Epileptologie | 29. Jahrgang
April | 2012 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Reinhard E. Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Margitta Seeck | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Claudio Gobbi | Lugano
Christian W. Hess | Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Editorial *1 – 3*

Elektrophysiologie und Schlaf
Corinne Roth und Johannes Mathis *4 – 10*

Epilepsie und Schlafqualität
Heidemarie Gast, Johannes Mathis und Kaspar Schindler *11 – 16*

Epilepsy and Sleep Disordered Breathing
José Haba-Rubio and Andrea O. Rossetti *17 – 21*

Schlafentzug in der elektroenzephalographischen Epilepsiediagnostik
Dominique Flügel *22 – 26*

Enzephalopathie mit Elektrischem Status Epilepticus im Schlaf (ESES)
Susi Strozzi *27 – 32*

Kataplexie – eine Differenzialdiagnose zu epileptischen Anfällen
Ramin Khatami *33 – 40*

Nächtliche Probleme bei Patienten mit Bewegungsstörungen
Florian Brugger, Stefan Hägele-Link, Stephan Bohlhalter, Sigrid von Manitius und Georg Kägi *41 – 50*

Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsietherapie
Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE) *51 – 54*

Utilisation d'antiépileptiques génériques dans le traitement de l'épilepsie
Prise de position de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE) *55 – 58*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen *59 – 62*

Kongresskalender *63 – 65*

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue (www.epi.ch) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
   - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
   - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
   - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribués au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
   - La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
   - Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).
   - 3 à 6 mots clés.
   - **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
   - **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
   - **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
   - **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
   - **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
   - **Modèle de citation :** Article de journal : 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 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen 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

Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDRom (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.

Epilepsie und Schlaf

Dr. med. Klaus Meyer

Kenntnisse der Schlafmedizin spielen bei der Epilepsiebehandlung eine relevante Rolle. In Ergänzung zu unserer ersten Ausgabe zu Epilepsie und Schlaf (Epileptologie 3/2005) wird in der heutigen Ausgabe die Elektrophysiologie des Schlafes vertieft. Ähnlichkeiten gewisser epileptischer Anfälle im Schlaf mit Parasomnien einerseits und andererseits die Ähnlichkeiten von physiologischen Graphoelementen mit interiktalen epileptogenen Mustern können die Differenzierung der Ereignisse selbst bei Aufzeichnung mit Polysomnographie (PSG inkl. 24 Kanal-EEG) noch schwierig machen. Entsprechende EEG-Muster und epileptogene Aktivitäten im Schlaf und deren Genese werden vertieft.

Epilepsiekranke werden in der Regel nicht wegen gestörtem Nachtschlaf in die Epilepsieklinik zugewiesen. Oft steht die „durch die vielen Medikamente bedingte" Tagesmüdigkeit im Vordergrund. Neben lebenshygienischen Faktoren können hier Medikamente, Anfälle, psychiatrische Komorbiditäten oder auch zusätzlich vorliegende Parasomnien eine relevante Rolle spielen und die Lebensqualität erheblich beeinflussen.

Insbesondere an die gegenseitige Beeinflussung von Schlafapnoe und Epilepsie ist immer zu denken; so kann Schlafapnoe durch Schlaffragmentierung mit vermehrtem oberflächlichem Schlaf und Hypoxämie das Auftreten von epileptischen Anfällen beeinflussen, und Antiepileptika können durch zentral sedierende Effekte, Muskelrelaxation und Gewichtszunahme zentrale und obstruktive Apnoen begünstigen. Bei der Epilepsiebehandlung ist es sehr wichtig, die Schlafqualität unserer Epilepsiekranken zu erfassen und mögliche Faktoren, die sie beeinträchtigen können, zu berücksichtigen.

Der diagnostische Schlafentzug im EEG-Labor dagegen kann bei unklaren Differenzialdiagnosen und speziellen Epilepsieformen eine wichtige Rolle spielen und soll gegebenenfalls gezielt diagnostisch eingesetzt werden. Durch den vermehrten Schlafanteil als Folge des Schlafentzuges wird die Ausbeute an epilepsietypischen Potenzialen in der Regel erhöht, zum Teil finden sich ausschliesslich im Schlaf epilepsietypische Potenziale.

Wenn bei Kindern im non-REM-Schlaf epileptogene Aktivität dominiert und parallel dazu eine neuropsychologische Regression auftritt, ist immer an die Enzephalopathie mit elektrischem Status epilepticus im Schlaf (ESES) zu denken.

Als Differenzialdiagnose zu Ereignissen am Tag sind Stürze bei Epilepsiekranken ein häufiges Phänomen. Insbesondere bei bestimmten Zusatzsymptomen wie Triggerung der Stürze durch emotionale Faktoren, starker Tagesmüdigkeit mit Einschlafattacken, sollte auch an die Kataplexien gedacht werden. Eventuell liegen sogar weitere Symptome im Rahmen der narkoleptischen Tetrade (Pentade) vor.

Für den epileptologisch tätigen Arzt sind insbesondere auch aus differenzialdiagnostischen und therapierelevanten Gründen Kenntnisse über Bewegungsstörungen sehr wichtig. Deshalb wird zuletzt mit bekannterweise tagsüber auftretenden Bewegungsstörungen der Schwerpunkt auf die Nacht gelegt. Während bei den Parkinson-Syndromen die Schlafstörungen gut untersucht wurden, ist das Wissen bei anderen Formen von Bewegungsstörungen – insbesondere bei den hyperkinetischen Bewegungsstörungen – begrenzt.

Auch mit der heutigen 2. Ausgabe zum Schlaf kann das komplexe Gebiet der Vernetzung von Epileptologie und Schlafmedizin natürlich nur teilweise abgedeckt werden. Der epileptologisch tätige Arzt sollte immer daran denken, dass Schlaf – das heisst vor allem der oberflächliche Schlaf – oft anfallsbegünstigend wirken und epilepsietypische Aktivitäten verstärken kann. Insbesondere bei Vorliegen von Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und therapieresistenter Epilepsie sollte der Schlaf bei Epilepsiekranken gegebenenfalls differenziert evaluiert werden. Das breite Feld der Differenzialdiagnosen ist dabei immer zu berücksichtigen, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

Im letzten Artikel wird noch zu einem in der Epilepsietherapie relevanten Thema, dem Einsatz von Generika in der Epilepsietherapie, von Seiten einer Arbeitsgruppe des Vorstandes der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie Stellung genommen.

Klaus Meyer

Dr. med. Klaus Meyer

Knowledge of sleep medicine plays a relevant role in epilepsy treatment. As a supplement to our first issue on epilepsy and sleep (Epileptology 3/2005) in the current issue the electrophysiology of sleep is explored in greater depth. Similarities of certain epileptic fits in sleep with parasomnias on the one hand and on the other hand the similarities of physiological graphoelements with interictal epileptogenic patterns can still make the differentiation of the events difficult even with recording with polysomnography (PSG incl. 24 channel-EEG). Corresponding EEG patterns and epileptogenic activities in sleep and their origin are explored in greater depth.

As a rule epilepsy patients are not referred to the epilepsy clinic due to disturbed night-time sleep. Often the focus is on daytime tiredness "caused by the great number of drugs". In addition to life hygiene factors, here drugs, seizures, psychiatric comorbidities or also additionally present parasomnias can play a relevant role and considerably influence the quality of life.

In particular the mutual influencing of sleep apnoea and epilepsy is always to be considered; thus through fragmentation of sleep with increased superficial sleep and hypoxaemia, sleep apnoea can influence the occurrence of epileptic fits, and antiepileptics, through centrally sedating effects, muscle relaxation and weight increase, can foster central and obstructive apnoea. With epilepsy treatment it is very important to understand the sleep quality of our epilepsy patients and take into consideration possible factors, which can impair it.

By contrast, the diagnostic sleep deprivation EEG laboratory can play an important role with unclear differential diagnoses and specific forms of epilepsy and if appropriate it should be used in a targeted manner with regard to diagnosis. Due to the increased proportion of sleep as a consequence of the sleep deprivation, the yield in epileptic discharges is as a rule increased, at times epileptic discharges are found exclusively in sleep.

If with children in non-REM sleep epileptogenic activity dominates and parallel to this a neuropsychological regression occurs, encephalopathy with electrical status epilepticus in sleep (ESES) is always to be considered.

As a differential diagnosis to incidents during the day, falls are a common phenomenon with epilepsy patients. In particular with certain additional symptoms such as triggering of the falls by emotional factors, severe daytime tiredness with sleep onset attacks, cataplexy should also be considered. Possibly there are even further symptoms present in the context of the narcoleptic tetrad (pentad).

For the doctor working in epileptology, in particular also for reasons relating to differential diagnosis and relevant to treatment, knowledge about motor disturbances is very important. For this reason, with motor disturbances known to be occurring during the day, in the end the focus is placed on the night. Whist with parkinsonian syndromes the disturbances to sleep were well investigated, knowledge with other forms of motor disturbances – in particular with hyperkinetic motor disturbances – is limited.

Likewise with the current 2nd issue on sleep the complex field of the cross-linking of epileptology and sleep medicine can of course only be covered partially. The doctor working in epileptology should always remember that as a rule sleep – particularly light sleep – has a seizure-forstering effect and can increase epilepsy-typical activities. A differentiated evaluation of sleep should be done if sleep disturbances and daytime sleepiness exist in a patient with therapy resistant epilepsy. The wide field of differential diagnoses to epileptic seizures should always be considered to avoid misdiagnosis.

The last chapter contains recommendations of the Swiss League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs.

Klaus Meyer

Dr méd. Klaus Meyer

Les connaissances en médecine du sommeil interviennent pour beaucoup dans le traitement de l'épilepsie. Le présent numéro, qui complète un premier cahier consacré à l'épilepsie et au sommeil (Epileptologie 3/2005), traite de manière approfondie de l'électrophysiologie du sommeil. Les similitudes entre certaines crises épileptiques dans le sommeil, d'une part, et celles de graphoéléments physiologiques avec des patterns interictus épileptogènes, d'autre part, peuvent aujourd'hui encore rendre difficile une différenciation des événements, même avec un enregistrement polysomnographique (PSG incl. EEG à 24 canaux). Le lecteur trouvera ici une explication détaillée des activités épileptogènes dans le sommeil, de leur étiologie et des patterns EEG correspondants.

Le sommeil de nuit perturbé n'est pas le motif généralement invoqué pour l'adressage d'un patient épileptique à une clinique d'épilepsie. La principale plainte est souvent la fatigue diurne, « due à tous ces médicaments ». Outre les facteurs d'hygiène de vie, les médicaments et les crises, des comorbidités psychiatriques ou des parasomnies associées peuvent jouer un rôle important et affecter considérablement la qualité de vie.

L'influence mutuelle des apnées du sommeil et de l'épilepsie est notamment un facteur qu'il ne faut jamais perdre de vue ; ainsi, l'apnée du sommeil peut influencer la survenue de crises épileptiques par une fragmentation du sommeil qui multiplie les phases de sommeil superficiel et d'hypoxémie, et les antiépileptiques peuvent favoriser les apnées centrales et obstructives par leur action sédative centrale, relaxation musculaire et leurs effets sur la prise de poids. Dans le traitement de l'épilepsie, il est très important de déterminer la qualité du sommeil de nos patients épileptiques et de tenir compte des facteurs susceptibles de la compromettre.

La privation de sommeil au laboratoire EEG à des fins diagnostiques peut en revanche être d'un grand secours en présence d'un diagnostic différentiel imprécis et dans les formes particulières d'épilepsie, et doit être utilisée comme instrument d'une approche diagnostique ciblée le cas échéant. Du fait de la part accrue de sommeil consécutive à la privation, le nombre de potentiels typiques de l'épilepsie se trouve généralement augmenté, parfois même ces potentiels sont observés uniquement dans le sommeil.

Une encéphalopathie avec état de mal épileptique électrique pendant le sommeil (ESES) doit toujours être évoquée chez un enfant dont l'activité épileptogène domine pendant le sommeil non-REM et s'accompagne parallèlement d'une régression neuropsychologique.

Dans le diagnostic différentiel des événements diurnes, les chutes sont un phénomène fréquent chez les patients épileptiques. Une cataplexie doit alors également être évoquée, en particulier en présence de certains symptômes associés comme le déclenchement des chutes par des facteurs émotionnels ou une forte fatigue diurne avec attaques de sommeil. D'autres symptômes pourraient même éventuellement exister dans le cadre de la tétrade (pentade) narcoleptique.

Pour le neurologue qui traite une épilepsie, il est essentiel d'avoir connaissance d'éventuels troubles moteurs chez le patient, tant pour le diagnostic différentiel que dans une optique thérapeutique. C'est pourquoi l'accent est mis en fin de démarche sur les manifestations nocturnes sitôt que l'existence de troubles moteurs diurnes est établie. Alors que les troubles du sommeil sont bien documentés dans les syndromes parkinsoniens, nos connaissances des autres troubles moteurs – et notamment des troubles hyperkinétiques – sont limitées.

Il va sans dire que ce 2e numéro consacré au sommeil ne saurait couvrir qu'une partie du domaine complexe des interrelations entre l'épileptologie et la médecine du sommeil. L'épileptologue doit toujours garder à l'esprit que le sommeil – c'est-à-dire essentiellement le sommeil superficiel – peut souvent avoir un effet favorable pour déclencher des crises et peut accentuer les activités typiques d'épilepsie. En particuliers lors de présence de troubles du sommeil, de fatigue durant la journée et d'épilepsie réfractaire à un traitement, il y a lieu d'évaluer le sommeil du patient affecté d'épilepsie. Ce large champ des diagnostics différentiels doit être toujours considéré afin d'éviter un diagnostic défaillant.

Le dernier chapitre contient des recommandations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie concernant l'emploi des médicaments génériques.

Klaus Meyer

Corinne Roth und Johannes Mathis,
Zentrum für Schlafmedizin, Inselspital, Bern

Zusammenfassung

Epileptische Anfälle während des Schlafes sind besonders schwierig zu diagnostizieren, weil der Betroffene noch viel weniger Auskunft geben kann über eine allfällige epileptische Aura und auch die Fremdanamnese öfters sehr lückenhaft ausfällt. Die Ableitung solcher Anfälle im Schlaf „in flagranti“ mittels der Video-Polysomnographie ist somit von grosser diagnostischer Wichtigkeit, um epileptische Anfälle im Schlaf von nichtepileptischen Ereignissen wie Schlafwandeln, REM-Verhaltensstörungen, Pavor nocturnus oder dissoziativen Zuständen abgrenzen zu können. Die Ähnlichkeiten gewisser epileptischer Anfälle im Schlaf mit Parasomnien einerseits und auch die Ähnlichkeiten von physiologischen Graphoelementen mit interiktalen „Epileptogenen Mustern“ wie der Begriff des K-épileptique suggeriert, machen diese Differenzierung selbst dann noch schwierig, wenn Anfälle „in flagranti“ erfasst wurden. Es ist mittlerweile akzeptiert, dass epileptiforme EEG-Aktivität durch den NREM-Schlaf aktiviert und durch REM-Schlaf gehemmt wird sowohl bei der Entstehung wie auch bei der Ausbreitung. Der fokalisierende Effekt des REM-Schlafes kann bei der prächirurgischen Epilepsieabklärung bereits verwendet werden zur besseren Lokalisation der Anfallsursprungszone. Ob diese Modulation der epileptiformen Aktivität durch die Schlafstadien oder aber durch eine unterschiedliche Synchronisierung der langsamen Wellen, durch K-Komplexe, Spindeln oder durch „fast activity“ zustande kommt, ist kaum verstanden. Es besteht aber die berechtigte Hoffnung, dass die Gebiete der Epilepsieforschung und der Bewusstseinsforschung, zu welcher als physiologischer Zustand auch der Schlaf gehört, sich in Zukunft gegenseitig befruchten werden.

