et fiabilité qui permet de confirmer le diagnostic des cinq troubles dissociatifs du DSM IV [17]. D'autres questionnaires sont également utilisés : le Questionnaire de Dissociation Somatoforme, *SDQ-20*, (autoquestionnaire de 20 items qui évalue la sévérité de la dissociation somatoforme [18]) et le questionnaire des traumatismes de l'enfance ("*Childhood Trauma Questionnaire*", *CTQ*, auto-questionnaire rétrospectif de 53 items [19]).

## II. 3. Neurobiologie des troubles dissociatifs et modifications EEG

La grande hétérogénéité clinique des troubles dissociatifs a stimulé une approche neurobiologique spécifique pour chaque trouble, tout en laissant ouverte la question d'un processus dissociatif biologique commun pour l'ensemble des troubles dissociatifs. Les troubles dissociatifs les plus étudiés sont le trouble de dépersonnalisation, les symptômes dissociatifs lors du stress post-traumatique (PTSD) et les troubles dissociatifs de l'identité.

Un modèle de dépersonnalisation a été proposé par Sierra et Berrios [20] qui suggèrent l'existence d'une « réponse modulaire, opposée ». Il y aurait d'une part une inhibition émotionnelle comprenant le cortex préfrontal gauche, l'amygdale et le gyrus cingulaire antérieur, parallèlement à un état d'alerte, impliquant une autre partie de l'amygdale, les systèmes cholinergiques et monoaminergiques ascendants et le cortex préfrontal droit. Il est suggéré que le cortex préfrontal médial aurait un rôle inhibiteur pour la dépersonnalisation, en empêchant le traitement émotionnel sur l'amygdale ce qui produit une diminution de l'activité du système sympathique et de l'expérience émotionnelle. Plusieurs études montrent que le cortex préfrontal gauche serait prédominant pour l'inhibition du traitement des émotions [21]. Ce modèle est en accord avec la disparition des symptômes sévères de dépersonnalisation après leucotomie, le geste chirurgical

« libérant » l'amygdale et le cortex antérieur cingulaire de l'influence du cortex préfrontal [20]. Quelques études de neuroimagerie [22] et d'électrophysiologie [23] ont déjà permis de tester expérimentalement le modèle proposé par Sierra et Berrios et de le confirmer du moins partiellement.

### II. 3.1. Etudes EEG

Une relation entre la dépersonnalisation et l'épilepsie temporale a été suggérée suite à l'observation clinique d'expériences de dépersonnalisation dans ces types d'épilepsies. Suite à ces observations il est venu l'idée d'utiliser l'électroencéphalographie (EEG) pour l'étude des troubles dissociatifs.

Des anomalies EEG du lobe temporal ont été relevées chez les patients souffrant de troubles paniques et dépersonnalisation, sous la forme d'une augmentation de l'activité lente et d'un déficit bilatéral de la réponse alpha rapide après un stimulus olfactif [24]. Dans un cas de dépersonnalisation, une activité thêta et une augmentation de la négativité des potentiels évoqués a été observée dans la région temporale gauche, suggérant une dysfonction du lobe temporal [25].

### II. 3.2. Etudes de stimulation électrique et utilisant des potentiels évoqués auditifs

Lors de la stimulation électrique du cortex temporal, ou des structures sous-corticales comme l'amygdale, les patients souffrant d'épilepsie évoquent un sentiment d'étrangeté, sans les symptômes cliniques de la dépersonnalisation [20].

Une étude utilisant les potentiels évoqués auditifs [26] a montré, lors d'un test cognitif faisant appel à la mémoire de travail des patients souffrant d'expériences de dépersonnalisation et déréalisation, un déficit de l'amplitude de l'onde P300 (marqueur de la mémoire de travail) dans les aires occipitales postérieures.

## III. En guise de conclusion : L'intérêt d'une prise en charge mixte neuro-psychiatrique

La prise en compte par les cliniciens neurologues et psychiatres du diagnostic différentiel et du recouvrement partiel existant entre les convulsions dissociatives et les troubles dissociatifs nous semble très importante pour améliorer les soins proposés à ces patients. L'intérêt d'une prise en charge commune neuro-psychiatrique se situe tant au niveau du diagnostic différentiel, qu'au niveau de la prise en charge de certains patients.

L'importance d'envisager le diagnostic différentiel troubles épileptiques – convulsions dissociatives, est illustrée par la fréquence des patients souffrant de convulsions dissociatives parmi les patients adressés pour un « bilan d'épilepsie », et par la difficulté d'envisager que ces deux pathologies ne sont pas exclusives, mais parfois associées. L'identification des patients souffrant de convulsions dissociatives et d'épilepsie est importante, afin d'éviter d'adapter le traitement antiépileptique comme s'il s'agissait uniquement de crises comitiales et soumettre les patients à des risques importants [27]. Les psychiatres doivent également connaître la coexistence de ces deux pathologies, pour demander un avis neurologique avant de conclure que leurs patients souffrent de « convulsions dissociatives dans un contexte de troubles dissociatifs probablement liés à des traumatismes durant l'enfance ».

Le diagnostic différentiel psychiatrique des convulsions dissociatives et la prise en compte des comorbidités psychiatriques fréquemment associées (troubles dissociatifs et somatoformes, troubles de personnalité troubles anxieux, états de stress post traumatique, troubles dépressifs, dépendance à plusieurs substances, etc.) doit aussi inciter les neurologues à demander un avis et une prise en charge psychiatriques, capables d'optimiser la prise en charge des patients présentant des convulsions dissociatives. Des traitements spécifiques psychiatriques pourront être proposés sur le modèle décrit pour les troubles dissociatifs [28], bien qu'il n'existe pas de consensus pour la prise en charge spécifique des patients souffrant uniquement de convulsions dissociatives.

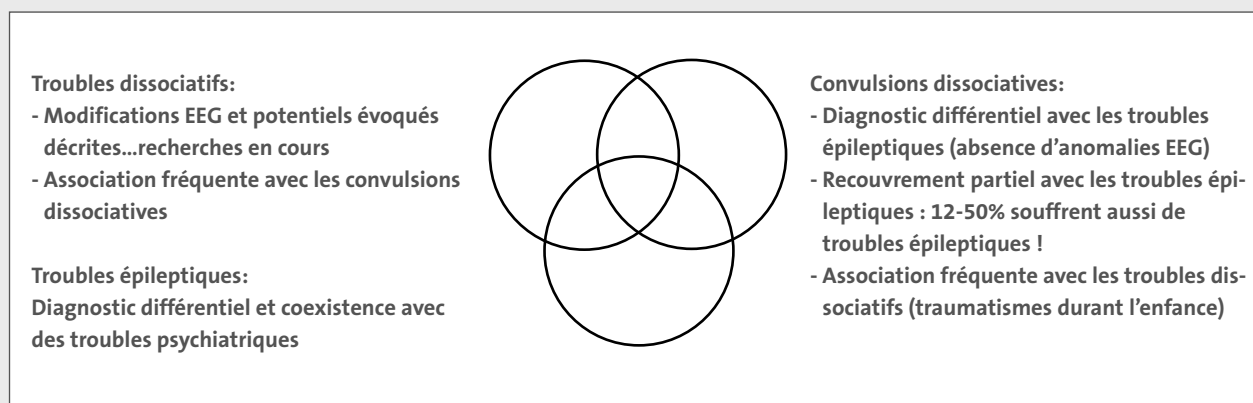


Figure 1. Recouvrement partiel : Troubles épileptiques / Convulsions dissociatives / Troubles dissociatifs

Concernant de futurs développements au niveau de la recherche neurobiologique, la prise en compte des subtiles modifications électroencéphalographiques décrites chez certains patients souffrant de troubles dissociatifs, pourra permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives pour approcher la question de l'étiopathogénie et des liens complexes existant entre les convulsions dissociatives, les troubles dissociatifs et les troubles épileptiques (Figure 1).