Epileptologie 2012; 29: 4 – 10

Schlüsselwörter: nonREM-Schlaf, REM-Schlaf, EEG-Aktivität, Aufwachreaktion

Electrophysiology and Sleep

Epileptic seizures during sleep are especially difficult to diagnose since the patient himself cannot give any information about possible epileptic auras and reports from bedpartners are fragmentary. To differentiate epileptic seizures in sleep from non-epileptic motor activity like sleep walking, REM sleep behavior disorders, night terrors (pavor nocturnus), or dissociative states it is of great importance to record these events as they occur in sleep using video polysomnography. Nowadays it is accepted that the beginning as well as the spreading of epilepitform EEG activity is activated during NREM sleep and inhibited during REM sleep. The focalizing effect of REM sleep can be used in presurgical examination to better localize the seizure onset zone. It is poorly understood, whether the modulation of the epileptiform activity by sleep stages is due to different synchronization of the slow waves, due to K-complexes, due to sleep spindles or due to “fast activities”. However there is hope that the areas of epilepsy research, sleep research and the research of awareness will be mutually beneficial in the future.

Key words: NREM sleep, REM sleep, EEG activity, arousal

Electrophysiologie et sommeil

Les crises d’épilepsie pendant le sommeil sont particulièrement difficiles à diagnostiquer parce que la personne peut donner beaucoup moins d’informations à propos d’une possible aura d’épilepsie et aussi parce que l’anamnèse par des tiers est souvent très fragmentaire.

L’enregistrement de telles crises pendant le sommeil par des moyens de vidéo-polysomnographie est donc d’une grande importance diagnostique afin de distinguer les crises d’épilepsie d’événements non épileptiques tels que somnambulisme, troubles du comportement en phase REM, terreurs nocturnes ou états dissociatifs.

Les similitudes de certaines crises épileptiques au cours du sommeil avec des parasomnies d’un côté et d’un autre côté l’existence de grapho-éléments intercritiques physiologiques comme suggéré dans le terme de « K-épileptique », rend cette distinction encore difficile, même après que les crises ont été enregistrées «en

flagrant délit».

Il est entre-temps accepté que l'activité EEG épileptiforme soit activée par le sommeil lent (NREM) et inhibée par le sommeil paradoxal (REM), tant dans la pathogenèse que dans la propagation.

Pour une meilleure localisation de la zone d'origine des crises épileptiques, l'effet de focalisation du sommeil paradoxal (REM) peut être utilisé au stade des investigations préopératoires déjà.

Que cette modulation de l'activité épileptiforme est induite par les stades du sommeil ou alors par une synchronisation différente des ondes lentes, des K-complexes, fuseaux de sommeil ou par « fast activity » n'est guère compris.

Cependant, il y a lieu d'espérer que les domaines de la recherche sur l'épilepsie et sur la conscience auxquels appartient aussi l'état physiologique du sommeil, vont se renforcer mutuellement dans le futur.

Mots clés : sommeil non-REM, sommeil REM, activité EEG, arousal

Einleitung und historischer Hintergrund [1]

Gemeinsamkeiten zwischen Epilepsie und Schlaf wurden schon im Altertum von griechischen Ärzten postuliert, und Hypnos der Gott des Schlafes wurde als Bruder von Thanatos dem Gott des Todes bezeichnet. Aristoteles bemerkte im 4. Jahrhundert vor Christus, dass „Schlaf der Epilepsie gleiche und auf gewisse Weise Schlaf wie eine Epilepsie sei", und dass bei vielen Personen die epileptischen Anfälle im Schlaf und nicht im Wachzustand auftraten.

Echeverria hat erst im Jahr 1879 das Schlafwandeln von epileptischen Anfällen abgegrenzt. Umgekehrt hat die Gruppe von Lugaresi noch im Jahr 1981 die „Nächtlichen Dystonien" als Parasomnien klassifiziert und diese Anfälle wenig später aber als Frontallappenanfälle erkannt.

Tageszeitliche Unterschiede der Anfallshäufigkeiten wurden 1880 von Féré über 3 Monate analysiert. Er bemerkte, dass beinahe zwei Drittel der Anfälle zwischen 8 Uhr abends und 8 Uhr morgens auftraten. Ausserdem stellte er bereits fest, dass ungenügend Schlaf das Auftreten von epileptischen Anfällen förderte. Er vermutete zudem, dass träumen und die Abnahme der Körperkerntemperatur wenigstens zum Teil das gehäufte Auftreten von epileptischen Anfällen zwischen drei und fünf Uhr morgens erklären könnten. Der Neurologe William Gowers berichtete 1885 in seiner Studie mit 840 hospitalisierten Patienten, dass in 21 % die Anfälle nur nachts, in 42 % nur während des Tages und in den restlichen 37 % die Anfälle sowohl tagsüber als auch während der Nacht auftraten. Er bemerkte ausserdem, dass sowohl das Einschlafen als auch das Erwachen besonders epilepsieanfällige Zeitpunkte waren. Charcot bemerkte 1892, dass generalisierte Anfälle tendenziell eher zu einer tageszeitlichen Regelmässigkeit neigen als kleinere Anfälle.

Die Entdeckung und Aufzeichnung der elektrischen Hirnoberflächenaktivität, die Elektroenzephalographie (EEG), revolutionierte die diagnostischen Möglichkeiten bei Epilepsien, und das Schlaf-EEG oder das Schlafenzugs-EEG spielte schon sehr bald eine wichtige Rolle (siehe auch Kapitel „Schlafentzug in der Epilepsiediagnostik" in dieser Ausgabe).

Nach den ersten EEG-Ableitungen von 1875 beim Tier durch R. Caton publizierte Hans Berger 1929 seine Aufzeichnungen von Spannungsschwankungen im Alpha- und Beta-Bereich bei menschlichen Versuchspersonen. Er war der Erste, der den 10 Hz-Rhythmus im okzipitalen Bereich identifizierte und ihn als Alpha-Rhythmus bezeichnete. Die beobachteten schnelleren Frequenzen nannte er Beta-Aktivität. In den 30er Jahren konnte er zudem zeigen, dass sich das Elektroenzephalogramm (EEG) im Schlaf veränderte, und publizierte in der Folge zwischen 1929 und 1938 vierzehn Artikel mit dem Titel „Über das Elektroenzephalogramm des Menschen".

Loomis et al. (1937) studierte bei Menschen EEG-Veränderungen während des Schlafes und konnte zeigen, dass der Schlaf kein inaktiver Zustand des Gehirns ist. Sie waren die Ersten, die den Schlaf in 5 verschiedene Stadien (A-E) unterteilten, entsprechend den heutigen Non Rapid Eye Movement (NREM)-Schlafstadien 1-3 und dem Wachzustand. In dieser Klassifikation wurde aber das Stadium B noch in B1 und B2 unterteilt, was dem allmählichen Übergang zwischen Wachzustand, Schläfrigkeit und Schlaf wahrscheinlich sogar besser gerecht wurde als die heutige Klassifikation.

Der Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf wurde erst 1953 durch Aserinsky und Kleitmann durch Beobachtung von schlafenden Personen entdeckt. Dement und Kleitmann konnten 1957 die schnellen Augenbewegungen mittels Elektrookulogramm (EOG) und eine niederamplitudige, schnelle EEG-Aktivität während dieser Phasen nachweisen und damit die Zyklizität von NREM- und REM-Schlaf während der Nacht aufzeigen. Die Muskelatonie während des REM-Schlafes wurde 1959 erstmals durch Jouvet et al. bei Katzen beobachtet. Diese zeigen während des REM-Schlafes eine entspannte Körperhaltung und eine Atonie der Nackenmuskeln. Jouvet prägte den Begriff „paradoxer Schlaf", der sich aus dem Paradox von niederamplitudigem, „aktivem" EEG im Schlaf ergab, das eher dem Wach-EEG glich als dem REM-Schlaf.

Mit dem EEG, dem EOG und dem Elektromyogramm (EMG) konnten nun die Schlafstadien und der Wachzustand klar definiert werden. 1968 wurde unter der Leitung von Rechtschaffen und Kales [2] ein Konsensus erarbeitet, wie Schlaf bei jungen, gesunden Menschen aufzuzeichnen und die einzelnen Schlafstadien einzuteilen (scoren) sind. Dieses Standardwerk behielt seine Gültigkeit bis in die heutigen Tage. In der Zwischenzeit wurden jedoch das Wesen und die Bedeutung von

schlafbezogenen Phänomenen wie Arousal, Atmungsmuster, Bewegungen und Verhalten und kardiale Arrhythmien in der Schlafmedizin entdeckt und erkannt. Daraus resultierte 2007 ein umfassenderes Scoring-Manual [3], das sich jedoch bezüglich der Einteilung der Schlafstadien nicht wesentlich vom Manual von Rechtschaffen und Kales unterscheidet, ausser dass NREM 3 und 4 zum Tiefschlaf (NREM 3) zusammengefasst wurden.

Janz hat in den 60er Jahren in systematischen Arbeiten die früheren Erkenntnisse von Feré und von Gowers über die tageszeitlichen Abhängigkeiten verschiedener Epilepsie-Syndrome bestätigt und zusätzlich herausgeschält, dass gewisse Anfälle, welche ausschliesslich nachts auftraten, eine eher bessere Prognose hatten als Anfälle, welche nur tags oder unabhängig von der Tageszeit auftraten [4].

Die Bedeutung dieser Abhängigkeiten gewisser Epilepsie-Syndrome – aber nicht aller – von Schlaf oder Schläfrigkeit in Bezug auf die Pathologie der Epilepsien und auf die neurophysiologischen Mechanismen des Gehirns sind auch heute noch nur rudimentär verstanden.

2. Messmethoden bei der Epilepsie- und Schlafdiagnostik

Die Entdeckung des Elektroenzephalogramms war sowohl für die Epilepsiediagnostik wie auch für die objektive Beurteilung unterschiedlicher Bewusstseinszustände und damit auch des Schlafes die Bahn brechende Technik, welche später durch die Videographie eine wichtige Ergänzung erfuhr.

Beim konventionellen EEG werden 16 oder mehr Elektroden verwendet, die nach dem internationalen 10-20er Schema platziert werden, um die elektrische Aktivität der Neurone an der Oberfläche abzugreifen. Diese grosse Anzahl an Elektroden erlaubt trotzdem nur eine grobe Zuordnung der darunter liegenden Gehirnstrukturen, wie wir aus Messungen mit Tiefenelektroden heute wissen. Abgesehen vom Elektrokardiogramm werden zusätzliche Ableitkanäle wie EMG oder Atmung nur ausnahmsweise montiert. Ein Routine-EEG dauert ca. 20-30 Minuten, und bei der visuellen EEG-Analyse werden die epileptiformen Graphoelemente oder andere Abnormitäten in Schritten von 10 Sekunden gesucht.

Bei einer Polysomnographie (PSG) werden in der Regel weniger EEG-Kanäle verwendet (F3, F4, C3, C4, O1 und O2), und die Schlafstadien werden unter Verwendung eines 30s-Fensters eingeteilt. Durch diese schlechtere örtliche und zeitliche Auflösung können bei der Durchsicht der EEG-Kurven epilepsierelevante Muster verpasst werden, oder sie sind zumindest schwieriger zu erkennen. Bei spezieller Fragestellung nach epileptogener Aktivität muss die PSG durch eine übliche 10-20er Montage ergänzt werden und die Durchsicht in Schritten von 10 Sekunden vorgenommen werden, was bei der Ableitdauer von 6-8 Stunden einen erheblichen Zeitaufwand bedeutet. Die nächtliche PSG hat aber zwei entscheidende Vorteile gegenüber dem konventionellen EEG: erstens dauert die Aufnahme ca. 20 mal länger und zweitens kann die aktivierende Wirkung des Schlafes auf die interiktale epileptiforme Aktivität ausgenützt werden.

Die am einfachsten zu erkennende epileptiforme Aktivität sind generalisierte Spike-Wave-Komplexe oder Multispike-Wave-Muster, die in allen Ableitungen zu beobachten sind. Ein deutlicher Hinweis auf eine epileptiforme Ursache von rhythmischen EEG-Mustern ist eine „Entwicklung“, charakterisiert durch die zunehmende Frequenzverlangsamung bei gleichzeitiger Zunahme der Amplitude. Wie bei jeder EEG-Analyse muss auch bei der PSG-Ableitung die Art der Referenzelektrode berücksichtigt werden. Oft werden bei einer PSG mit reduzierter EEG-Montage eine oder beide Mastoid-Elektroden als Referenz verwendet, bei der heutigen digitalen Technik aber auch meistens eine Stirnreferenz.

3. EEG-Korrelate des Schlafes und der Epilepsie und deren Entstehung

Wachzustand und physiologischer Schlaf

Während des Einschlafens und des Schlafes ergeben sich viele Änderungen im EEG, die durch Medikamente oder Krankheiten des Gehirns zusätzlich modifiziert werden. Im Vergleich zum isolierten EEG erlaubt die PSG dank der simultanen Aufzeichnung des EMGs und des EOGs die Einteilung in den Wachzustand und in Schlaf mit seinen zwei Komponenten NREM-Schlaf und REM-Schlaf. Der Wachzustand und die zwei Schlafzustände REM-Schlaf und NREM-Schlaf werden geradezu als die „drei Zustände des Seins“ bezeichnet, weil sich der Mensch und auch viele andere Lebewesen stets in einem dieser drei Zustände befindet.

Entspannter Wachzustand mit geschlossenen Augen ist charakterisiert durch das Vorhandensein eines ~10 Hz Alpha-Rhythmus, der über den okzipitalen Regionen am stärksten ausgeprägt ist. Bei offenen Augen wird der Alpharhythmus „blockiert“ und ersetzt durch eine niederamplitudige Thetaaktivität.

NREM-Schlaf wird unterteilt in das oberflächliche NREM-Schlafstadium 1 mit einem gemischtfrequenten, niederamplitudigen EEG, einigen rhythmischen Theta-Wellen und Vertex-Wellen. Das NREM-Schlafstadium 2 zeigt ebenfalls ein gemischfrequentes, niederamplitudiges EEG mit Schlafspindeln (regelmässige Wellen von 12-14 Hz mit zuerst zunehmender dann abnehmender Amplitude) und K-Komplexen (verlängerte Vertex-Wellen mit einer langsameren Nachschwingung). Tiefschlaf (NREM-Schlafstadium 3 und 4) wird domi-

niert von langsamwelligen (< 2 Hz), hochamplitudigen (> 75µV) Deltawellen. Er wird deshalb auch als langsamwelliger Schlaf („slow wave sleep“) bezeichnet.