## Références

1. Reuber M, House AO, Pukrop R, Bauer J et al. Somatization, dissociation and general psychopathology in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 2003; 57: 159-167
2. Kuyk J, Swinkels WA, Spinhoven P. Psychopathologies in patients with non-epileptic seizures with and without comorbid epilepsy: how different are they? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 13-18
3. Lazignac C, Cicotti A, Bortoli A-L et al. Des états dissociatifs vers une clinique des troubles dissociatifs. *Ann Méd Psychol* 2005 (in press)
4. Brown RJ, Trimble MR. Dissociative psychopathology, non-epileptic seizures, and neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 69: 285-289
5. Kuyk J, Spinhoven P, Van Emde Boas W, Van Dyck R. Dissociation in temporal lobe epilepsy and pseudo-epileptic seizure patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 713-720
6. Devinsky O, Gordon E. Epileptic seizures progressing into nonepileptic conversion seizures. *Neurology* 1998; 51: 1293-1296
7. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 205-216
8. Krishnamoorthy ES, Brown RJ, Trimble MR. Personality and psychopathology in nonepileptic attack disorder and epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 418-422
9. Bowman ES, Markand ON. Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 57-63
10. Dikel TN, Fennell EB, Gilmore RL. Posttraumatic stress disorder, dissociation, and sexual abuse history in epileptic and nonepileptic seizure patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 644-650
11. Alper K, Devinsky O, Perrine K et al. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse. *Neurology* 1993; 43: 1950-1953
12. Mayer-Gross W. On depersonalization. *Br J Med Psychol* 1935; 15: 103-122
13. Van der Hart O, Nijenhuis E, Steele K, Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38: 906-914
14. Bernstein E, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale (DES). *J Nerv Mental Dis* 1986; 174: 727-735
15. Vanderlinden J, Van Dyck R, Vandereycken W, Vertommen H. The Dissociation Questionnaire (DIS-Q): development, reliability and validity of a new self-reporting Dissociation Questionnaire. *Acta Psychiatr Belg* 1994; 94: 53-54
16. Ross C.A. *Dissociative Identity Disorder: Diagnosis, Clinical Features, and Treatment of Multiple Personality*, 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 1997
17. Steinberg M, Cicchetti D. Clinical assessment of dissociative symptoms and disorders: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders (SCID-D). *Dissociation* 1993; 6: 3
18. Nijenhuis ER, Spinhoven P, Van Dyck R et al. The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 688-694
19. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect (CTQ). *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1132-1136
20. Sierra M, Berrios GE. Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 898-908
21. Davidson RJ, Sutton SK. Affective neuroscience: the emergence of a discipline. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 217-224
22. Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA et al. Feeling unreal: a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1782-1788
23. Sierra M, Senior C, Dalton J et al. Autonomic response in depersonalization disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 833-838
24. Locatelli M, Bellodi L, Perna G, Scarone S. EEG power modifications in panic disorder during a temporolimbic activation task: relationship with temporal lobe clinical symptomatology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 409-414
25. Hollander E, Carrasco JL, Mullen LS et al. Left hemispheric activation in depersonalization disorder: a case report. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 1157-1162
26. Papageorgiou C, Ventouras E, Uzunoglu N et al. Changes of P300 elicited during a working memory test in individuals with depersonalization-depersonalization experiences. *Neuropsychobiol* 2002; 46: 70-75
27. Reuber M, Baker GA, Gill R et al. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 2004; 62: 834-835
28. Damsa C, Pirrotta R, Lazignac C et al. Approche thérapeutique des troubles dissociatifs. *Ann Méd Psychol* 2005 (in press)

Correspondance à :  
**Dr Cristian Damsa**  
 25, rue Goetz-Monin  
 CH 1205 Genève  
 Tél. 0041 22 372 3866  
 Fax 0041 22 372 8599  
 c.damsa@bluewin.ch

*Giedre Gelziniene, Margitta Seeck, Presurgical Epilepsy Evaluation Unit, Dept. of Neurology, University Hospital of Geneva*

### Summary

Vagus nerve stimulation (VNS) is an established palliative treatment method for resistant epilepsy. Studies of VNS for treatment-resistant depression were started after reports about VNS effect on mood improvement in epileptic patients, independent of its effect on seizures. Data from these studies suggest VNS being significantly effective for treatment-resistant depression. Mood improvement has been achieved in 30-40% of evaluated patients and about 15% have reached complete remission. The response rate did not decrease and remission rate even increased over time. VNS is a safe and well tolerated treatment method with mild side effects which usually taper down during prolonged stimulation. Taking all these findings together, data from the studies indicate that VNS has a potential to become a long-time antidepressant treatment for resistant depression, although control studies are needed. Further studies of mechanisms of VNS and its effects on the central nervous system could broaden the spectrum of application of VNS. Studies of VNS for other neuropsychiatric disorders such as anxiety, chronic pain, rapid cycling bipolar disorder, post-traumatic stress are being discussed.

**Epileptologie 2005; 22: 177 – 180**

**Key words:** Depression, epilepsy, vagal nerve stimulation, treatment

### Vagusnervstimulation bei Depression

Die Vagusnerv-Stimulation (VNS) ist eine etablierte palliative Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie. VNS-Studien zur Behandlung von Depressionen wurden durchgeführt, nachdem eine Verbesserung der Stimmung unabhängig von der Wirkung auf die Anfallsdichte in Epilepsie-Patienten beobachtet wurde. Diese Studiendaten zeigen einen signifikanten Effekt der VNS auf pharmakoresistente Depressionen. In 30-40% aller evaluierten Patienten fand sich eine deutliche Verbesserung, in etwa 15% eine komplette Remission. Die Zahl der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, verringerte sich nicht, die Zahl der Patienten mit kompletter Remission erhöhte sich sogar. VNS ist ein sicheres Verfahren und gut toleriert mit wenigen Nebenwirkungen, die im Allgemeinen weniger werden im Verlauf der Therapie. Nimmt man alle Studien zusammen, erscheint

VNS als ein Antidepressivum mit Langzeit-Wirkung; Kontrollstudien sind jedoch notwendig. Weitere Untersuchungen zu VNS und ihrem Effekt auf das zentrale Nervensystem könnten ihre Anwendungsbereiche noch erweitern. VNS-Studien zu anderen neuropsychiatrischen Störungen wie Angststörungen, chronischer Schmerz, bipolare Syndrome und posttraumatischer Stress werden diskutiert.