Das EEG im REM-Schlaf ist niederamplitudig und gemischtfrequent und zeigt zum Teil langsamwelligere „Sägezahnwellen“. Zwingend sind zudem gegenläufige schnelle Augenbewegungen („Rapid Eye Movements“) und eine Muskelatonie im Kinn-EMG.

Bei gesunden jungen Erwachsenen werden diese Schlafstadien nach dem Einschlafen in zyklischer Abfolge ca. 4-6 Mal durchlaufen, wobei die erste REM-Schlafperiode frühestens 60-90 Minuten nach dem Einschlafen auftritt. Die langsamen Deltawellen, welche den Tiefschlaf charakterisieren, dominieren vor allem in den ersten zwei Schlafzyklen nach dem Einschlafen und treten gegen Ende der Nacht weniger ausgeprägt in Erscheinung. Die zweite Hälfte des Nachtschlafes wird dominiert vom Schlafstadium 2 und vom REM-Schlaf.

Entstehung der EEG-Grundaktivität und EEG-Muster im Schlaf

Das EEG wird mittels Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut abgeleitet und reflektiert die elektrische Aktivität der Grosshirnrinde und zwar das langsame Auf und Ab von erregenden und hemmenden postsynaptischen Potenzialen in den dendritischen Bäumen und Zellkörpern. Die Aktionspotenziale der Axone sind zwar gross, verglichen mit dem Zellkörper jedoch sehr klein und das Aktionspotenzial selber nur sehr kurz, weshalb diese elektrische Aktivität relativ wenig zum EEG beiträgt. Um Gehirnaktivität im EEG zu registrieren, muss diese synchron über mehrere Quadratzentimeter der Grosshirnrinde vorkommen. Hier spielen vermutlich auch die Gliazellen eine Rolle, indem sich die elektrische Aktivität der Neurone sekundär auch auf die Gliazellen überträgt und über elektrische Synapsen („gap junctions“) zwischen den Zellen weiter ausbreitet.

Der Rhythmus der Alphaaktivität im Wachzustand und die langsamen Wellenmuster des Schlaf-EEGs entstehen in intrinsischen thalamischen Schaltkreisen. Kortikale Rückkopplungen sind wichtig für die weitverbreitete Synchronizität, die sie auf der Kopfhaut erst sichtbar machen [5, 6]. Die Delta-Aktivität im Schlaf wird durch das Zusammenspiel von kortikalen und thalamischen Schwingungen generiert.

Arousal-Reaktionen und ultradiane Zyklen

Arousals (Aufwachreaktionen) sind ein Teil eines ganzen Spektrums von EEG-Veränderungen wie K-Komplexe, Delta-Wellen oder Intrusionen von Alpha- oder anderen rascheren Frequenzen im Schlaf-EEG. Aufwachreaktionen beschränken sich aber nicht nur auf EEG-Veränderungen, sondern können gleichzeitig oder auch ausschliesslich autonome oder somatomotorische Reaktionen auslösen wie zum Beispiel eine Herzfrequenzbeschleunigung, Schwitzen oder Muskelzuckungen.

Neben dem bekannten 24 Stunden-Rhythmus werden kürzere Rhythmen (= ultradian) wie der 90 Minuten-Rhythmus der Schlafzyklen oder noch kürzere Rhythmen mit einer Periode von 30-60 Sekunden wie zum Beispiel das „cycling alternating pattern [CAP]“ beschrieben. Letzteres hat bei der Entstehung und der Ausbreitung von epileptiformer Aktivität eine ganz besondere Bedeutung.

Das CAP ist ein physiologisches EEG-Muster, welches sich in Perioden von 30-60 Sekunden vor allem im NREM 2 wiederholt [7]. Es besteht aus zwei sich abwechselnden Phasen (A und B) von EEG-Mustern, welche mit Perioden des „Non-CAP“ abwechseln. Die A-Phase, welche noch in die drei Untergruppen A1, A2 und A3 unterteilt wird, steht für eine anregende Phase („excitatory“) und ist charakterisiert durch K-Komplexe, Arousal und Deltawellen. Die B-Phase zeigt ein desynchronisiertes EEG, eine tiefere Erregbarkeit und ist somit eine hemmende Phase.

Es ist nicht genau bekannt, wo der Generator für dieses periodische Muster lokalisiert ist. Es kann aber vermutet werden, dass ähnliche periodische Vorgänge wie zum Beispiel die periodischen Variationen des Hirndruckes, die periodische Abfolge von Apnoen beim Schlaf-Apnoe-Syndrom oder die periodischen Beinbewegungen im Schlaf den gleichen Ursprung aufweisen. Als mögliches Substrat für diese 30-40 s-Periodizität wurde u.a. das sympathische Nervensystem diskutiert [8].

Entstehung epileptischer Anfälle oder epileptiformer EEG-Potenziale

Epileptischen Anfällen und auch epileptiformer EEG-Aktivität, welche mittels Oberflächenelektroden abgeleitet werden können, liegen zwei Mechanismen im Gehirn zugrunde, welche zumindest theoretisch auseinander gehalten werden können: Die lokale Entstehung und die Ausbreitung epileptischer Aktivität.

Epileptische Anfälle sind meist kurze Episoden mit verändertem Verhalten, autonomen Phänomenen oder subjektiver Wahrnehmung, verursacht durch abnorme elektrische Entladungen im Gehirn. Epileptiforme Graphoelemente können im EEG auch ausserhalb von epileptischen Anfällen registriert werden, was als „interiktal“ bezeichnet wird. Der Begriff „Epileptiforme EEG-Aktivität“ soll hier als Oberbegriff für iktale oder interiktale EEG-Muster benützt werden, welche stark mit epileptischen Anfällen korrelieren. Die gängigsten epileptiformen Muster, welche mit Oberflächenelektroden erfasst werden, sind Sharp Waves, Spikes, Spike-Wave-Komplexe und intermittentierende rhythmische Delta-Aktivität (IRDA). Es gilt aber zu beachten,

dass die diagnostische Relevanz nicht allein vom EEG-Muster, sondern auch von dessen Lokalisation und vom Ausgangszustand (Schlaf oder Wachzustand) abhängt.

Spikes sind meist hochamplitudige Potenziale von < 80ms Dauer, und ein Spike-Wave-Komplex ist eine Kombination aus einer Spitze gefolgt von einer langsameren Welle. Fokale Spike-Waves gelten bekanntlich als interiktale Hinweise für eine partielle Epilepsie, während generalisierte und Multi-Spike-Waves Kennzeichen einer primären generalisierten Epilepsie sind. Generalisierte Spike-Wave-Muster kommen vor allem im Wachzustand und bei Schläfrigkeit vor, werden aber im Schlaf kürzer und fragmentierter oder werden durch Multispike-Waves ersetzt. Ein epileptischer Spike entsteht, wenn eine grosse Zahl epileptisch veränderter Neurone gleichzeitig depolarisieren, was als „Paroxysmal Depolarization Shift (PDS)“ bezeichnet wird. Diese Depolarisation löst eine kurze hochfrequente Serie von Aktionspotenzialen aus, welche die Grundlage der Erregungsausbreitung auf benachbarte aber auch auf weiter entfernte Zellen darstellen [9]. Im gesunden Gehirn wird die Ausbreitung der Erregung mit effizienten Mechanismen beispielsweise über hemmende GABA-erge Interneurone eingeschränkt. Die langsame Nachschwankung, welche den Spitzenpotenzialen folgt, wird vermutlich durch einen ähnlichen Hemmmechanismus verursacht („surround inhibition“), wobei die Negativität der Nachwankung durch die inhibitorischen postsynaptischen Potenziale im Somabereich gegenüber einer relativen Negativität im oberflächennahen Dendritenbaum erklärt werden kann.

Fokale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität korreliert stark mit klinischen Anfällen in derselben Hemisphäre. Typische Beispiele sind temporale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität (TIRDA), bei der nur ein einziger Lappen involviert ist, und die „Lateralized Intermittent Ryhthmic Delta Activity“ (LIRDA), bei der grössere Regionen nur einer Hirnhälfte betroffen sind. Bilateral synchrone, symmetrische frontale oder okzipitale Delta-Aktivität (FIRDA, OIRDA) gelten hingegen nicht als obligatorische epileptiforme Muster.

Fokale Anfälle und generalisierte Krämpfe beginnen im Oberflächen-EEG oft als rhythmische Beta- oder Alpha-Aktivität, welche in der Amplitude langsam zunimmt, sich über grosse Bereiche der Kopfhaut ausbreitet, sich in der Frequenz verlangsamt und nach 10-100s abrupt endet. Das heisst, dass sich eine fokale, iktale Entladung gewöhnlich nicht als eine Serie von Spikes zeigt, etwas kontrastierend zu den häufigen isolierten interiktalen Spikes oder Spike-Waves. Trotzdem vermutet man, dass fokale Anfälle in der Regel am selben Ort im Gehirn beginnen wie die interiktalen Spikes. Das postiktale EEG zeigt langsame Aktivität, da die Zellen „erschöpft“ sind und hyperpolarisiert werden. Es kann Minuten bis Stunden dauern, bis der neurale Ruhezustand wieder hergestellt ist. Es wird spekuliert, dass die langsame Nachschwankung beim interiktalen Spike-Wave-Komplex auf ähnliche Hemmmechanismen zurückgeführt werden kann, wie die langsamen Wellen nach dem Ende eines Anfalls [10, 11].

Primäre generalisierte Anfälle wurden von Gloor auf abnormale Schwingungen von thalamokortikalen Schaltkreisen zurückgeführt [12]. Sie scheinen genetisch bedingt zu sein und zeigen zu Beginn keine PDS im Kortex. Letzteres bewirkt, dass Anfälle wie zum Beispiel Absencen relativ leicht sind und keine postiktale Phase haben.

4. Epilepsie, epileptiforme EEG-Aktivität und Schlaf

Einfluss epileptiformer Aktivität auf den Schlaf

Epileptiforme Ereignisse im Schlaf bewirken ein Arousal, ein Erwachen oder den Wechsel zu oberflächlicherem NREM-Schlaf [13-15]. Epilepsiekranke zeigen oft eine verlängerte Einschlaflatenz, gehäufte Aufwachreaktionen im Schlaf und insgesamt weniger und mehr fragmentierten Schlaf. Das führt zu einer erniedrigten Schlafeffizienz und unter Umständen zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit am nächsten Tag.

Veränderungen der Schlafarchitektur treten bei Patienten mit generalisierten Krampf-Anfällen öfters auf als bei einfachen oder komplex fokalen Anfällen. Dabei ist die Schlafarchitektur auch bei medikamentös gut eingestellten Patienten oft gestört. Die Schlafstörung ist bei Temporallappen-Epilepsien oft schwerer als in vergleichbar schweren Epilepsien extratemporalen Ursprungs [15]. Es wird eine Studie zitiert mit verlängerter Schlaflatenz zu den NREM 2 und 3, signifikant verringertem REM-Schlaf-Anteil und mehr bewegungsinduzierten Aufwachreaktionen, mehr Stadienwechseln und mehr Wachphasen mit entsprechend reduzierter Schlafeffizienz. Patienten mit Extratemporallappen-Epilepsien zeigten hingegen einen normalen REM-Schlaf-Anteil und eine normale Schlafeffizienz. Die bewegungsinduzierten Aufwachreaktionen, die Anzahl Stadienwechsel und die Wachphasen waren mit Kontrollen vergleichbar.

Gewisse Veränderungen des Schlafes, vor allem eine verlängerte REM-Schlaflatenz oder eine Verringerung des REM-Schlafanteils am Gesamtschlaf können interessanterweise auch nach einem vorausgegangenen, im Wachzustand erfolgten Anfall beobachtet werden.

Erwartungsgemäss verändert auch jeder epileptische Anfall die Makro- und Mikrostruktur des Schlafes, insbesondere, wenn er sekundär generalisiert. Vereinfacht gesagt nimmt die Häufigkeit der fokalen und komplex fokalen Anfälle vom Frontallappen bis zum Okzipitallappen ab, das Risiko der Generalisierung hingegen zu [16]. Die besondere Bedeutung der Frontallappenanfälle bei der Differenzialdiagnose wurde bereits in der ersten Ausgabe zum Schlaf (Epileptologie 3/2005) beschrieben.

Die Fragmentierung des Schlafes durch epileptiforme Aktivität hat wieder negative Folgen auf allfällige Ko-Morbiditäten wie das häufige obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom oder die Häufigkeit der PLMS („Periodic Limb Movements in Sleep“) und verstärkt jede Art der Insomnie.

Einfluss der Schlafstadien auf die Epilepsie und epileptiforme EEG-Aktivität

Seit der Beschreibung der tageszeitlichen Abhängigkeit bestimmter Epilepsiesyndrome durch Feré, Gowers und Janz ist offensichtlich, dass der Schlaf, aber auch die Schläfrigkeit je nach Epilepsie-Syndrom eine provozierende Wirkung auf die Anfallshäufigkeit hat. Janz teilte die Epilepsie-Syndrome in drei Gruppen: 1. Aufwach- oder Feierabend-Epilepsien (diurnal), bei der die Anfälle nach dem morgendlichen Erwachen oder während der Entspannungsphase am Nachmittag auftraten, 2. Nächtliche Epilepsien, die vorwiegend während des Schlafes auftreten, und 3. Diffuse Epilepsien, deren Auftreten nicht klar an den Wachzustand oder den Schlaf gebunden ist [4]. Seine Beobachtung, dass die Bindung gewisser Epilepsie-Syndrome an den Schlaf-Wach-Zyklus mit einer besseren Prognose korreliert im Vergleich zu den „diffusen Formen“ ist bemerkenswert, aber noch nicht gut verstanden. Diese Beobachtungen und auch spätere klinische Erfahrungen haben jedoch gezeigt, dass epileptische Anfälle, die ausschliesslich im Schlaf auftreten, eine relativ gute Prognose aufweisen. Aber auch die Epilepsieformen des Jugend- und Kindesalters, welche vorwiegend in den frühen Morgenstunden oder in der Entspannungszeit am späten Nachmittag auftreten, weisen eine relativ gute Prognose auf. Man vermutet, dass in diesen Phasen der Wachperiode die Vigilanz besonders stark fluktuiert.

Im REM-Schlaf treten sowohl epileptische Anfälle wie auch die mit Oberflächenelektroden registrierte epileptiforme EEG-Aktivität in der Regel vermindert und in einem enger begrenzten Areal auf. Bei zunehmender Verlangsamung der Deltawellen vom NREM Stadium 2 zum Tiefschlaf wurde zumindest bei den generalisierten Epilepsieformen eine Zunahme der interiktalen epileptiformen EEG-Aktivität und deren Ausbreitung beobachtet. Das Maximum der Anfallshäufigkeit zeigte sich aber im NREM 2.

Bei den *fokalen Anfällen* wurde das Maximum der interiktalen epileptogenen EEG-Aktivität zum Teil dem Tiefschlaf und zum Teil auch dem NREM Stadium 2 zugeschrieben. Die Gefahr einer sekundären Generalisierung sei bei fokalen Epilepsieformen unterschiedlicher Lokalisation am grössten für das Schlafstadium NREM2 [16]. Wieser hat vor Jahren darauf hingewiesen, dass die fokale Aktivität, welche mit Tiefenelektroden bei Temporallappenepilepsie von der Amygdala abgeleitet wurde, im REM-Schlaf sogar eine Zunahme der Aktivität gezeigt hat, trotz Abnahme der epileptogenen Aktivität bei den Oberflächenelektroden [17]. Es scheint, dass der REM-Schlaf zwar lokal im Anfallsursprungsgebiet eine Aktivierung bewirken kann, dass aber gleichzeitig die Ausbreitung dieser Aktivität reduziert ist. Dieser „fokalisierende Effekt“ des REM-Schlafes dürfte in Zukunft bei der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik an Bedeutung gewinnen. Es wurde auch schon darauf hingewiesen, dass neue Foci, welche sich erst im NREM-Schlaf zeigen, nicht dem Ursprung der epileptischen Anfälle entsprechen, während die Foci, welche im REM- oder im Wachzustand vorliegen, eher der Anfallsursprungszone entstammen [18].

Bei der Temporallappenepilepsie wurde gezeigt, dass die epileptiformen EEG-Signale häufiger im absteigenden Schenkel beim Übergang vom NREM 2 zum Tiefschlaf, also zusammen mit zunehmender Delta-Aktivität, auftraten im Vergleich zum aufsteigenden Schenkel beim Übergang vom Tiefschlaf zum oberflächlichen Schlaf oder zum REM-Schlaf [19].

Die Bedeutung des CAP bei der Entstehung und bei der Ausbreitung der epileptiformen EEG-Aktivität ist nicht endgültig geklärt. Nach dem Konzept der Dyshormia von Niedermeyer wurde vermutet, dass die thalamo-kortikalen Projektionen, welche im Zusammenhang mit K-Komplexen und Spindeln aktiviert sind, der CAP A-Phase entsprechend auch die Ausbreitung der epileptiformen Aktivität aus der Tiefe an die Hirnoberfläche erleichtern. Allerdings ist nicht geklärt, ob die CAP-Arousals nicht schon eine Folge der epileptogenen Aktivität darstellen. Immerhin konnte im Penicillinmodell der Ratte ein allmählicher Übergang von physiologischen Spindeln bis zu epilepsiespezifischen Spitzen demonstriert werden, was sich im klinischen Gebrauch im Begriff K-épileptique niederschlägt [20].

Intrazerebrale Ableitungen bei Epilepsie-Patienten haben erst kürzlich auf die Bedeutung der raschen Frequenzen („ripples and fast ripples“) in der Anfallsursprungszone hingewiesen, welche ebenfalls im NREM-Schlaf zunehmen. Der Unterschied zwischen den interiktalen epileptiformen Signalen, den Spikes oder Spike-Waves, und den iktalen EEG-Mustern wie Beta- oder Theta-Rhythmen deuten darauf hin, dass epileptische Anfälle pathophysiologisch gesehen nicht einfach als „intensiverer“ Ausbruch des gleichen neuralen Geschehens betrachtet werden dürfen.

Obschon es gesichert ist, dass die epileptogene EEG-Aktivität durch den NREM-Schlaf gefördert und durch REM-Schlaf gehemmt wird, sind die zugrunde liegenden Mechanismen weiterhin unklar. Im Vordergrund der Erklärungen stehen der „synchronisierende Effekt“ der Deltawellen im NREM-Schlaf, aber auch eine erhöhte Erregbarkeit des Kortex während Arousals wird postuliert.

Epilepsie und zirkadianer Rhythmus

Ob epileptische Anfälle „zirkadian“, das heisst aufgrund des endogenen 24h-Rhythmus auftreten, ist schwierig nachzuweisen. Die Bindung der Anfälle an bestimmte Tageszeiten kann auch durch den extern definierten Schlaf-Wach-Zyklus erklärt werden. Nur in einem Tiermodell konnte bisher ein echter endogener zirkadianer Rhythmus von epileptischen Anfällen nachgewiesen werden [21]: Spontane limbische Anfälle traten im 12 h-Licht - 12 h-Dunkel-Rhythmus während der Lichtphase (entspricht bei der Ratte der Schlafphase) fast doppelt so häufig auf wie während der Dunkelphase. Während der anschliessenden konstanten 24 h-Dunkelheit traten die Anfälle nach dem gleichen Muster auf, wenn sie auf die Körperkerntemperatur, das heisst auf den subjektiven Tag, bezogen wurden.

Studien zum Chronotypus bei den verschiedenen Epilepsie-Formen sind rar. Pung und Schmitz [22] beobachteten, dass Patienten mit einer Juvenilen Myoklonischen Epilepsie dem Chronotyp des extremen Abendtypen zu entsprechen scheinen, während Patienten mit einer Temporallappen-Epilepsie als „Morgen-Typen“ definiert werden konnten. Ob der Chronotyp die Epilepsie respektive die Anfallshäufigkeit beeinflusst, ist unbekannt.

Referenzen

1. *In Anlehnung an: Grigg-Damberger M, Damberger SJ. Historical aspects of sleep and epilepsy. In: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR (eds): Sleep and Epilepsy: the Clinical Spectrum. Amsterdam: Elsevier, 2002: 3-16*
2. *Rechtschaffen A, Kales AA. A Manual of Standardized Technology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, DC: US Government Printing Office, 1968*
3. *Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007*
4. *Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia 1962; 3: 69-109*
5. *Steriade M. Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. Cereb Cortex 1997; 7: 583-604*
6. *Destexhe A, Contreras D, Sejnowski TJ, Steriade M. A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus. J Neurophysiol 1994; 72: 803-818*
7. *Terzano MG, Mancia D, Salati MR et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985; 8: 137-145*
8. *Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. Sleep 2007; 30: 755-766*
9. *Zschocke S. Klinische Elektroenzephalographie, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Verlag Berlin, 2002*
10. *Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? Epilepsia 2008; 49: 1651-1664*
11. *de Curtis M, Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. Prog Neurobiol 2001; 63: 541-567*
12. *Gloor P. Generalized epilepsy with spike wave discharge: A reinterpretation of its electroencephalographic and clinical manifestations. Epilepsia 1979; 20: 571-588*
13. *Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med Rev 2006; 10: 267-285*
14. *Erikson SH. Epilepsy and sleep. Curr Opin Neurol 2011; 24: 171-176*
15. *Sammaritano MR, Therrien M. Epilepsy and the “sleep-wake cycle”. In: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR (eds): Sleep and Epilepsy: the Clinical Spectrum. Amsterdam: Elsevier, 2002: 145-156*
16. *Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. Neurology 2001; 56: 1453-1459*
17. *Wieser G. Temporal lobe epilepsy, sleep and arousal: Stereo-EEG findings, chapter 12. In: Degen R, Niedermeyer E (eds): Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Amsterdam: Elsevier, 1984*
18. *Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. J Clin Neurophysiol 2011; 28: 103-110*
19. *Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1998; 39: 1309-1316*
20. *Niedermeyer E. Generalized seizure discharges and possible precipitating mechanisms. Epilepsia 1966; 7: 23-29*
22. *Quig M, Clayburn H, Straume M et al. Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizure in a rat model of limbic epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 502-509*
22. *Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 111-114*

Korrespondenzadresse:
Prof. Johannes Mathis
Zentrum für Schlafmedizin
Inselspital
CH 3010 Bern
Tel. 0041 31 632 30 54
Fax 0041 31 632 05 40
Johannes. mathis@insel.ch

Epilepsie und Schlafqualität

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

Zusammenfassung

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

Epileptologie 2012; 29: 11 – 16

Schlüsselwörter: Epilepsie, Schlafstörungen, Hypersomnie, Insomnie

Epilepsy and Quality of Sleep

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

Key words: Epilepsy, sleep complaints, hypersomnia, insomnia

Epilepsie et qualité de sommeil

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

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

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

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

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

Wodurch kann die Qualität des Schlafs gestört werden?

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

1. Konkomitante Schlafstörungen

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

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

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

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

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

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

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

2. Epileptische Anfälle während des Schlafs

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

3. Schlafstörende Wirkung anfallsunterdrückender Medikation

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

4. Fallberichte

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

Fallbericht 1:

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

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

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

Fallbericht 2

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

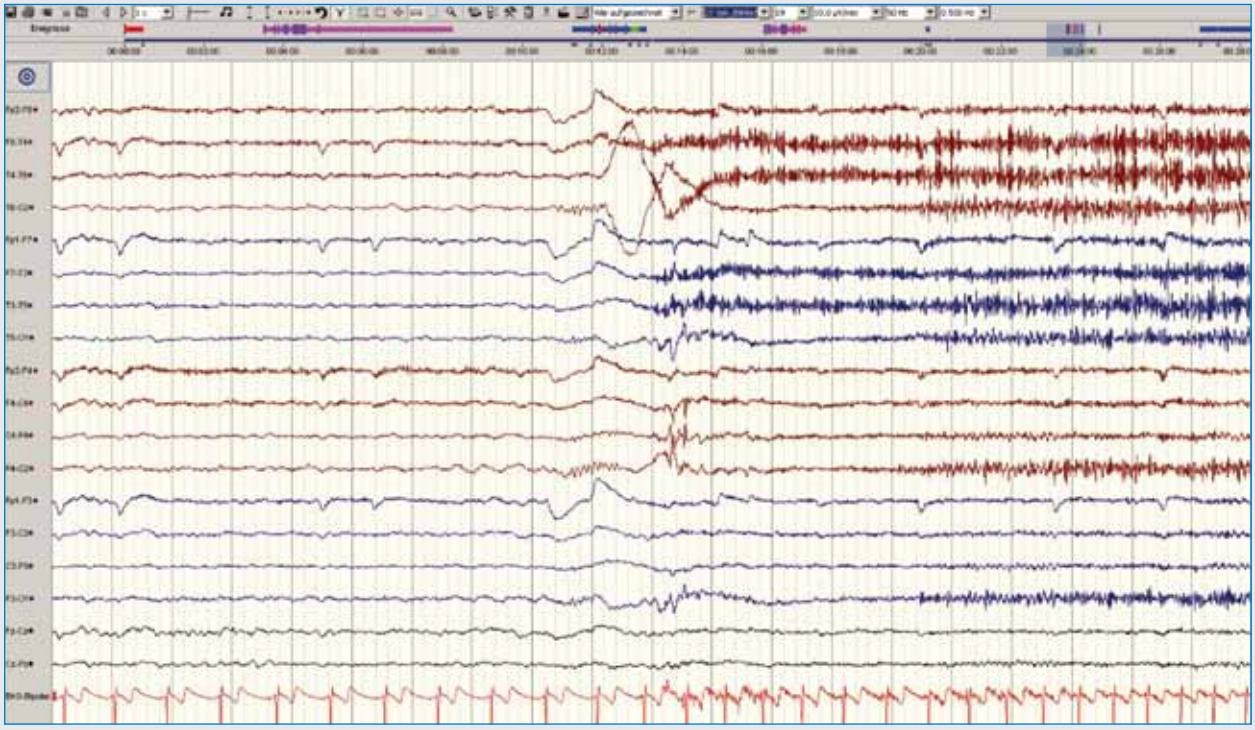

Abbildung 1: EEG und EKG zu Anfallsbeginn: Bifrontale Amplitudensuppression sowie Überlagerung mit Muskelartefakten in den frontozentralen EEG-Ableitungen. Zunahme der Herzfrequenz.

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

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

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

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

Referenzen

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

56: 1453-1459

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

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

Epilepsy and Sleep Disordered Breathing

José Haba-Rubio[1] and Andrea O. Rossetti[1,2]
[1] Centre d'Investigation et de recherche sur le Sommeil, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne
[2] Département des Neurosciences Cliniques, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne

Summary

Sleep-Disordered Breathing SDB (in particular obstructive sleep apnea/hypopnea -OSAH- syndrome), and epilepsy are two relatively common conditions in the general population. However, their co-occurrence seems higher than expected. In this article we summarize current evidences connecting SDB and epilepsy. In one sense, epilepsy can aggravate OSAH through relative increase of light sleep or indirectly via medication-related side effects (as increasing weight), and epileptic seizures can induce central apneas. On the other sense, SDB can impair the control of epilepsy through sleep disruption or repetitive hypoxemia. At present, there is some evidence suggesting that SDB treatment may contribute to a better seizure control. In addition, considering the general consequences of SDB (excessive daytime sleepiness, negative impact in psychosocial functioning, mood and cognition, increased cardiovascular risk) active screening of SDB in patients with epilepsy appears warranted, and moderate to severe cases should be treated. Further studies are required to better assess this relationship and the impact of treatment.

Epileptologie 2012; 29: 17 – 21

Keywords: treatment, seizures, obstructive sleep apnea, hypopnea.

Epilepsie et troubles respiratoires lors du sommeil

Les troubles respiratoires au cours du sommeil (en particulier le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil) et l'épilepsie sont deux affections relativement fréquentes dans la population générale. Cependant, leur co-morbidité semble plus élevée que prévue. Dans cet article, nous résumons les indices actuels reliant ces deux maladies. D'une part, l'épilepsie peut aggraver les apnées/hypopnées obstructives par une augmentation du sommeil léger ou, indirectement, via les effets secondaires de certains traitements antiépileptiques (comme la prise de poids), et certaines crises d'épilepsie peuvent provoquer des apnées centrales. D'autre part, les anomalies respiratoires au cours du sommeil peuvent favoriser les crises d'épilepsie par la fragmentation du sommeil qu'elles induisent, ou par des épisodes répétitifs d'hypoxémie. A l'heure actuelle, quelques données suggèrent que le traitement des troubles respiratoires au cours du sommeil peut contribuer à un meilleur contrôle des crises. De plus, en considérant les conséquences des troubles respiratoires au cours du sommeil (somnolence diurne excessive, effets négatifs sur le fonctionnement psychosocial, sur humeur et la cognition, augmentation du risque cardiovasculaire) un dépistage actif chez les patients souffrant d'épilepsie semble justifié, et en cas de diagnostic positif un traitement adapté doit être proposé. D'ultérieures études sont néanmoins nécessaires pour mieux cerner cette co-morbidité et l'impact du traitement.

Mots clés : Thérapie, crises épileptiques, apnée obstructive, hypopnée

Epilepsie und Schlafapnoe

Schlafapnoe und Epilepsie sind zwei relativ häufige Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, deren Ko-Morbidität aber häufiger als erwartet erscheint. In diesem Artikel werden aktuelle Daten über die Wechselwirkung zwischen Schlafapnoe und Epilepsie erwähnt. Zum einen kann sich Epilepsie durch eine relative Erhöhung von leichtem Schlaf, oder indirekt via Gewichtszunahme (Antikonvulsiva-NW) verschlechtern, und epileptische Anfälle können zu einer zentralen Schlafapnoe führen. Zum anderen kann Schlafapnoe durch Schlaf-Fragmentierung und wiederholte Hypoxämie eine optimale Epilepsie-Kontrolle erschweren. Es bestehen einige Hinweise, dass eine erfolgreiche Schlafapnoe-Behandlung zur Verbesserung der Epilepsie-Kontrolle beitragen kann. In Anbetracht der Rückwirkungen von Schlafapnoe (Schläfrigkeit tagsüber, psychosoziale Schwierigkeiten, Gemütsverschlechterung, und Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) erscheint ein aktives Screening von Schlafapnoe bei Patienten mit Epilepsie als indiziert; moderate bis schwere Fälle sollten einer spezifischen Behandlung unterzogen werden. Weitere

Studien sind jedoch nötig, um die exakte Wechselwirkung zwischen diesen zwei Entitäten und den Stellenwert deren Behandlung besser zu erfassen.