### La stimulation du nerf vague aux dépressions

La Stimulation du Nerf Vague (SNV) est une méthode de traitement palliatif établie pour les épilepsies résistantes. Les études d'application de la SNV aux dépressions réfractaires ont été débutées après que des améliorations thymiques par la SNV aient été rapportés chez les patients épileptiques, indépendamment de l'effet sur les crises. Ces études suggèrent que la SNV ait une efficacité significative sur les dépressions réfractaires au traitement. Une amélioration thymique a été obtenue chez 30-40% des patients et une rémission complète chez 15%. Au cours du temps, le taux de réponse n'a pas diminué et le taux de rémission a même augmenté. La SNV est un traitement sûr et bien toléré avec peu d'effets secondaires, qui habituellement diminuent rapidement en cas de stimulation prolongée. Tous ces éléments pris en compte, les données des études indiquent que la SNV a un potentiel pour devenir un traitement anti-dépresseur à long terme, bien que des études contrôles soient encore nécessaires. Des études complémentaires concernant les mécanismes à la base de l'effet de la SNV sur le système nerveux central pourraient élargir le spectre des applications. Des études d'application de la SNV sont discutées pour d'autres troubles neuropsychiatriques, tels que l'anxiété, la douleur chronique, les troubles bipolaires à cycles rapides et l'état de stress post-traumatique.

## Introduction

Vagus nerve stimulation (VNS) is an invasive non pharmacological procedure, during which the activity of nervus vagus is modified. VNS is an established palliative treatment of refractory partial epileptic seizures. Functional neuroimaging methods provided additional data in understanding the widespread effects of VNS, providing evidence of its effect on cortical and subcortical structures including mood regulating systems. Improvement of mood, independent of seizure activity, was reported during studies of VNS for epileptic patients and led to research of VNS as treatment of depressive disorders resistant to other treatment strategies. Results from open-label studies of VNS for the treatment of resistant depression suggest that VNS may be effective.

## Vagus nerve and possible mechanisms of VNS

Vagus nerve, the 10<sup>th</sup> cranial nerve, originates in the medulla. Both left and right vagus nerves include afferent and efferent fibers, innervating also visceral organs in the neck, thorax and abdomen. The right nerve is more essential in regulating cardiac rhythm. VNS is thus performed on the left nerve to avoid influence to the chronotropic function [1]. The cell bodies of the afferent cells are in the nodose ganglion and project to the nucleus of tractus solitarius. Through the nucleus of tractus solitarius the vagus nervus has reciprocal connections with cortical and limbic structures. Consequently extracranial electrical stimulation of vagus nerve influences the corresponding cerebral regions [2]. Recent functional imaging studies have shown that stimulation of the vagus nerve results in cerebral blood flow reduction in amygdala, hippocampus, cingulate cortex, brain stem and thalamus [3, 4]. Krahl et al have demonstrated the importance of locus coeruleus in the mechanism of action of VNS [5]. It appears that via locus coeruleus VNS can modify limbic function and influence mood modulation [6]. The exact mechanisms of VNS effect however are still poorly understood and require further research.

## Principle of VNS

VNS is performed using two electrodes, implanted through an incision in the neck and wrapped over the left vagus nerve. A bipolar programmable pulse generator, implanted subcutaneously in the left chest wall provides the electrical impulses to the electrodes by the leads in the subcutaneous tunnel. A software device is used to program the generator, modify current intensity, frequency, pulse width and “on - off” time parameters. The software allows making further functional assessment and retrieving data [1, 7]. Stimulation fre-

quencies from 20 to 30 Hz are approved for clinical use, on the basis of experimental data showing that high frequencies may damage the nerve irreversibly [8, 9]. Other parameters have been: pulse width 250-500 ms, current intensity 0.5-1.5 mA, “on” cycle is 30 s, “of” cycle is 3-5 min. These parameters were approved for VNS for epilepsy treatment and have been applied to clinical studies for VNS for resistant depression treatment [10, 11]. In the experimental studies various parameters are used. A small powerful magnet is given to the patient that enables him to stop or launch stimulation when needed.

## Historical data

A relationship between vagal nerve function and seizure reduction was first suspected by the American neurologist, James L. Corning, in 1883 [2, 12]. It was believed that seizures are caused by cerebral hyperemia and carotid artery compression, resulting in reduced cerebral vascularization, was used to treat seizures. J.L. Corning designed instruments for compression of carotid artery. Later he combined them with devices for nervus vagus and cervical sympathetic transcutaneous electrical stimulation in order to decrease the cardiac output and to obtain a vasoconstriction of cerebral vessels. It resulted in a decrease of cerebral blood-flow and a reduction of seizures was observed [12]. These methods however remained unappreciated by his contemporaries and were not used for a century until Bailey and Bramer (1938) observed that VNS aborted synchronized cortical activity in a cat and claimed that VNS had a direct influence to the CNS [2]. During later decades application of VNS was studied, but it took until the middle of the 20<sup>th</sup> century to confirm that VNS could have a long term effect on seizure reduction [2]. In 1988 Penry et al. implanted the first VNS device in man as a long term treatment of drug-resistant epilepsy [7]. Long-term effects of VNS showed a ≥50% seizure reduction in 37% of the patients at one year, which increased to 43% at three years in an open-label study [13]. VNS was established as an effective and safe treatment for epilepsy. It was approved for the treatment of epilepsy in Europe in 1994 [2] and in 1997 approved by U.S. Food and Drug Administration as adjunctive therapy for treatment of partial epileptic seizures, refractory to antiepileptic medications [14]. Until 2004 VNS device has been used in more than 29,000 patients [2].

## Application of VNS for the treatment of depression

Since complete recovery from seizures had been achieved only for a small portion of patients treated with VNS, other effects became object of a number of studies. During a VNS study for epilepsy mood improve-

ments were noticed and a study to evaluate the effect of VNS on depressed mood of epileptic patients was conducted by Elger et al (2000). Significant mood improvement was observed after 3 months of VNS treatment. This effect persisted after 6 months without correlation to seizure activity [15]. Another study evaluated patients treated with VNS for epilepsy after 6 months using standardized self-reported questionnaires. Mood improvement was reported corresponding to a mild antidysphoric effect (30% lowering compared to the threshold of anxiety scales) of VNS in about 30-40% [16]. These findings were encouraging and motivated studies of VNS for patients with depressive disorders only. Rush et al. (2000) published results of an open-label study of VNS therapy for 30 patients without a history of epilepsy, but who had depression that was resistant to 2-5 drugs or more. The results of this study suggested a marked antidepressant effect of VNS: 40% of patients had improvement in mood and 17% showed a complete remission after up to ten weeks of VNS. Responders were followed-up and response status maintained after 4-9 months of VNS [10]. This study was continued enrolling a total of 60 patients. Significant clinical response was reported in 30-37% and full remission was achieved in 15.3%. It is worth mentioning that patients who were not responding to more than seven antidepressant drugs did not respond to VNS either [11]. The data suggests that VNS is not effective for those extremely resistant patients who did not respond to multiple previous treatments. In 2002 Marrangel et al. published the results of an additional nine-month VNS treatment for patients with major depression following the acute three-month study. They reported that after long-term VNS a response rate remained unchanged compared to short-term results (40 to 46%), whereas the remission rate increased significantly (17 to 29%) [17]. The same group of patients was evaluated after two-years of VNS and the results showed an unchanged response rate compared to one-year VNS (42%) and a slightly reduced remission rate (22%) [18]. Recently, an open study of VNS for treatment-resistant depression evaluating 205 patients was carried out. After one year, a significant response (reduction of  $\geq 50\%$  in the score compared with the baseline for the 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD<sub>24</sub>) was achieved in 27.2% and remission (score 9 for the HRSD<sub>24</sub>) was achieved in 15.8%. Results on other depression scales were similar. It is important to note that response rates were increasing over time significantly [19], similar to response rates in epileptic patients. Another study compared the same group of 205 patients receiving VNS and antidepressant treatment with the group of 124 patients receiving only antidepressant treatment. It was observed that the VNS-group was associated with greater antidepressant benefit after twelve months with no difference between bipolar or unipolar depression patients [20]. Taking all findings together, these studies indicate that