Schlüsselwörter: Therapie, epileptische Anfälle, obstruktive Schlafapnoe, Hypopnoe

Sleep apnea

Sleep-Disordered Breathing (SDB) describes a group of disorders characterized by abnormalities of respiratory pattern during sleep. Obstructive sleep apnea/hypopnea (OSAH) is by large the most common of such disorders, which is characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction during sleep, due to loss of pharyngeal dilatators muscle tone, resulting in cessation (apneas) or reduction (hypopneas) of airflow. The unsuccessful efforts to breath during obstructed events result in increased negative intrathoracic pressure, reduction of blood oxygen saturation, and, at the end, arousals from sleep that restore pharyngeal dilator muscle tone, and ventilation. However, pharyngeal obstruction recurs once sleep resumes, and recurrent arousals, although protective, disrupt sleep. Sleep gets lighter and less restorative. Thus, excessive daytime sleepiness is a common consequence, and a key factor, for example, in the increased occurrence of traffic accidents in OSAH patients [1]. But OSAH also significantly impacts various aspects of psychosocial functioning, mood and cognition. Deficits have been observed especially in the area of attention and memory. Furthermore, executive control impairments have been suggested, typically assumed to be related to prefrontal lobe dysfunction caused by sleep disruption and intermittent nocturnal hypoxemia [2]. It has been shown that OSAH has a major negative impact in the quality of life of affected patients [3]. In addition, hemodynamic changes induced by apneas/hypopneas and repetitive episodes of hypoxia and hypercapnia have been implicated in the occurrence of adverse cardiovascular events [4]: OSAH accelerates aterosclerosis [5] and is a recognized secondary cause of hypertension [6]. Several cohort studies have recently shown that severe OSAH is independently associated with an increased risk of myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular disease [7-9]. Finally, there is evolving evidence that SDB may contribute to insulin resistance and other components of the metabolic syndrome [10].

The presence of SDB is most reliably shown by attended overnight polysomnography in a sleep laboratory, in which continuous EEG, airflow, SaO2, ECG and respiratory movements of the rib cage and abdomen, are recorded. We still have a very incomplete understanding of the neurobiologic mechanisms responsible for the sleep-induced changes in upper airway motor control leading to pharyngeal collapse, but some factors have been identified to increase the risk of developing OSAH, in particular male gender, obesity, and age [11]: OSAH is two to three-times more common in men than in women, and its prevalence increases with age [12]; furthermore, a 10% weight gain increases the risk of developing OSAH by six-times. Nonetheless, OSA occurs in children and in individuals of normal weight, in whom other factors can contribute to pharyngeal collapsibility (e.g. large tonsils or macroglossia). Additional risk factors include nasal obstruction, the use of alcohol and sedatives and menopause in women.

Undoubtedly, the most important modifiable risk factor for OSAH is obesity, and weight loss has been shown to significantly decrease the severity of the condition [13]. In certain cases, avoiding the supine position during sleep (that can prevent the tongue and palate from falling backwards) can be an effective treatment. In mild or moderate cases, mandibular advancement splints that shift forward the lower jaw can be used to maintain open the airway during sleep. But the most widely accepted treatment for OSAH is continuous positive airway pressure (CPAP), which acts as a pneumatic “splint” by producing a positive pressure inside the airway, and thereby preventing upper airway collapse during sleep [14].

Central sleep apnea (CSA) describes a group of conditions in which cessations in air flow occur without respiratory effort [15]. This cessation of breathing results from a decrease in ventilatory drive. CSA can be idiopathic (e.g., primary central sleep apnea) or secondary. Examples of secondary CSA include Cheyne-Stokes respiration (related to heart failure), apneas due to high altitude periodic breathing, due to a medical condition (as brain stem lesions), or due to a drug or substance (as opioids) [16]. CSA is a less common form of SDB, and affects only 5-10% of this population. Initial treatment should be directed at any condition that may be causing or exacerbating the CSA. CPAP, bilevel positive airway pressure, adaptative servo-ventilation, supplemental oxygen or supplemental carbon dioxide are also possible treatments [17].

SDB is a common disorder, but estimates of its prevalence vary widely, between 2% and 20%, depending on the methodology [18, 19]. Conservatively, based on laboratory or portable home polysomnographies the prevalence of OSAH, defined as >5 apneas/hypopneas per hour of sleep, in middle-aged men and women in the Wisconsin cohort was 24% and 9%, respectively. If sleepiness was included in the definition, the prevalence of OSA was 4% in men and 2% in women [20].

Epilepsy

Epilepsy, occurring in 0.5%-1% of the worldwide population is also a common condition in the general population, with its prevalence showing a direct relationship with age [21, 22]. However, several observations suggest that their comorbidity is higher than ex-

pected: among patients with SDB, 5% were diagnosed with epilepsy [23]; conversely, SDB was found in one third of 39 patients with pharmacoresistant epilepsy undergoing presurgical evaluation [24], 10% of 283 unselected patients with epilepsy [25], and 20% of 40 children with epilepsy [26]; discrepancies may reflect different assessment methods and population selections. Excessive sleepiness is a common complaint in patients with both conditions, but interestingly, in subjects with epilepsy this symptom correlates independently with SDB and restless legs, but not seizure frequency, or medication [27]. In fact, SDB seems to be correlated with seizures: 7 out of 11 older subjects with incomplete seizure control had mild to severe (obstructive) SDB, versus 0/10 who were seizure free or had infrequent seizures [28].

Comorbidity and treatment

Multiple mechanisms may account for the higher than expected co-occurrence of epilepsy and SDB. While the latter may hinder the control of epilepsy through sleep disruption or repetitive hypoxemia [29], generalized or focal seizures can induce central apneas during the ictus [30], as well as obstructive events through increase of the proportion of light sleep [31], or medication side effects (e.g.: weight gain), thus generating a sort of vicious circle between the two conditions. A common hypothesis underlying seizures reduced central respiratory drive (particularly, the arousal response to hypercapnia), and even depression, may be represented by a dysfunction of serotonin pathways in the central nervous system. This could also have important implications for the sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) [32]. However, to date there is no clinical evidence that medication enhancing serotonin availability, such as SSRI, may be beneficial for the treatment of SDB or epilepsy, and this drug class is not recommended for their management [33].

Anecdotally, complete remission of SDB and seizures has been reported in a single patient after frontal lobe resection [34]: while this observation corroborates the relationship between these two entities, it does not prove any causality. On the other side, case reports [35] and observational studies have suggested improvement of seizure control following SDB treatment. Of 7 patients with moderate-severe SDB and epilepsy, 5 were treated with cPAP, and 2 were compliant; both experienced an improvement of seizure control [29]. In another study, cPAP was prescribed in 8/10 patients with epilepsy and SDB; 7 were compliant but only one improved in terms of seizures [36]. Among 444 adult and pediatric patients with epilepsy, 62 were suspected of suffering from SDB based on a questionnaire; of those, 9 had SDB confirmed by polysomnography, and 6 (with at least 4 seizures/month) underwent cPAP treatment or were prescribed a oral device; without change of AED, 4 patients showed a >45% seizures improvement [37]. An elegant Bernese study retrospectively identified 29 adults with SDB and epilepsy; 23 of whom were offered cPAP treatment [23]; good compliance was confirmed in 12 of them, and 4 experienced a >50% seizure reduction without medication changes over at least 6 months. In the study on older patients with epilepsy, of the 7 patients with SDB, 2 declined cPAP and 1 did not tolerate it; under cPAP for several months, 2 subjects did not report any change in seizures frequency, while 2 improved (one however after a medication change) [28]. These observations are summarized on **Table 1**. More recently, a careful pilot study has been described, in which patients with SDB and refractory epilepsy were randomized to receive effective vs. sham cPAP treatment [38]. Of 865 screened subjects, 68 were considered eligible, and 45 underwent PSG: 36 had obstructive SDB (excluding those with severe SDB for "safety reasons"), 22 were allocated to cPAP (19 completed the 8 weeks treatment period), and 13 to sham treatment (all completers). A >50% seizure reduction was observed in 5/19 (28%) of the cPAP vs. 2/13 (15%) of the control group (non-significant difference); of note, 4 patients on CPAP and one on sham treatment became seizure free, but 2/5 patients with a meaningful seizure reduction had an apnea-hypopnea index of just 5/h. This study, although interesting, does not appear generalizable in view of the strict selection criteria, and, intriguingly, has not been replicated/expanded to date (www.clincialtrial.gov, accessed October 21 2011).

Conclusion

There is some convergent but relatively low-level evidence suggesting that SDB may worsen seizures frequency, and that SDB treatment could therefore contribute to a better seizure control. While SDB seems to co-occur more frequently in patients with epilepsy as compared to the general population, only a minority of subjects with SDB experience improvement of seizure control under cPAP treatment, with a small subgroup becoming seizure free; however, patients remain on antiepileptic drugs. A further limitation is represented by the low baseline AHI indexes reported in several patients described to benefit from cPAP: these cases possibly represent "regressions to the mean" rather than reflecting a therapeutic impact of SDB treatment. At present, it seems reasonable to assume that SDB represents a modulating factor on epilepsy prognosis rather than an independent trigger. Since the proportion of "responders" (10%-20%) seems to be in the same broad range of a new antiepileptic drug trial, active screening for SDB of patients with epilepsy appears warranted; also in view of the general health implications of SDB (cardiovascular risk), patients with moderate to severe SDB should be offered a treatment attempt even in

Table 1: Studies investigating the impact of continuous positive airway pressure (cPAP) treatment in patients with epilepsy.

Study	Patients	cPAP prescribed	Compliant	>50% seizure reduction	% of total
Devinsky Neurology 1994	7	5	2	2	29%
Vaughn Seizure 1996	10	8	7	1	10%
Malow Sleep Med 2003	9	8	4	4	44%
Hollinger Eur Neurol 2006	29	23	12	4	14%
Chihorek Neurology 2007	7	5	4	2	29%

the absence of daytime sleepiness. Further studies are clearly needed to better assess the impact of specific SDB treatment in patients with epilepsy.

References

1. *Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. N Engl J Med 1999; 340: 847-851. Epub 1999/03/18*
2. *Verstraeten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. Sleep Med Rev 2004; 8: 257-267. Epub 2004/07/06*
3. *Sforza E, Janssens JP, Rochat T, Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. Eur Respir J 2003; 21: 682-687. Epub 2003/05/24*
4. *Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet 2009; 373: 82-93. Epub 2008/12/23*
5. *Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. Chest 2011; 140: 534-542. Epub 2011/08/05*
6. *Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Martinez-Null C, Barbe-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. Sleep Med Rev 2009; 13: 323-331. Epub 2009/06/12*
7. *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-1053. Epub 2005/03/23*
8. *Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep 2008; 31: 1071-1078. Epub 2008/08/22*
9. *Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 182: 269-277. Epub 2010/03/27*
10. *Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. Eur Respir J 2009; 34: 243-260. Epub 2009/07/02*
11. *Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. JAMA 2003; 289: 2230-2237. Epub 2003/05/08*
12. *Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291: 2013-2016. Epub 2004/04/29*
13. *Smith PL, Gold AR, Meyers DA et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 1985; 103: 850-855. Epub 1985/12/01*
14. *Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862-865. Epub 1981/04/18*
15. *Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? Respiratory care. 2010; 55: 1168-1178. Epub 2010/08/31*
16. *AASM (ed): The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005*
17. *Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 226-236. Epub 2008/02/06*
18. *Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 144-148. Epub 1998/01/28*
19. *Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-143. Epub 2008/02/06*
20. *Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235. Epub 1993/04/29*
21. *Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 1991; 32: 429-445. Epub 1991/07/01*
22. *Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. Lancet 1998; 352: 1970-1973. Epub 1999/01/01*
23. *Hollinger P, Khatami R, Gugger M et al. Epilepsy and obstructive sleep apnea. Eur Neurol 2006; 55: 74-79. Epub 2006/03/29*
24. *Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is com-*

mon in medically refractory epilepsy patients. Neurology 2000; 55: 1002-1007. Epub 2000/11/04

25. *Manni R, Terzaghi M, Arbasino C et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia 2003; 44: 836-840. Epub 2003/06/07*
26. *Kaleyias J, Cruz M, Goraya JS et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. Pediatr Neurol 2008; 39: 170-176. Epub 2008/08/30*
27. *Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. Sleep 1997; 20: 1105-1110. Epub 1998/03/11*
28. *Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology 2007; 69: 1823-1827. Epub 2007/11/07*
29. *Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. Neurology 1994; 44: 2060-2064. Epub 1994/11/01*
30. *Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. Brain 2008; 131: 3239-3245. Epub 2008/10/28*
31. *Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 2000; 57: 363-368. Epub 2000/03/14*
32. *Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. Epilepsia 2011; 52(Suppl 1): 28-38. Epub 2011/01/19*
33. *Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep 2006; 29: 1036-1044. Epub 2006/09/02*
34. *Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 1457-1459. Epub 2008/05/28*
35. *Zagury S. OSAS, sleep fragmentation and epilepsy. Médecine du Sommeil 2011; 8: 47-49*
36. *Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, Messenheimer JA. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. Seizure 1996; 5: 73-78. Epub 1996/03/01*
37. *Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. Sleep Med 2003; 4: 509-515. Epub 2003/11/11*
38. *Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. Neurology 2008; 71: 572-577. Epub 2008/08/20*

Address for correspondence:
Dr Andrea O. Rossetti
Service de Neurologie
CHUV-BH07
CH 1011 Lausanne
Phone 0041 21 314 1220
Fax 0041 21 314 1290
andrea.rossetti@chuv.ch

Schlafentzug in der elektroenzephalographischen Epilepsiediagnostik

Dominique Flügel,
Neurologische Klinik, Kantonsspital, St. Gallen

Zusammenfassung

Zur Rolle des Schlafentzuges gibt es kontroverse Einstellungen, mit bedingt durch viele unkontrollierte methodologische Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Durch den vermehrten Schlafanteil als Folge des Schlafentzuges wird die Ausbeute an epilepsietypischen Potenzialen eindeutig erhöht, zum Teil finden sich ausschliesslich im Schlaf epilepsietypische Potenziale. Darüber hinaus wird von vielen Autoren dem Schlafentzug eine eigene aktivierende Rolle zugesprochen. Der Aufwand ist aber gerade im ambulanten Setting nicht zu vernachlässigen. Für Zentren, die keine oder nur eine eingeschränkte Möglichkeit einer Langzeit-EEG-Ableitung haben, ist der Schlafentzug eine Alternative. Eine potenzielle Anfallsauslösung sollte bedacht werden.

Epileptologie 2012; 29: 22 – 26

Schlüsselwörter: Schlafentzug, EEG

Sleep Deprivation in the Diagnosis of Epilepsy

The role of the sleep deprived EEG is considered controversially partly due to many uncontrolled randomized trials with different results. The increase in sleep as a result of sleep deprivation activates epileptic discharges, sometimes the activating effect can be seen during sleep only. Many authors support an independent activating effect of sleep deprivation. However, sleep deprivation is often strenuous for patients and family members, especially in the outpatient setting. For centres without a mobile or video-longterm-EEG the method might be a good alternative. It should be considered that the procedure might elicit a seizure.

Key words: Sleep deprivation, EEG

La privation de sommeil dans le diagnostic de l'épilepsie

Concernant le rôle de la privation de sommeil, les avis sont contradictoires, conditionnés par de nombreuses études méthodologiquement non contrôlées et aux résultats divergents.

Par la proportion accrue de sommeil conséquente de la privation de sommeil, la survenue de potentiels épileptiques est clairement augmentée et ceux-ci se trouvent en partie uniquement pendant le sommeil. Par ailleurs, un rôle facilitateur est attribué à la privation de sommeil par de nombreux auteurs. Cependant la complexité de son organisation dans un cadre ambulatoire n'est pas négligeable. Pour des centres ne disposant d'aucune ou seulement d'une possibilité restreinte pour la mise en œuvre d'un enregistrement EEG de longue durée, la privation de sommeil représente une alternative. Le risque de déclenchement d'une crise épileptique est à considérer.

Mots clés : Privation de sommeil, EEG

Einleitung

Die Diagnose Epilepsie wird vorrangig mit der Anamnese und dem EEG gestellt, dabei sind mit einem ersten interiktalen EEG in 20-50 Prozent epilepsierelevante Veränderungen zu erwarten [1, 2].

Schlaf und Schlafentzug sind mögliche aktivierende Faktoren epilepsietypischer Potenziale [3].

Zahlreiche Schlafentzugsstudien wurden vor allem in den 1970er und 1980er Jahren durchgeführt. Dabei variieren Patientenauswahl, EEG-Ableitungsdauer und Schlafentzugs-Dauer mit teils zusätzlich noch medikamentös induziertem Schlaf beträchtlich. Eine umfassende Übersicht der Studien bis 1984 mit kritischer Wertung stellten Ellingson et al. [4] zusammen. Ein routinemässiger Einsatz wird von den Autoren abgelehnt und der Einsatz nur bei Patienten mit Verdacht auf Epilepsie empfohlen, die kein eindeutiges EEG zeigen.

Einen einheitlichen Konsensus über Einsatz und Nutzen von Schlafentzug in der Epilepsiediagnostik gibt es nicht [4, 2, 5], der Einsatz von selten bis häufig

ist oft vom Usus jeweiliger Zentren abhängig [2]. Der vorliegende Artikel soll versuchen, die Rolle des Schlafentzuges zu erfassen.

Ist der Schlafentzug selbst oder der durch den Schlafentzug induzierte Schlaf entscheidend oder allein die Wiederholung des EEGs?

Schlaf aktiviert epilepsietypische Potenziale und erweitert damit die Befunde gegenüber dem Ruhe-Wach-EEG nach verschiedenen Autoren in 26-63 % [6].

Ob der eigentliche Schlafentzug oder der durch den Schlafentzug erhöhte Schlafanteil für die Aktivierung von epilepsietypischen Potenzialen verantwortlich ist, ist verschieden diskutiert worden.

Pratt et al. [7] untersuchten 114 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Epilepsie und normalem oder unspezifisch verändertem Routine-EEG nach einem 24-26h-Schlafentzug. 41% zeigten epilepsietypische Potenziale nach Schlafentzug, vorwiegend im Wachzustand. 33 Patienten erhielten ein weiteres EEG nach normalem Schlaf, das bei 6 (18 %) epilepsietypische Aktivität (Spike Wave-Komplexe und fokale Spikes und Sharp Waves) zeigte. Bei 28 % traten die epilepsietypischen Potenziale hauptsächlich oder ausschliesslich während des Schlafes oder Schläfrigkeit auf. Die Autoren folgerten, dass der Effekt der Wiederholung des EEGs und der des Schlafes nicht allein für die Aktivierung verantwortlich ist, sondern dem Schlafentzug eine eigene aktivierende Rolle zukommt.

Eine eigenständige Rolle des Schlafentzuges vertreten auch Fountain et al. [8]. Die Autoren führten eine retrospektive Studie mit 29 Patienten durch, sie schlossen zu Beginn Patienten aus, die epilepsietypische Potenziale im Routine-EEG im Schlaf zeigten. Die Autoren suchten unter 721 Schlafentzugs-EEGs diejenigen heraus, die einen Wachzustand und mindestens Schlafstadium 2 beinhalteten, beides ohne epilepsietypische Potenziale. 28 Patienten (20 mit fokalen Anfällen) erfüllten die Kriterien. Nach Schlafentzug fanden die Autoren bei 52 % epilepsietypische Potenziale (vorwiegend Spikes und überwiegend temporal), ähnlich häufig wie auch von anderen in 34-84 % beobachtet [9-11]. Die epilepsietypischen Potenziale traten in 31 % im Wachen und 48 % im Schlaf auf.

Kingler [12] zählte bei 173 Patienten „Spike Wave-Paroxysmen“ aus: 1035 Spike Wave-Paroxysmen vor Schlafentzug und 2300 im Wachen nach Schlafentzug. Beide EEGs entsprachen hinsichtlich Länge und Hyperventilation und Photostimulation einander. Im anschliessenden Kurzschlaf-EEG sank die Zahl der Paroxysmen wieder ab. Dies wurde als Indiz für die Eigenständigkeit des Schlafentzuges als Provokationsmethode gesehen. Eine scharfe Abgrenzung der Rolle des Schlafentzuges von der des Schlafes gibt es aber nicht, da auch im Wach-EEG häufig Vigilanzschwankungen vorkommen, die für die Auslösung epilepsietypischer Potenziale wichtig sind.

In einer jüngeren Studie (2006) randomisierten Leach et al. [13] Patienten mit einer beginnenden Epilepsie („possible new epilepsy“) mit mindestens 2 generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu 3 EEG-Ableitungen, einem Schlafentzugs-EEG, Routine-EEG und Medikamenten-induziertem Schlaf-EEG (orales Tremazepam). Das Schlafentzugs-EEG zeigte eine Sensitivität von 92 % im Vergleich zu 58 % beim Medikamenten-induzierten EEG und 44 % beim Routine-EEG. Die Autoren heben hervor, dass die Anzahl erforderter EEGs für die Diagnose um 45 % gesenkt werden kann.

Für eine Bedeutung des Schlafentzuges sprechen auch Studien mit transkranieller Magnetstimulation, die bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie nach Schlafentzug eine vermehrte kortikale Erregbarkeit fanden [14-16].

Keinen Vorteil des Schlafentzugs-EEGs sehen etliche Autoren, wenngleich der Anteil der negativen Meinungen etwas geringer erscheint.

Gilbert et al. [17] fanden in einer Untersuchung von Routine-EEG und Standard-, bzw. partiellem Schlafentzugs-EEG bei Kindern, dass weder der Schlafentzug noch das Auftreten des Schlafentzugs-Schlafstadium 2 die Wahrscheinlichkeit eines „positiven“ EEGs erhöhen. Der einzig signifikante Effekt von Schlafentzug war die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von eintretendem Schlaf. Die Autoren folgern, dass ein routinemässiger Einsatz von Schlafentzug nicht erfolgen sollte.

Schlafentzug und/oder Medikamenten-induzierter Schlaf

Viele frühere Studien benützten Medikamente zur Schlafeinleitung, wie Promazin, vor allem bei Kleinkindern [18], Alimemazin [19] oder Barbiturate [20, 13] .

Keinen Unterschied in der Aktivierungsrate nach einem Schlafentzugs-EEG und einem Medikamenten-induziertem Schlaf fanden Degen und Degen [21]. Mit Promethazinhydrochlorid (1,5 mg/kg KG als Sirup) erzieltem Schlaf wurde eine Aktivierungsrate von 45 % erzielt und nach Schlafentzug 52 % [22]. Ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit fokaler Epilepsie teils behandelt, teils unbehandelt, fanden Aguglia et al. [23]: Sowohl Schlafentzug als auch Chlorpromazin (0,5-0,8 mg/kg i.m.) führte zur Aktivierung epilepsietpypischer Potenziale, wobei der medikamentös induzierte Schlaf bei den unbehandelten Patienten häufiger epilepsietypische Potenziale induzierte (95 % versus 60 %). Klingler [12] schreibt der Art, wie der Schlaf induziert wurde, das heisst ob spontan, medikamentös oder durch Schlafentzug hervorgerufen, eine untergeordnete Rolle zu. Vergleiche sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Patienten und verschiedener Methoden nicht möglich [12].

Der Einsatz von Medikamenten zur Schlafinduktion erfolgt zunehmend restriktiver [5].

Schlafentzugs-EEG versus mobiles Langzeit-EEG

Liporace et al. [24] verglichen ein partielles (die Patienten hatten nur 3-4 Stunden Schlaf) Schlafentzugs-EEG mit einem mobilen 16 Kanal-24 h-EEG bei 46 Patienten mit angenommener Diagnose einer Epilepsie und unauffälligem oder unspezifischem EEG. Schlafentzugs-EEG und 24 h-ambulantes EEG führten zu einer ähnlichen Aktivierung epilepsietypischer Potenziale (24 % versus 33 %), das ambulante EEG konnte darüber hinaus aber bei 7 Patienten (15 %) Anfälle entdecken, sodass die Autoren den Einsatz des mobilen Langzeit-EEGs bevorzugen.

Spielt die Dauer des Schlafentzuges eine Rolle?

Es gibt keinen Konsens, ob ein 24 Stunden-Schlafentzug (oder länger) einem partiellen überlegen ist [4, 2].

Einige Autoren [25, 7, 9] befürworten vor allem bei Erwachsenen und Jugendlichen einen Schlafentzug von 24-28 Stunden.

Für Kinder wird eine Verkürzung empfohlen, da nach länger dauerndem Schlafentzug ein zu rascher und tiefer Schlaf auftreten kann, der weniger informativ ist [4, 17, 26, 27].

Von einigen Autoren wird eine Verkürzung des Nachtschlafes mit Verlegen des Kurzschlafes nach dem Mittagessen empfohlen [18, 19].

Ist das Ansprechen auf Schlafentzug abhängig vom Anfallstyp oder der Epilepsie?

Degen et al. [28, 29] fanden signifikant mehr epileptische Aktivität bei Patienten mit Aufwach-Grand mal-Anfällen und Absencen, einem ersten Anfall vor dem Alter von 20 Jahren und bei Frauen.

Andere Autoren fanden auch in 75-100 % von Patienten mit Absencen epilepsietypische Potenziale [9, 30].

Häufiger wurden epilepsietypische Potenziale bei Patienten mit neurologischem Defizit, erstem Anfall innerhalb der ersten 5 Lebensjahre, und bei Patienten, die zum Ableitezeitpunkt jung waren, beobachtet, wenn gleich die Unterschiede nicht signifikant waren [21].

Patienten mit komplex partiellen Anfällen zeigten nach Schlafentzug bei Degen [21] in 63 % epilepsietypische Potenziale, dabei wurde mehr epileptische Aktivität gesehen, wenn ausschliesslich komplex-partielle Anfälle auftraten.

Patienten mit Aufwach-Grand mal-Anfällen zeigten signifikant häufiger epilepsietypische Potenziale (70 %) als Grand mal-Anfälle im Schlaf (50 %) oder diffuse Grand mal (50 %). Signifikante Unterschiede wurden auch zwischen Grand mal-Anfällen allein (46,5 %) oder kombiniert mit Absencen (75 %) oder komplex partiellen Anfällen (40,4 %) gefunden [21]. Klingler und Trägner [12] fanden auch bei Patienten mit ausschliesslich generalisierten Anfällen (56,1 %) gegenüber Patienten mit generalisierten und partiellen Anfällen (28,6 %) mehr Aktivität, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Autoren fanden auch hinsichtlich Anfallsfrequenz und Aktivierung keinen signifikanten Unterschied [12].

Eine verstärkte Antwort auf Fotostimulation und Anfallsauslösung nach Schlafentzug bei der Fotostimulation wurden beobachtet [18, 31, 32, 25].

Welches Schlafstadium provoziert die häufigsten epilepsietypischen Potenziale?

Von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren wird das Schlafstadium 2 angegeben [33, 18, 34], während Veldhuizen et al. [20] und Klingler und Trägner [12] im Schlafstadium 1 mehr epilepsietypische Potenziale fanden.

Einige Autoren beobachteten sowohl im Wachen, als auch im Stadium 1 und 2 gleichermassen epilepsietypische Potenziale [8, 35, 36].

Im Schlafstadium 2 konnten bei Patienten mit Temporallappenepilepsie am häufigsten epilepsietypische Potenziale gesehen werden, und das Schlafstadium 2 zeigte sich signifikant sensitiver als eine 5-minütige Hyperventilation [37].

Beeinflusst die antikonvulsive Medikation das Schlafentzug-EEG?

Etwas weniger häufig wurden epilepsietypische Potenziale bei behandelten Patienten gesehen als bei unbehandelten (36 versus 49 %) [7]. Gastaut et al. [38] beobachtete mit Medikamentenentzug bei 50 % epilepsietypische Potenziale versus 12 %, die unter kontinuierlicher Medikamenteneinnahme standen.

Die meisten Autoren sehen keinen statistisch signifikanten Einfluss [12, 7], sodass ein Absetzen nicht empfohlen wird [4, 27].

Schlafentzug und Aktivierung von epileptischen Anfällen

Mit der Aktivierung von Anfällen muss gerechnet werden, auch wenn die Häufigkeit nicht sehr hoch liegt. Bechinger et al. [33] beobachteten bei 85 Patienten 6-mal einen Grand mal-Anfall, Degen [39] einen bei 104 Patienten, Rumpl [40], und Klingler [12] bei 549 Patienten 6-mal einen Grand Mal-Anfall. Leach et al. [13] berichteten bei zwei von 85 Patienten einen Grand mal-Anfall.