VNS has a potential to become a long-time antidepressant treatment for unipolar or bipolar depression, although control studies are needed. VNS was approved in Europe Union countries and Canada for adult patients for treatment-resistant chronic or recurrent depression in 2001, including major depressive disorders (unipolar) and manic depression (bipolar) [1, 14].

### Other clinical applications of VNS

The vagus nerve is partly involved in anxiety regulation [2, 21] and data from Rush et al. (2000) study suggests that VNS has also an anti-anxiety effect [10].

VNS potency in treating cognitive disorders is also being evaluated. Some data from VNS studies for depression treatment showed that motor speed, psychomotor function, language and executive functions could be improved, but the authors stated that cognitive improvement was correlated with improvement of depression [22]. Thus, controlled studies are needed. Some trials on treatment of Alzheimer's disease included a few patients, but they were too short to conclude that VNS may be effective to treat a progressive degenerative disorder [2]. Pilot studies of VNS for other disorders such as treatment-resistant obesity, chronic pain, rapid cycling bipolar disorder, post-traumatic stress and other neuropsychiatric disorders are still ongoing [23].

### Side effects of VNS

Side effects of VNS may be divided into two major groups: complications 1) during the implantation procedure or directly related to it; 2) related to the stimulation itself [24, 25].

Adverse effects related to implantation are: infection, reported from 1% to 6% of implantations [7, 24, 25]; nerve damage, which could be reduced if stimulation is not started earlier than 10-14 days after implantation; wound pain, which usually lessens over the time. Left cord paralysis and lower facial weakness are now extremely rare because of appropriate surgical technique. During implantation procedure transient asystole can occur in about 0.1% of implantations [23], but there was no asystolic events reported after the implantation procedure [24]. Although no significant changes in cardiac function from clinical studies in epilepsy were reported [7], VNS should be recommended with caution for patients with known cardiac conduction disturbances or sleep apnea [23].

The commonest adverse effects related to stimulation procedure are voice alteration, headache, neck pain, cough, dyspnea, difficulty in swallowing and pain [11]. Usually the symptoms are mild and have a tendency to taper down during prolonged VNS [7, 11, 24, 25] and should not lead to discontinue stimulation.

## Conclusions

Depression disorders altering quality of life and leading to increased morbidity and mortality are very common. Despite new pharmacological opportunities, a considerable number of patients do not show an adequate response, and 5-10% of patients become resistant to multiple treatments [6]. Results from VNS for treatment-resistant depression studies seem very promising and VNS is about to become another treatment option, although VNS has failed as treatment of those extremely resistant depressions. Randomized control trials are necessary to confirm the efficacy of VNS for pharmacoresistant depression. Results from published studies [7, 11, 24, 25] show that VNS is safe and well tolerated, with mild adverse effects that have tendency to decrease during time. Further research to understand mechanisms of action of VNS are needed to investigate the benefit also for other neuropsychiatric disorders.

## References

1. Kosel M, Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *The Journal of ECT* 2002; 18: 189-192
2. Groves D, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 493-500
3. Barnes A, Duncan R, Chisholm JA et al. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99m Tc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 301-305
4. Zobel A, Joe A, Freymann N et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiat Research: Neuroimaging* 2005; 39: 65-179
5. Krahl SE, Clark KB, Smith DC et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of VNS. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
6. Trivedi MH. Treatment-resistant depression: new therapies on horizon. *Ann of Clin Psych* 2003; 15: 59-70
7. George MS, Sackeim H, Rush AJ et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2004; 47: 287-295
8. Agnew WF, MacCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990; 31: 27-32
9. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992; 33: 1005-1012
10. Rush AJ, George MS, Sackeim HA et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276-286
11. Sackeim HA, Rush AJ, George MS et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS<sup>TM</sup>) for treatment-resistant depression: Efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 255: 713-728
12. Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 2002; 58: 452-459
13. Morris GL, Mueller M et al. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731-1735
14. Schachter SC. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 56-59
15. Elger G, Hoppe C, Falkai P et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2000; 42: 203-210
16. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2: 335-342
17. Marangell LB, Rush AJ, George MS et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for major depressive episodes: One year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 280-287
18. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *Psychiatry* 2005; 66: 1097-1104
19. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 355-363
20. George MS, Rush AJ, Marangell LB et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364-373
21. George MS, Nahas Z, Bohning DE et al. Vagus nerve stimulation therapy. *Neurology* 2002; 59: 56-61
22. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62
23. Schacher SC. Vagus nerve stimulation: where are we? *Current Opinion in Neurology* 2002; 15: 201-206
24. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 415-418
25. Matthews K, Eljamel M. Vagus nerve stimulation and refractory depression. Please can you switch me on doctor? *Brit J Psychiat* 2003; 183: 181-183

### Address for correspondence:

**Margitta Seeck, M.D.**

Laboratory of Presurgical Epilepsy Evaluation

Dept. of Neurology

24 rue Micheli-du-Crest

CH 1211 Geneva 14

Tel. 0041 22 372 8476

Fax 0041 22 372 8475

[margitta.seeck@hcuge.ch](mailto:margitta.seeck@hcuge.ch)



### **Kahn-Preis Epileptologie**

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 40 Jahre.

**Einzureichen bis: Ende Mai 2006.**

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2006** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**

**Dr. med. Günter Krämer, Präsident**

**Postfach 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zürich**

**Tel. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Preisrichterkollegium:** Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

### **Prix Kahn de l'Épileptologie**

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

**jusqu'à 10'000 francs.**

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 40 ans.

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2006.**

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2006** à :

**Ligue Suisse contre l'Épilepsie**

**Dr. Günter Krämer, Président**

**Case postale 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zurich**

**Tel. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Collège des juges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

### **Kahn Prize for Epileptology**

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

**up to 10,000 Swiss francs**

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 40.

**To be submitted by: the end of May 2006.**

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2006** to:

**Swiss League Against Epilepsy**

**Dr. Günter Krämer, Chairman**

**P.O. Box 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zurich**

**Tel. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Panel of Judges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.

## Ausschreibung 2005 | 2006

**Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.**

**Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.**

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“, und 2005 die Herren Dr. med. Hansjörg Schneble und sein Sohn Dr. med. Hans-Martin Schneble für das von ihnen gegen manche Widerstände ins Leben gerufene und mit Geduld und Beharrlichkeit stetig ausgebaute Deutsche Epilepsiemuseum Kork. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

**Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:**

**STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg**

## 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 GönnernInnen erhalten.

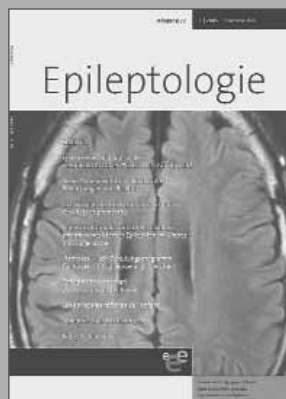
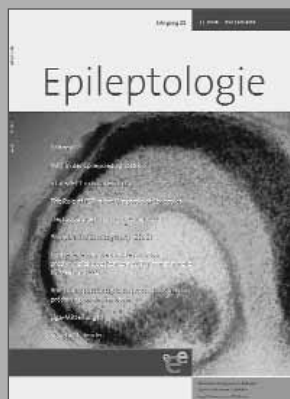
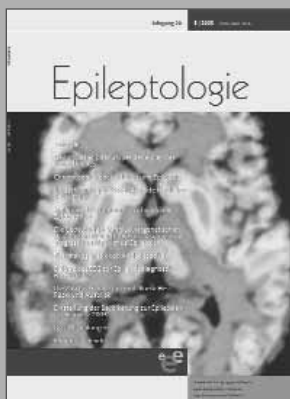


# Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

## Bitte an unsere Mitglieder

Dieser Ausgabe der Zeitschrift „Epileptologie“ wird ein Fragebogen beigelegt. Wir bitten Sie um Rückmeldung darüber, wie Ihnen die Zeitschrift gefällt. Ihr Feedback ist uns wichtig, denn konstruktive Kritik bringt uns weiter im Bestreben, unsere Dienstleistungen für Sie laufend zu verbessern und Ihnen aktuelle Informationen zu bieten.



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

Name	
Beruf   Funktion	
Strasse   Nr.	
PLZ   Ort	
Telefon	
Fax	
eMail	

### 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

### Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga

Die Mitgliederversammlung findet am 11. Mai 2006 um 13.00 Uhr in der Klinik Bethesda in Tschugg statt.

### Vorschau Epileptologie 1 | 2006

**Editorial zu den Mechanismen der Interaktionen von Antiepileptika mit anderen Medikamenten**  
*Prof. Jürgen Drewe / Basel*

**Kardiovaskuläre Medikamente**  
*Dr. med. Michael Bodmer / Basel*

**Antidepressiva und Antipsychotika**  
*Prof. Jürgen Drewe / Basel*

**HIV / Antiinfektiva**  
*Heike Gloede, Pharmazeutin / Basel*

**Migränemedikamente**  
*Claudia Becker, Pharmazeutin / Basel*

**Antidiabetika**  
*Dr. med. Manuel Haschke / Basel*

**Onkologische Medikamente**  
*Dr. med. Yvonne Zysset Aschmann / Basel*

### 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.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2005** 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).

Die Preisverleihung erfolgt 2006 anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Vorankündigung Jahrestagung 10./11. Mai 2006



Schweizerische Liga  
gegen Epilepsie



Schweizerische Gesellschaft für Schlafforschung,  
Schlafmedizin und Chronobiologie



Klinik Bethesda Tschugg  
die Klinik im Seeland

**Vorprogramm Jahrestagung  
Mittwoch/Donnerstag, 10.-11. Mai 2006  
Klinik Bethesda, Tschugg**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Es freut uns, Ihnen die gemeinsame Jahrestagung der Schweiz. Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie ankündigen zu können. In der malerischen Gegend der gastgebenden Klinik Bethesda in Tschugg werden wir Ihnen ein interessantes Programm bieten, in welchem klinische und wissenschaftliche Aspekte der Schlafmedizin und Epileptologie durch namhafte Referenten vorgestellt werden. Zudem werden wir Gelegenheit haben, praktische Aspekte in kleinen Gruppen im Rahmen mehrerer Workshops zu diskutieren.

**Provisorisches Programm**

**Mittwoch, 10. Mai 2006**

17:00-19:00 Workshops zu klinischen und wissenschaftlichen Themen der Schlafmedizin und Epileptologie  
ab 19:30 gemeinsames Nachtessen

**Donnerstag, 11. Mai 2006**

10:00-12:00 Hauptvorträge  
12:00-13:00 Lunch und Poster  
13:00-13:30 Posterbesprechung  
13:30-14:30 Mitgliederversammlungen  
14:30-15:30 freie Mitteilungen  
15:45-17:15 Hauptvorträge  
17:15-17:30 Preisverleihung  
17:30-18:00 Führung durch die Klinik Bethesda  
ab 18:00 Apéro/Nachtessen

Bustransporte ab Ins und Neuchâtel sowie Informationen über Hotelübernachtung gemäss Hauptprogramm

Wir möchten Sie bitten, sich das Datum der Veranstaltung und den Eingabetermin für Abstracts vorzumerken und freuen uns schon jetzt auf eine interessante und anregende Tagung.

Mit freundlichen Grüessen

**Eingabetermin für wissenschaftliche Abstracts:  
28. Februar 2006**

Kongress Sekretariat  
Klinik Bethesda  
3233 Tschugg  
T.032/3384126 F.032/3384010  
chefstvsekr@klinik-bethesda.ch



### Neues zur Epilepsiechirurgie

**Reparatur von Hirnzellen, Behandlung durch elektrische Stimulation, neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Neuropsychologie und der Neurophysiologie: Diese Themen aus der aktuellen Epilepsieforschung standen im Mittelpunkt eines von der Epilepsie-Liga organisierten Anlasses in Zürich.**

Am 6. Oktober stellten im Schweizerischen Landesmuseum in Zürich fünf Forscher auf dem Gebiet der Epileptologie die Ergebnisse ihrer neusten Studien vor. Der von der Epilepsie-Liga zum diesjährigen Tag der Epilepsie organisierte öffentliche Anlass gab Epilepsiebetroffenen neue Hoffnung und liess Fachleute aufhorchen. Hennric Jokeit vom Schweizerischen Epilepsie-Zentrum in Zürich, erläuterte bildgebende Methoden zur neuropsychologischen Diagnosestellung bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Die Darstellung von Spracharealen oder motorischen Zentren im Gehirn ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Klärung der Frage, ob eine Epilepsie operativ behandelt werden kann oder nicht. Sein Kollege Thomas Grunwald beschrieb, wie die vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff durchgeführten Untersuchungen neue Erkenntnisse über die Funktionsweise des Gedächtnisses liefern können.