Malow et al. [41] setzten Schlafentzug bei 84 Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie im

Lamotrin-Mepha®

Lamotrigin

Für Mono- und Kombinationstherapie der Epilepsie

kassenzulässig

bis zu 42% günstiger als das Original[1]

Tabletten zu 5, 25 und 50 mg

Tabletten zu 100 und 200 mg

Geschmack «Schwarze Johannisbeere»

Lamotrin-Mepha®, Z: Wirkstoff: Lamotriginum. **I:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Mono- oder Kombinationstherapie der partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Kinder ab 17 kg bis 40 kg KG: Zusatztherapie zur Behandlung einer partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Bipolare Störung (Erwachsene ab 18 Jahren). **D:** Monotherapie: Initial 25 mg 1 x tägl. über 2 Wochen, dann 50 mg 1 x tägl. für 2 Wochen, schrittweise Dosiserhöhung um 50–100mg. Erhaltungsdosis 100–200 mg/Tag in 1–2 Dosen. Add-on Therapie: In Abhängigkeit von den jeweiligen Kombinationspartnern siehe Arzneimittel-Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin, schwere Niereninsuffizienz. **VM:** Gefahr von unerwünschten Hautreaktionen. Die empfohlene Initialdosis sollte nicht überschritten und die vorgeschriebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden. Patienten, bei denen es zum Auftreten eines Hautausschlages kommt, sollten umgehend untersucht werden. Lamotrin-Mepha® muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, die Hautre-aktion steht in keinem Zusammenhang mit der Medikation. Plötzliches Absetzen kann Rebound-Anfälle auslösen. Schwangerschaft, Stillzeit. **UW:** Hautexanthem, Diplopie, Sehtrübung, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Nystagmus, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Erbrechen, Reizbarkeit/Aggression, Verwirrtheit, Müdigkeit. Weitere seltenere unerwünschte Wirkungen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. **IA:** Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Kombination aus Atazanavir/Ritonavir, hormonale Kontrazeptiva, Primidon und Valproat beeinflussen die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin, Fieber, Lymphadenophatie. **Liste:** B. [1211] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Mepha Pharma AG, 4147 Aesch BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.1.2012

Die mit dem Regenbogen

mepha

Levetiracetam-Mepha®

Der First-line Wirkstoff bei fokaler Epilepsie[2]

kassenzulässig

bis zu 34% günstiger als das Original[1]

Levetiracetam-Mepha® Z: Lactab® zu 250, 500 oder 1000 mg Levetiracetam. **I:** Monotherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie oder als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kinder ab 4 Jahren. **D:** Tagesdosis in 2 Gaben unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Monotherapie >16 J: Initial 2 × 250 mg/Tag nach 2 Wochen 2 × 500 mg/Tag bis max. 2 × 1500 mg/Tag. Zusatzbehandlung (≥18 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre) ab 40 kg: Initial 1000 mg/Tag bis max. 3000 mg/Tag. Kinder von 4–11 Jahren unter 40 kg: initiale therapeutische Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Spezielle Dosierungsanweisungen vgl. Arzneimittel-Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft/Stillzeit. **V:** Psychiatrische Erkrankungen, Suizidversuche und Gedanken. **UW:** Infektionen, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Anorexie, Gewichtszunahme, Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feinseligkeit, Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, abnormales Denken, Somnolenz, Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Husten, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem, Juckreiz, Myalgie, Asthenie, Müdigkeit, unfallbedinge Verletzungen, Ruhelosigkeit. **IA:** Enzym-induzierende Substanzen. **Liste:** B. (1411) Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Mepha Pharma AG, 4147 Aesch BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.7.2011
2 Crepeau AZ et al. Levetiracetam: a comprehensive review. Expert Rev Neurother, 2010 Feb. 10(2), 159–171

Die mit dem Regenbogen

mepha

Setting eines Video-EEG-Monitorings ein. Da keine vermehrten Anfälle aufgezeichnet werden konnten, wurde das Protokoll wieder eingestellt.

Schlafentzug und falsch positive Aktivierung epilepsietypischer Aktivität

Die falsch positive Rate, das heisst Aktivierung von epilepsietypischen Potenzialen bei Gesunden oder Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen durch Schlafentzug ist sehr niedrig und liegt bei 1,2-1,4 %, Dabei wurden 6 Hz-Spike Waves als verdächtig angesehen, und ein Patient hatte vermutlich eine positive Familienanamnese, sodass die Inzidenz geringer anzunehmen ist [4].

Fazit

Mit dem Routine-EEG einschliesslich der Provokationen Hyperventilation und Fotostimulation und Wiederholungen der Ableitung können bei 2/3 der Patienten epilepsietypische Potenziale aufgezeichnet werden. Bei Verdacht auf Temporallappen-Epilepsien sollten dabei die temporo-anterioren Elektroden nicht fehlen. Bei Patienten mit unauffälligem oder unspezifischem EEG kann ein Schlafentzug zur weiteren Diagnosestellung hilfreich sein.

Die Aufzeichnung eines Leichtschlafes, insbesondere des Schlafstadiums 2, ist als nächster Schritt zu empfehlen. Dieser kann mit Schlafentzug leichter erreicht werden. Der partielle Schlafentzug scheint dem 24 Stunden-Schlafentzug nicht unterlegen zu sein.

Referenzen

1. *Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia 1987; 28: 331-334*
2. *Glick TH. The sleep-deprived electroencephalogram: evidence and practice. Arch Neurol 2002; 59: 1235-1239*
3. *Gibbs EL, Gibbs FA. Diagnostic and localizing value of electroencephalographhic studies in sleep. Res Pbl Assoc Res Nerv Ment Dis 1947; 26: 366-376*
4. *Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. J Clin Neurophysiol 1984; 1: 83-101*
5. *Mendez OE, Brenner RP. Increasing the yield of EEG. J Clin Neurophysiol 2006; 23: 282-293*
6. *Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. J Clin Neurophysiol 2002; 19: 504-513*
7. *Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1968; 24: 11-15*
8. *Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. J Clin Neurophysiol 1998; 15: 69-75*
9. *Mattson RH, Pratt KL, Calverley JR. Electroencephalograms of epileptics following sleep deprivation. Arch Neurol 1965; 13: 310-315*
10. *Spadetta V. Sleep deprivation in the electroencephalographic diagnosis of epilepsy. Acta Neurol (Napoli) 1971; 26: 7-13*
11. *el-Ad B, Neufeld MY, Korczyn AD. Should sleep EEG record always be performed after sleep deprivation? Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994; 90: 313-315*
12. *Klingler D, Tragner H. [Sleep deprivation as activating procedure in EEG of patients with and without epileptic seizures. I. Generalized paroxysmal discharges]. Wien Med Wochenschr 1982; 132: 255-261*
13. *Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1040-1042*
14. *Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G et al. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 56-60*
15. *Badawy RA, Curatolo JM, Newton M et al. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. Neurology 2006; 67: 1018-1022*
16. *Scalise A, Desiato MT, Gigli GL et al. Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. Sleep 2006; 29: 1595-1598*
17. *Gilbert DL, DeRoos S, Bare MA. Does sleep or sleep deprivation increase epileptiform discharges in pediatric electroencephalograms? Pediatrics 2004; 114: 658-662*
18. *Wittenbecher H, Kubicki S. [Short-term sleep recordings after sleep reduction. A valuation of 719 EEG-registrations]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1982; 13: 86-91*
19. *Gastaut H, Gomez-Almanzar M, Taury M. The enforced nap: a simple effective method of inducing sleep activations in epileptics. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 31-36*
20. *Veldhuizen R, Binnie CD, Beintema DJ. The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1983; 55: 505-512*
21. *Degen R, Degen HE. Sleep and sleep deprivation in epileptology. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 235-260*
22. *Degen R, Degen HE. A comparative study of the diagnosis value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. J Neurol 1981; 225: 85-93*
23. *Aguglia U, Gambardella A, Le PE et al. Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy. J Neurol 1994; 241: 605-610*
24. *Liporace J, Tatum W, Morris GL, III, French J. Clinical utility of sleep-deprived versus computer-assisted ambulatory 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study. Epilepsy Res 1998; 32: 357-362*
25. *Rodin E. Sleep deprivation and epileptological implications. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 265-273*
26. *Klingler D, Tragner H, Deisenhammer E. The nature of the influence of sleep deprivation on the EEG. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 231-234*
27. *Chang BS, Schomer DLNE. Normal EEG and Sleep: Adults and Elderly. In: Schomer DL, Lopes da Silva FH (eds): Niedermeyer's Electroencephalography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 183-214*
28. *Degen R, Degen HE, Reker M. Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy? Eur Neurol 1987; 26: 51-59*

29. Degen R. [The diagnostic significance of sleep after sleep deprivation under antiepileptic therapy (author's transl]. Nervenarzt 1977; 48: 314-320
30. Geller MR, Gourdji N, Christoff N, Fox E. The effects of sleep deprivation on the EEGs of epileptic children. Dev Med Child Neurol 1969; 11: 771-776
31. Klass DF, Fischer-Williams M. Sensory stimulation, sleep and sleep deprivation. In: Remond A (ed): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol 3D. Amsterdam: Elsevier, 1976: 5-73
32. Scollo-Lavizzari G,Scollo-Lavizzari GR. Sleep, sleep deprivation, photosensitivity and epilepsy. Eur Neurol 1974; 11: 1-21
33. Bechinger D, Kriebel J, Schlager M. [EEG following sleep deprivation – an important tool for diagnosis of epileptic seizures (author's transl)]. Z Neurol 1973; 205: 193-206
34. Molaie M, Cruz A. The effect of sleep deprivation on the rate of focal interictal epileptiform discharges. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1988; 70: 288-292
35. Kubicki S, Scheuler W, Wittenbecher H. Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings. Epilepsy Res Suppl 1991; 2: 217-230
36. Mayr N, Brunner G, Mamoli B. [Long-term EEG recording in comparison with sleep deprivation and other provocation methods in epilepsy patients]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1983; 14: 186-190
37. Klein KM, Knake S, Hamer HM et al. Sleep but not hyperventilation increases the sensitivity of the EEG in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2003; 56: 43-49
38. Gastaut H, Gomez-Almanzar M, Taury M. [Induced midday nap: a simple, effective method for sleep activation in epileptics]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1983; 14: 1-55
39. Degen R, Degen HE, Hansmeier B. [Sleep EEG without or with sleep deprivation in the provocation of epileptic activity in patients with generalized tonic-clonic seizures]. Nervenarzt 1986; 57: 662-666
40. Rumpl E, Lorenzi E, Bauer G, Hengl W. [The value of EEG after sleep deprivation (author's transl)]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1977; 8: 205-209
41. Malow BA, Passaro E, Milling C et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. Neurology 2002; 59: 1371-1374

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Dominique Flügel
Neurologische Klinik
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9000 St. Gallen
Tel. 0041 71 4941111
Fax 0041 71 4942895
dominique.fluegel@kssg.ch

Susi Strozzi,
Kinderklinik Neuropädiatrie, Inselspital, Bern

Zusammenfassung

Die Enzephalopathie mit elektrischem Status epilepticus im Schlaf (ESES) ist ein altersgebundenes, selbstlimitierendes epileptisches Syndrom, charakterisiert durch eine dramatische epileptogene Aktivierung im non-REM-Schlaf und eine parallel dazu auftretende neuropsychologische Regression. Die Definition des ESES ist nicht einheitlich, sie verlangt aber eine fast kontinuierliche epileptogene Aktivität während des non-REM-Schlafes (meist > 85 %). Die Pathophysiologie des ESES ist komplex und nicht vollständig verstanden. Die physiologische thalamokortikale Oszillation im Schlaf führt zu einer Diffusion und einer raschen sekundären Synchronisation von fokalen „spike waves" (SW). Funktionelle Magnetresonanzuntersuchungen (fMRI) zeigen eine deutliche bilaterale Aktivierung von neuronalen Strukturen, die diesem Netzwerk angehören, unabhängig vom primären SW-Generierungsort. Gleichzeitig werden entferntere neuronale Strukturen inhibiert, was eine Erklärung für die neuropsychologischen Defizite sein könnte. Durch die starke epileptogene Aktivität bilden sich in einem für die Hirnentwicklung kritischen Alter aberrante Synapsenformationen. Auch bewirkt die direkte Störung des Schlafes selbst und der Synapsen-Homöostase Veränderungen der kortikalen Plastizität. Diese sind Hypothesen, welche erklären sollen, weshalb die neuropsychologischen Defizite nach Auflösen des ESES in der Pubertät bestehen bleiben.

Epileptologie 2012; 29: 27 – 32

Schlüsselwörter: ESES, epileptische Enzephalopathie, Schlaf, Kognition

Encephalopathy with Electrical Status Epilepticus in Sleep (ESES)

Encephalopathy with electrical status epilepticus in sleep (ESES) is an age-dependent, self-limited epileptic syndrome, characterised by significant activation of epileptiform discharges in non-REM-sleep and a regression in neuropsychological skills at the same time. The definition of ESES is not universally accepted, but includes an almost continuous spike waves activity in non-REM-sleep (in the majority > 85%). The pathophysiology of ESES is complex and only partially understood. The physiological corticothalamic oscillation during sleep may contribute to the diffusion and secondary bilateral synchronisation of focal epileptic discharges. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) demonstrate bilateral activation of neuronal structures belonging to this network, independent of the area of spike generation, and inhibition of distant and connected brain areas, leading to neuropsychological problems. The strong epileptic discharges during a vulnerable period of brain maturation causes aberrant synaptic formations. Disruption of sleep itself and disruption of synaptic homeostasis interferes with cortical plasticity. These are some hypotheses to explain the persisting neuropsychological deficits after resolution of ESES during puberty.

Key words: ESES, epileptic encephalopathy, sleep, cognition

L'encéphalopathie avec état de mal épileptique électrique pendant le sommeil (ESES)

L'encéphalopathie avec état de mal épileptique électrique pendant le sommeil lent (ESES) est un syndrome épileptique lié à l'âge caractérisé par une activation épileptogène dramatique en lien avec le sommeil non-REM. En parallèle survient une régression neuropsychologique. La définition de l'ESES n'est pas uniforme mais elle exige une activité épileptogène presque continue pendant le sommeil non-REM (dans la plupart du temps > 85 %). La physiopathologie de l'ESES est complexe et n'est pas complètement comprise. L'oscillation thalamocorticale physiologique pendant le sommeil conduit à une diffusion et à une rapide synchronisation secondaire des „pointes-ondes" focales (SW). Des investigations fonctionnelles par résonance magnétique (fMRI) démontrent une nette activation bilatérale des structures neuronales qui appartiennent à ce réseau, indépendantement de la localisation à partir de la-

quelle les pointes-ondes sont générées.

Simultanément des structures cérébrales plus éloignées sont inhibées, ce qui pourrait être une explication pour les déficits neuropsychologiques. En raison de la forte activité épileptogène des contacts synaptiques aberrants se développent à l'âge critique pour le développement du cerveau. En outre, la perturbation du sommeil et de l'homéostase synaptique provoque des changements de la plasticité corticale. Ce sont des hypothèses pouvant expliquer pour quelle raison les déficits neuropsychologiques demeurent après dissolution du ESES à la puberté.

Mots clés : ESES, encéphalopathie épileptique, sommeil, cognition

Einleitung

Die erste Beschreibung eines „subklinischen Status epilepticus im Schlaf bei Kindern" erfolgte im Jahr 1971 durch Patry und Tassinari [1]. Sie berichteten über 6 Kinder mit fast kontinuierlicher epileptogener Aktivität im Schlaf, die zu Beginn des Schlafes einsetzte und beim Aufwachen aufhörte. Einige Jahre später, im Jahre 1977, führte Tassinari den Begriff „Elektrischer Status Epilepticus im non-REM-Schlaf" (ESES) ein. Im Jahre 1989 wurde durch die Kommission für Klassifikation und Terminologie der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) der Begriff „Continuous spikes and waves during slow sleep" (CSWS) geprägt. In der ILAE-Klassifikation von 1989 wird die Epilepsie mit CSWS unter den nicht eindeutig als fokal oder generalisiert einzuordnenden Epilepsieformen aufgelistet. Charakteristisch für die Epilepsie mit CSWS sind fokale und generalisierte Anfälle im Schlaf, atypische Absenzen im Wachzustand und ein typisches Elektroenzephalogramm (EEG)-Muster mit fast kontinuierlichen, diffusen Epilepsiepotenzialen im non-REM-Schlaf [2]. Wie viel epileptogene Aktivität vorhanden sein muss, um die CSWS-Definition zu erfüllen, wird hier nicht festgelegt. Eine genauere Beschreibung der Epilepsie mit CSWS wird in den nachfolgenden ILAE-Klassifikationen vorgeschlagen. Sie wird definiert als ein altersgebundenes und selbstlimitierendes epileptisches Syndrom, charakterisiert durch: a) fokale und scheinbar generalisierte epileptische Anfälle, b) neuropsychologische Defizite mit globaler oder selektiver Regression von kognitiven Fähigkeiten, c) motorische Störungen wie Ataxie, Dyspraxie oder Dystonie und d) typisches EEG-Muster mit diffusen oder unilateralen Epilepsiepotenzialen während > 85 % des non-REM-Schlafes, die über 3 Ableitungen innerhalb eines Monats persistieren [3, 4]. Die Begriffe ESES und CSWS werden hier als synonym betrachtet, und im folgenden Text wird für beide das Akronym ESES verwendet.