Die beiden Hirnforscher Claudio Pollo (links) und Jean-François Brunet aus Lausanne

### Hoffnung für Betroffene

In Lausanne befasst sich ein Forschungsteam mit der Transplantation von Hirnzellen beim ausgewachsenen Affen. Dabei werden gesunde Zellen entnommen, eingefärbt und in einem gesunden und in einem kranken Hirnareal des gleichen Affen wieder eingesetzt. Im kranken Hirnareal nisten sich die gesunden Zellen nicht nur ein, sondern sie breiten sich sogar aus. Dieses Ergebnis ist viel versprechend, denn vielleicht lassen sich in Zukunft beschädigte Hirnzellen beim Menschen durch Einsetzen seiner eigenen gesunden Hirnzellen sozusagen reparieren. Darüber sprach Jean-François Brunet, Centre Hospitalier Universitaire Vaud CHUV, während sein Kollege Claudio Pollo berichtete, dass die elektrische Stimulation bestimmter Gehirnstrukturen möglicherweise zu einer Anfallsreduktion führt, was für eine ganz bestimmte Gruppe von Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie zur Therapie der Wahl werden könnte. Heinz Gregor Wieser vom Universitätsspital Zürich stellte schliesslich in Stellvertretung der Preisträgerin Susanne Müller deren Studie über die mögliche Verhinderung der Schädigung von Hirnzellen durch grosse epileptische Anfälle vor, welche die Epilepsie-Liga mit einem Beitrag unterstützt.

14.1.2006 | Cottbus, Deutschland

**15. Fortbildungssymposium Epilepsien im Kindesalter**

Information: Dipl.-Med. Cornelia Traue, Sozialpädiatrisches Zentrum, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Thiemstrasse 111, 03048 Cottbus, Deutschland, Tel. 0049 / 355 / 463159

21.-28.1.2006 | St. Michael/Lungau, Österreich

**45. Fachtagung für Klinische Neurophysiologie und angrenzende Gebiete**

Information: Elfriede Klary, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, LKH Klagenfurt, St. Veiter-Str. 47, 9020 Klagenfurt, Österreich, Tel. 0043 / 463538 / 22510, Fax 0043 / 463538 / 23019, e-mail: elfriede.klary@kabeg.at

8.-11.2.2006 | Sharm El Sheikh, Egypt

**3rd Mediterranean Congress of Neurology in conjunction with the 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

27.2.-3.3.2006 | Cleveland, OH, USA

**Clinical Neurophysiology in Practice**

Information: Pierrette Sahlani, Tel. 001 / 216 / 4445178, e-mail: sahlani@ccf.org, www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

2.-5.3.2006 | San Diego, Kalifornien, USA

**29th Annual Meeting of the American Society of Neuroimaging (ASN)**

Information: American Society of Neuroimaging (ASN) Executive Office, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA, Tel. 001 / 952 / 5456291, e-mail: asn@llmsi.com, www.asnweb.org

15.-18.3.2006 | Wien, Österreich

**4. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie in Verbindung mit dem Schlaganfall 3-Ländertreffen**

Information: admicos.Congress Incentive GmbH, Grani-songasse 7, 1090 Wien, Österreich, Tel. 0043 / 1 / 512809119, Fax 0043 / 1 / 512809180, e-mail: perfler@admicos.com, www.oegn.at, www.schlaganfall-info.at, www.dsg-info.de

22.-26.3.2006 | Bad Nauheim, Deutschland

**50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung**

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Tel. 036 / 4135330, Fax 036 / 41353321, e-mail: DGKN2006@conventus.de, www.conventus.de/DGKN2006

30.3.2006 | Zürich, Universitätsspital

**Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE)**

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

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/

6.-8.4.2006 | Brno, Tschechische Republik

**38th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education**

Information: TA-Service, Mgr. Ivana Tarabova, Hlinky 48, 603 00 Brno, Tschechische Republik, Tel. und Fax 00420 / 543 / 211134, e-mail: tarabova@traveller.cz, www.ta-service.cz/danube

27.-28.4.2006 | Martigny

**Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, CH-4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

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



10.-11.5.2006 | Tschugg, Klinik Bethesda  
**Jahrestagung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE) gemeinsam mit der Schweiz. Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)**  
Information: Tel. 0041 / 32 / 3380339  
e-mail: chefstvsekr@klinik-bethesda.ch

27.-31.5.2006 | Lausanne  
**16th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**  
Information: IKM Institut für Medizin und Kommunikation,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch, 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

8.-12.7.2006 | Wien, Österreich  
**5th Forum of European Neuroscience**  
Information: Christiane Riedl, Division of Neurochemistry, Dept. of Psychiatry, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck,  
Tel. 0043 / 512 / 50423715, Fax 0043 / 512 / 50423716,  
e-mail: christiane.riedl@uibk.ac.at,  
http://forum.fens.org/2006

2.-4.8.2006 | Kopenhagen, Dänemark  
**10th European Conference on Epilepsy & Society**  
Information: IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland,  
Tel. 00353 / 1 / 4097796, Fax 00353 / 1 / 4291290,  
e-mail: info@epilepsyandsociety.org,  
www.epilepsyandsociety.org

24.8.2006 | Biel, Museum Neuhaus  
**Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE)**  
Information: Epilepsie-Liga, Geschäftsstelle, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

2.-5.9.2006 | Glasgow, Schottland  
**10th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**  
Kenes International, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,  
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,  
e-mail: efns2006@kenes.com,  
www.kenes.com/efns2006

10.-14.9.2006 | Sitges bei Barcelona, Spanien  
**8th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat VIII)**  
The Secretariat, EILAT VIII, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel,  
Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155,  
e-mail: eilatviii@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

10.-14.9.2006 | Edinburgh, England  
**28th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN)**  
ICCN 2006 Congress Secretariat, Concorde Services Ltd, 4B, 50, Speirs Wharf, Glasgow G4 9TB, United Kingdom,  
Tel. 0044 / 141 / 3310123, Fax 0044 / 141 / 3310234,  
e-mail: info@iccn2006.com, www.iccn2006.com

12.-16.9.2006 | Innsbruck, Österreich  
**18th Congress of the European Sleep Research Society**  
PCO Tyrol Congress, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,  
Tel. 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 575607,  
e-mail: esrs2006@congress-innsbruck.at,  
www.pco-tyrolcongress.at

15.-17.9.2006 | Prien am Chiemsee, Deutschland  
**12. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie**  
Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik und Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE), Universität Erlangen Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen,  
Tel. 09131 / 8534541, Fax 09131 8536469,  
e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de

16.-20.9.2006 | Paris, Frankreich  
**19th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress**  
Congrex Holland BV, P.O. Box 302, 1000 AH Amsterdam, Holland,  
Tel. 031 / 205040207, Fax 031 / 205040225,  
e-mail: ecnp2006@congrex.nl, www.ecnp.nl

20.-24.9.2006 | Mannheim, Deutschland  
**Neurowoche 2006 (beinhaltet u.a. die 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und den 79. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie)**  
AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein,  
Tel. 07621 / 98333-0, Fax 07621 / 78714,  
e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.cme-akm.de

8.-11.10.2006 | Chicago, Illinois, USA

### **131st Annual Meeting of the American Neurological Association**

American Neurological Association, 58421 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA, Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073, e-mail: lorijanderson@msn.com, www.aneuroa.org

19.-21.10.2006 | Bern

### **177. Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

18.-19.11.2006 | Tabarz/Thüringen, Deutschland

### **Bad Berka: Klinische Elektroenzephalographie (Teil II – Praxis und Klinik)**

Doz. Dr. med. habil. R. Both, Klinik für Neurologie, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Robert-Koch-Allee 9, 99437 Bad Berka, Sekretariat Fr. B. Schindler, Tel. 036458 51701, e-mail: sek.ner@zentraklinik-bad-berka.de, www.zentralklinik-bad-berka.de

30.11.-5.12.2006 | San Diego, Kalifornien, USA

### **60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)**

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

## **2007**

28.4.-5.5.2007 | Boston, Massachusetts, USA

### **59th 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/

31.5.-2.6.2007 | Lugano

### **Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, CH-4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

### **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



- Bassetti CL** siehe Khatami R  
101-108
- Bergamaschi S voir Piazzini A  
81-83
- Beyenburg S und Damsa C  
*Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien*  
152-157
- Beyenburg S voir Chauvet I  
169-172
- Blume W siehe Fisher RS  
84-87
- Bohlhalter S  
*Schlafmittel und Epilepsie*  
114-119
- Bonetti C siehe Krämer G  
143-145
- Canevini MP** voir Piazzini A  
81-83
- Canger R voir Piazzini A  
81-83
- Chassagnon S voir Vidailhet P  
158-168
- Chauvet I, Damsa C, Pirrotta R,  
Maris S, Lazignac C et Beyenburg S  
*Troubles autistiques, ou épilepsie ? Sclérose tubéreuse de  
Bourneville, à propos d'un cas clinique*  
169-172
- Chauvet I voir Lazignac C  
173-178
- Chaves-Vischer V  
*Les épilepsies réflexes de l'enfant*  
34-41
- Chifari R voir Piazzini A  
81-83
- Cicotti A voir Lazignac C  
173-178
- Damsa C**  
*Troubles psychiatriques et épilepsies*  
151
- Damsa C siehe Beyenburg S  
152-157
- Damsa C voir Chauvet I  
169-172
- Damsa C voir Lazignac C  
173-178
- Despland PA  
*Les épilepsies et le sommeil*  
96-100
- Despland PA siehe Krämer G  
143-145
- Doose H  
*Idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krank-  
heitsbilder*  
54-59
- Elger C** siehe Fisher RS  
84-87
- El Kiky E voir Piazzini A  
81-83
- Engel J, Jr siehe Fisher RS  
84-87
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W,  
Elger C, Genton P, Lee P und Engel J, Jr  
*Epileptische Anfälle und Epilepsie: von der Internationa-  
len Liga gegen Epilepsie und dem Internationalen Büro  
für Epilepsie vorgeschlagene Definitionen*  
84-87
- Foletti GB  
*L'épileptologie et le diagnostic différentiel des crises épi-  
leptiques du sommeil*  
109-113
- Foucher J voir Vidailhet P  
158-168

**Gelziniene G and Seeck M**  
*Vagus Nerve Stimulation in Depression*  
179-182

Genton P siehe Fisher RS  
84-87

**Hess CW** siehe Schäuble B  
135-142

Hess RM  
*Epileptologie – Rückblick und Ausblick*  
47

**Janz D**  
*Phänotypische Differenzierung der juvenilen myoklonischen Epilepsie*  
60-67

**Karbowski K**  
*Vestibuläre Störungen bei Epilepsiekranken*  
68-70

Kaufmann M  
*Epilepsiebehandlung in der neuropädiatrischen Praxis: Was ist möglich?*  
2-7

Khatami R und Bassetti CL  
*Differenzialdiagnose aus der Sicht des Somnologen – Kriterien für Parasomnien*  
101-108

Kelley-Puskas M voir Lazignac C  
173-178

Krämer G  
*Epileptologie – Rückblick und Ausblick*  
48

Krämer G, Bonetti C, Despland PA,  
Markoff R, Mathis J, Medici V, Meyer K,  
Seeger R und Wieser HG  
*Epilepsie und Fahrtauglichkeit*  
143-145

Lauer V voir Vidailhet P  
158-168

Lazignac C, Robert A, Kelley-Puskas M,  
Chauvet I, Cicotti A et Damsa C  
*Convulsions dissociatives et troubles dissociatifs : un recouvrement partiel ?*  
173-178

Lazignac C voir Chauvet I  
169-172

Lee P siehe Fisher RS  
84-87

Leumann E siehe Schmitt B  
30-33

**Maris S** voir Chauvet I  
169-172

Markoff R siehe Krämer G  
143-145

Mathis J  
*Selbstunfall am Steuer: Sekundenschlaf oder Epilepsie?*  
127-134

Mathis J siehe Schäuble B  
135-142

Mathis J siehe Krämer G  
143-145

Medici V siehe Krämer G  
143-145

Meyer K  
*Schlaf und Epilepsie*  
95

Meyer K  
*Auswirkungen der Antiepileptika auf den Schlaf*  
120-126

Meyer K siehe Krämer G  
143-145

**Niedermeyer E**  
*Ultraschnelle EEG-Frequenzen als epileptisches Phänomen*  
71-73

**Piazzini A, Somenzi P, Canevini MP, Turner K, Chifari R, El Kiky E, Bergamaschi S e Canger R**  
*Sette progetti italiani sull'inserimento lavorativo di pazienti con epilessia*  
81-83

Pirrotta R voir Chauvet I  
169-172

**Robert A voir Lazignac C**  
173-178

**Sälke-Kellermann RA**  
*Neue Antiepileptika im Kindesalter: Erwartungen und Realität*  
8-13

Schäuble B, Mathis J und Hess CW  
*Neurobiologie des Schlafes*  
135-142

Schmitt B und Leumann E  
*Epilepsie in Armenien: Die Versorgung der Kinder*  
30-33

Seeck M  
*La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant: Résultats et pronostics*  
14-19

Seeck M see Gelziniene G  
179-182

Seeger R siehe Krämer G  
143-145

Somenzi P voir Piazzini A  
81-83

Sperner J  
*Vagusnervstimulation zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*  
20-24

**Turner K voir Piazzini A**  
81-83

**van Emde Boas W** siehe Fisher RS  
84-87

Vassella F  
*Nichtepileptische Anfälle des Kindesalters*  
49-53

Vidailhet P, Foucher J, Lauer V et Chassagnon S  
*La stimulation magnétique répétitive en thérapeutique neurologique et psychiatrique : des espoirs et des limites en commun*  
158-168

**Wieser HG** siehe Krämer G  
143-145

Wohlrab G  
*Kindliche Epilepsien – eine Herausforderung*  
1

Wohlrab G  
*„famoses“ – ein Schulungsprogramm für Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern*  
25-29

Yaşargil MG  
*Experiences and Reflections about Selective Amygdalo-Hippocampectomy (AHE)*  
74-80

Nummer 1 – April 2005

<b>Kindliche Epilepsien – eine Herausforderung</b> <i>Gabriele Wohlrab</i>	<b>1</b>
<b>Epilepsiebehandlung in der neuropädiatrischen Praxis: Was ist möglich?</b> <i>Max Kaufmann</i>	<b>2 – 7</b>
<b>Neue Antiepileptika im Kindesalter: Erwartungen und Realität</b> <i>Ritva A. Sälke-Kellermann</i>	<b>8 – 13</b>
<b>La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant: Résultats et pronostics</b> <i>Margitta Seeck</i>	<b>14 – 19</b>
<b>Vagusnervstimulation zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindes- und Jugendalter</b> <i>Jürgen Sperner</i>	<b>20 – 24</b>
<b>„famoses“ – ein Schulungsprogramm für Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern</b> <i>Gabriele Wohlrab</i>	<b>25 – 29</b>
<b>Epilepsie in Armenien: Die Versorgung der Kinder</b> <i>Bernhard Schmitt / Ernst Leumann</i>	<b>30 – 33</b>
<b>Les épilepsies réflexes de l'enfant</b> <i>Virginia Chaves-Vischer</i>	<b>34 – 41</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>42 – 44</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>45 – 46</b>

Nummer 2 – Juli 2005

<b>Epileptologie – Rückblick und Ausblick</b> <i>Rudolf M. Hess</i>	<b>47</b>
<b>Epileptologie – Rückblick und Ausblick</b> <i>Günter Krämer</i>	<b>48</b>
<b>Nichtepileptische Anfälle des Kindesalters</b> <i>Franco Vassella</i>	<b>49 – 53</b>
<b>Idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder</b> <i>Hermann Doose</i>	<b>54 – 59</b>
<b>Phänotypische Differenzierung der juvenilen myoklonischen Epilepsie</b> <i>Dieter Janz</i>	<b>60 – 67</b>
<b>Vestibuläre Störungen bei Epilepsiekranken</b> <i>Kazimierz Karbowski</i>	<b>68 – 70</b>
<b>Ultraschnelle EEG-Frequenzen als epileptisches Phänomen</b> <i>Ernst Niedermeyer</i>	<b>71 – 73</b>
<b>Experiences and Reflections about Selective Amygdalo-Hippocampectomy (AHE)</b> <i>M. Gazi Yaşargil</i>	<b>74 – 80</b>
<b>Sette progetti italiani sull'inserimento lavorativo di pazienti con epilessia</b> <i>Ada Piazzini / Paola Somenzi / Maria Paola Canevini / Katherine Turner / Rosanna Chiari / Elisabeth El Kiky / Simona Bergamaschi / Raffaele Canger</i>	<b>81 – 83</b>
<b>Epileptische Anfälle und Epilepsie: von der Internationalen Liga gegen Epilepsie und dem Internationalen Büro für Epilepsie vorgeschlagene Definitionen</b> <i>Robert S. Fisher / Walter van Emde Boas / Warren Blume / Christian Elger / Pierre Genton / Phillip Lee / Jerome Engel, Jr</i>	<b>84 – 87</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>88 – 92</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>93 – 94</b>

Nummer 3 – Oktober 2005

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

Nummer 4 – Dezember 2005

<b>Troubles psychiatriques et épilepsies</b> <i>Cristian Damsa</i>	151
<b>Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien</b> <i>Stefan Beyenburg / Cristian Damsa</i>	152 – 157
<b>La stimulation magnétique répétitive en thérapeutique neurologique et psychiatrique : des espoirs et des limites en commun</b> <i>Pierre Vidailhet / J. Foucher / V. Lauer / S. Chassagnon</i>	158 – 168
<b>Troubles autistiques, ou épilepsie ? Sclérose tubéreuse de Bourneville, à propos d'un cas clinique</b> <i>Ioana Chauvet / Cristian Damsa / Roberto Pirrotta / Susan Maris / Coralie Lazignac / Stefan Beyenburg</i>	169 – 172
<b>Convulsions dissociatives et troubles dissociatifs : un recouvrement partiel ?</b> <i>Coralie Lazignac / Antoine Robert / Mélisande Kelley-Puskas / Ioana Chauvet / Andrei Cicotti / Cristian Damsa</i>	173 – 178
<b>Vagus Nerve Stimulation in Depression</b> <i>Giedre Gelziniene / Margitta Seeck</i>	179 – 182
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	183 – 185
<b>Kongresskalender</b>	186 – 188

<b>Anfallsdefinition</b>	84	<b>mesiobasal limbic seizures</b>	74
Antidepressiva	114	<b>Nebenwirkungen</b>	8
Antiepileptika	120	neue Antiepileptika	8
ARAS	135	Neurokognition	71
Arousalstörungen	101	Neuroleptika	114
Autofahren	127	Neuropädiatrie	2, 49
<b>Behandlung</b>	2	nichtepileptische Anfälle	49
<b>Chirurgie</b>	14	NREM	135
Clinique	109	<b>Parasomnien</b>	101
Crise épileptique	109	Pathogenese	54
<b>Definition</b>	84	Phänotypen	60
Depression	177	Pharmakoresistenz	20
Déprivation de sommeil	96	Photosensibilität	34
Diagnostic des crises nocturnes	96	Photosensitivität	60
Diagnostic différentiel	109	Praxis	2
Differenzialdiagnose (epileptischer Anfälle)	49, 101	Praxis-Sensitivität	60
<b>EEG</b>	14, 71	prokonvulsiv	114
Enfant	34	<b>Qualité de sommeil</b>	96
Epilepsie(n)	2, 8, 14, 20, 25, 30, 34, 101, 114, 127, 157	<b>Réflexe</b>	34
Epilepsiedefinition	84	REM	135
Epilepsy	74, 177	REM-Schlaf	120
Epilepsiekrankte	68	REM-Schlaf-Verhaltensstörung	101
Epileptologie	71	<b>Schizophrenie</b>	157
Epilessia	81	Schlaf	135
Evaluation préchirurgicale	14	Schlafapnoe	120
<b>Familie</b>	25	Schlafmittel	114
Foyer	14	Schlafqualität	120
Frontallappenepilepsie	101	Schläfrigkeit	127
<b>Genetik</b>	54, 60	Schulungsprogramm	25
Geschichte der Vestibularisforschung	68	Slow Wave Sleep	135
Gesetzgebung	127	SMTr	157
<b>Hallucinations</b>	157	somatosensoriel	34
Hirnreifungsstörung	54	Sommeil	109
Hypokretin	135	Sommeil et épilepsie	96
<b>Idiopathische Epilepsie</b>	54	surgical treatment	74
Inserimento lavorativo	81	<b>Tagesmüdigkeit</b>	120
IRM fonctionelle	14	Tiefschlaf	120, 135
<b>juvenile myoklonische Epilepsie</b>	60	Treatment	177
<b>Kinder</b>	8, 20, 30	<b>ultraschnelle Frequenzen</b>	71
Kindesalter	49	<b>Vagal Nerve Stimulation</b>	177
<b>Langzeitperspektive</b>	25	Vagusnervstimulation	20
Lehren	30	Verkehrsunfall	127
Localisation(s)	14, 109	Vertigo und Epilepsie	68
		Vestibularis	68
		<b>Wirksamkeit</b>	8