Epidemiologie

Die Enzephalopathie mit ESES ist ein seltenes Epilepsie-Syndrom. Sie macht 0,2-0,5 % aller kindlichen Epilepsien aus [5]. Da der ESES vermutlich unterdiagnostiziert wird und die oben beschriebene Definition mit epileptogener Aktivierung während > 85 % des non-REM-Schlafes wahrscheinlich zu restriktiv ist, liegt die reelle Inzidenz sicher höher. Betroffen sind vor allem Kinder zwischen 4 und 8 Jahren mit einer grossen Streubreite von 2 bis 14 Jahren. Berichte über Patienten mit Beginn der Erkrankung nach dem Alter von 12 Jahren oder während des 2. Lebensjahres sind selten. Knaben sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (60 % vs. 40 %) [6, 7].

Aetiologie

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten tritt der ESES als Folge einer atypischen Entwicklung der benignen fokalen Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen SW (Rolandische Epilepsie) auf. Bei 30-60 % der Patienten findet man ein pathologisches Schädel-MRI. Kortikale Dysplasien wie Polymikrogyrie, speziell perisylvisch lokalisiert, Hydrozephalus, prä- oder perinatale vaskuläre Läsionen und thalamische Veränderungen werden beschrieben [8]. Da die Ätiologien sehr unterschiedlich sind und mehrere Ursachen zum gleichen epileptischen Syndrom führen können, ist anzunehmen, dass der ESES eine altersabhängige Antwort auf unterschiedliche Läsionen bei Kindern mit entsprechender Disposition ist. Genetische Faktoren spielen eine untergeordnete Rolle. Von einer positiven Familienanamnese für Epilepsie oder Fieberkrämpfen wird bei 15 % der Fälle berichtet [9].

Epilepsie

Epileptische Anfälle sind das erste Symptom bei 80 % der Kinder und sind semiologisch sehr variabel. Unilateral oder bilateral synchron auftretende motorische Anfälle, meistens in der Nacht auftretend, und atypische Absenzen im Wachzustand sind die am häufigsten beobachteten Anfallsformen. Aber auch einfach und komplex fokale Anfälle, atonische und astatische Anfälle kommen vor. Tonische Anfälle werden hingegen nicht beschrieben. Zu Beginn sind die epileptischen Anfälle selten und weniger variabel. Bei weniger als 20 % der Patienten treten sie täglich auf. Beim Auftreten des ESES, meistens 2-3 Jahre nach dem ersten klinischen Anfall, nehmen die Anfälle in der Frequenz zu und die Anfallssemiologie wird vielfältiger. Zu diesem Zeitpunkt haben die meisten Patienten multiple Anfallstypen (60 %) und mehrere Anfälle pro Tag (70 %). Es werden aber auch Patienten beschrieben, bei welchen der ESES ohne klinisch beobachtete epileptische Anfälle auftritt [10].

Elektroenzephalographische Veränderungen

In der medizinischen Literatur wird der ESES nicht einheitlich definiert. Von allen Autoren wird eine fast kontinuierliche, meist bilateral synchrone epileptogene Aktivität im non-REM-Schlaf gefordert (**Abbildung 1**). Die Quantifizierung der epileptogenen Aktivität erfolgt visuell aufgrund des „spike wave index“ (SWI). Der SWI wird meistens als Prozentsatz der 1-Sekunde-Epochen, die mindestens 1 SW enthalten im Verhältnis zu allen Epochen, gerechnet. Die ursprüngliche Definition von Tassinari beinhaltet einen SWI von > 85 % im non-REM-Schlaf, neuere Definitionsvorschläge sind weniger restriktiv und verlangen je nach Autor einen SWI von > 25 %, > 50 % oder > 80 % [7, 8, 11]. Die bilateral synchronen SW treten unmittelbar nach dem Einschlafen auf und sind im Schlafstadium 1 und 2 am ausgeprägtesten. Der SWI ist am höchsten in den ersten Schlafzyklen und nimmt im Verlauf der folgenden langsam ab. Die SW-Komplexe können selten auch asymmetrisch oder unilateral auftreten. Sie haben ihr Maximum meistens frontal oder zentral und eine Frequenz von 1,5-3Hz. Die non-REM-Schlafstadien sind oft schwierig voneinander zu unterscheiden, da die elektrophysiologischen Bilder durch die häufigen SW-Komplexe verwischt sind. Schlafspindeln treten selten auf. Während des REM-Schlafes nimmt die Frequenz der SW deutlich ab. Im Wach-EEG findet man fokale SW, meist frontotemporal oder zentrotemporal lokalisiert, selten in den hinteren Hirnregionen. Kurz vor dem Auftreten des ESES zeigt sich eine Verschlechterung des Wach-EEGs.

Neuropsychologie

Die meisten Kinder mit ESES zeigen zu Beginn eine altersentsprechende Entwicklung. Mangels vorbestehender Entwicklungsuntersuchungen lässt sich dies mit letzter Sicherheit aber nicht beweisen. Kinder mit ESES zeigen im Verlauf eine deutliche neuropsychologische Regression und Verhaltensauffälligkeiten. In 20 % der Fälle werden neuropsychologische Probleme als Initialsymptom beschrieben. Die neuropsychologischen Defizite sind in der Ausprägung und im Schweregrad sehr variabel, sie sind in der Regel schwerwiegend und betreffen mehrere wichtige kognitive Entwicklungsbereiche. Es zeigt sich meist eine allgemeine Regression, die sich auch im globalen IQ-Wert widerspiegelt. Sprachprobleme wie expressive Dysphasie sowie Schwierigkeiten bei lexikalen und syntaktischen Aufgaben können auftreten. Das Sprachverständnis hingegen ist meist intakt. Aber auch Probleme bei räumlich-visuellen Aufgaben und vor allem Einschränkungen bei mnestischen Leistungen treten auf. Die Patienten zeigen zudem Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aggressivität und emotionale Labilität [9].

Abbildung 1: ESES mit bifrontal- und rechtsbetonten generalisierten SW im non-REM-Schlaf bei einem 9-jährigen Patienten mit Hydrozephalus. Ampl. 10 µV/mm, 10Sek/Seite.

Motorische Einschränkungen

Viele der Patienten mit ESES entwickeln im Verlauf leichte motorische Störungen wie Dyspraxie, Ataxie, Dystonie und nicht selten einen negativen Myoklonus [9].

Therapie

Das Ziel der Therapie ist die Reduktion der klinischen epileptischen Anfälle, die Verbesserung des EEGs mit Auflösung des ESES-Musters und die dadurch erhoffte Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen. Das heisst, auch bei Patienten ohne klinische Anfälle ist eine antikonvulsive Therapie dringend indiziert. Basierend auf Beschreibungen von Einzelfällen oder kleineren Patientengruppen ist hochdosiertes Valproat, oft in Kombination mit Ethosuximid und/oder einem Benzodiazepin, die Therapie der ersten Wahl [7]. Die Resultate sind unterschiedlich mit Erfolgsquoten zwischen 0 und 67 % [7, 12]. Ein Therapieversuch mit Levetiracetam, Lamotrigin oder, falls sich das ESES aus einer vorbestehenden Rolandischen Epilepsie entwickelt hat, Sultiam wird ebenfalls empfohlen [13, 14]. Bei fehlender Besserung werden hochdosierte Kortikosteroide (bis zu 5 mg/kg/T) eingesetzt. Die meist langfristige Therapie mit Kortikosteroiden zeigt bei bis zu 77 % der Patienten einen deutlichen Nutzen, muss aber aufgrund von Nebenwirkungen oft abgesetzt werden [7, 15]. Eine Therapie mit intravenösen Immunoglobulinen ist nur in einzelnen Fällen angewendet worden. Eine hoch dosierte Therapie mit Diazepam abends (1 mg/kg/T bis zu einer Dosis von total 30 mg peroral oder rektal) während 4-6 Wochen, zu wiederholen bei Rückfällen, wird von mehreren Autoren mit Erfolg propagiert [5, 16]. Mehrere Medikamente als Polytherapie sind meistens notwendig. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital sollten vermieden werden, da sie das Risiko beherbergen, das EEG zusätzlich zu verschlechtern. Die Epilepsiechirurgie soll früh evaluiert werden, vor allem in Fällen mit fokalen Hirnläsionen [17].

Prognose

Sowohl die klinischen epileptischen Anfälle wie auch das ESES-Muster im EEG verbessern sich dramatisch während der Pubertät, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Der ESES scheint ein altersgebundenes EEG-Muster darzustellen. Er verschwindet meistens um das elfte Lebensjahr, ungefähr 3-4 Jahre nach Beginn. Das EEG kann danach normal sein oder leicht pathologisch mit noch fokal auftretenden SW. Die klinischen epileptischen Anfälle können sich vor, während oder nach den positiven EEG-Veränderungen verbessern. Parallel zur Besserung des EEG-Befundes beobachtet man auch eine Besserung der neurokognitiven Leistungen und der Verhaltensauffälligkeiten. Die meisten Patienten zeigen aber beträchtliche residuelle neurokognitive Einschränkungen. Das Ausmass der permanenten Defizite ist abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, dem Schweregrad der EEG-Aktivierung und der Dauer des ESES. Die Dauer des ESES scheint der wichtigste prädiktive Faktor für das Ausmass der neurokognitiven Probleme zu sein. Eine ESES-Dauer von mehr als 2 Jahren zieht eine schlechte Prognose nach sich. Bessere kognitive Leistungen haben Patienten mit eher späterem ESES-Beginn und wenig klinischen epileptischen Anfällen [6, 18, 19]. Ob die Therapie mit Verbesserung des ESES auch eine modifizierende Wirkung auf das kognitive Outcome dieser Kinder hat, wird vermutet, ist jedoch noch nicht bewiesen.

Differenzialdiagnose

Das ESES-Syndrom zeigt klinische und elektrophysiologische Gemeinsamkeiten mit dem Landau-Kleffner-Syndrom und der benignen fokalen Epilepsie des Kindesalters und wird deshalb von mehreren Autoren als die ausgeprägteste Form eines einzigen klinischen Syndroms angesehen. Die benigne fokale Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen SW stellt die mildeste Variante dar. Sie ist auch eine altersabhängige Epilepsie, charakterisiert durch lokalisierte Epilepsiepotenziale mit Aktivierung im Schlaf. Die epileptischen Anfälle, korrelierend mit den zentrotemporal lokalisierten SW, sind vorwiegend hemifazial-motorisch mit Anarthrie. Eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung dieser Kinder zeigt milde Einschränkungen vorwiegend in der Sprache. Das Landau-Kleffner-Syndrom präsentiert sich initial mit einer progredienten Dysphasie um das Alter von 5-7 Jahren. Einige Autoren beschreiben zu Beginn eine verbale Agnosie, die sich sekundär zu einer Aphasie entwickelt. Die Symptomatik kann fluktuieren oder sich sogar spontan bessern. Im EEG sieht man bilaterale zentrotemporale, posterior temporale oder parietookzipitale SW, die während des non-REM-Schlafs diffundieren. Das Vollbild des ESES ist nicht obligat. Es gibt klar eine Assoziation zwischen der Lokalisation der SW-Komplexe im Gebiet der primären und sekundär assoziativen auditiven Zentren mit den neuropsychologischen Defiziten im Sprachbereich. Die klinischen epileptischen Anfälle treten eher selten auf, meistens nachts, und lassen sich gut medikamentös kontrollieren. Eine zugrundeliegende Erkrankung mit pathologischem Schädel-MRI ist bei diesen Patienten selten. Von assozierten Verhaltensauffälligkeiten wird hingegen häufig berichtet [20].

Pathophysiologie

Die Mechanismen, die der Entwicklung eines ESES zugrunde liegen, sind komplex und nicht vollständig geklärt.

Die generalisierten Epilepsiepotenziale im Schlaf sind das Resultat einer raschen sekundären bilateralen Synchronisation eines fokalen epileptogenen Herdes. Dafür sprechen die oft fokal auftretenden epileptischen Anfälle, die fokale epileptogene Aktivität im Wachzustand und die in Untersuchungen wie „Single Photon Emission Computed Tomography" (SPECT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanzuntersuchung (fMRI) beschriebenen lokalisierten Veränderungen. SPECT-Studien bei Kindern mit ESES zeigen eine verminderte Perfusion in jenen Hirnarealen mit den grössten EEG-Veränderungen und zwar umso ausgeprägter, je länger die EEG-Veränderungen bereits bestanden haben [21]. Bei PET-Untersuchungen lässt sich ein Hypermetabolismus im Bereiche des EEG-Fokus und ein Hypometabolismus in den Frontalregionen nachweisen [22]. Aktuelle Studien mit kombiniertem EEG und fMRI haben beim ESES gezeigt, dass die perisylvische Region, der präfrontale Kortex, der Gyrus cinguli und der Thalamus bilateral involviert sind, und dies unabhänging vom Areal der SW-Generierung. Zudem beschreiben sie eine Deaktivierung im Prekuneus, Parietalkortex und Mediofrontalkortex [23]. Insbesondere die Kombination von EEG und fMRI ist eine neue, hilfreiche Technik zur Identifikation von neuronalen Netzwerken bei bestimmten EEG-Mustern. Es lassen sich sowohl neurometabolische Veränderungen in Hirnarealen mit und ohne epileptogene Aktivität erkennen als auch Informationen über Ort und Wege der SW-Generierung und -Propagation gewinnen. Beim ESES propagieren die SW vom primären epileptogenen Fokus bilateral zur perisylvischen Region mit weiterer Involvierung des präfrontalen Kortex und Gyrus cinguli. Durch die Einwirkung von entfernteren epileptogenen Zentren kann es zu einer Inhibition des Frontallappens und anderer wichtigen Zentren kommen, was wiederum die neuropsychologischen Defizite erklären könnte.

Die im Wachzustand fokal auftretenden Epilepsiepotenziale diffundieren durch die Aktivierung des retikulo-thalamo-kortikalen Systems im Schlaf. Die physiologische Oszillation zwischen Thalamus und Kortex im Schlaf, die unter anderem für die Bildung von Schlafspindeln primär verantwortlich ist, führt zur Generalisierung der Epilepsiepotenziale. Bewirkt wird die physiologische thalamo-kortikale Oszillation durch die zyklische Interaktion zwischen exzitatorisch wirkenden glutaminergen thalamo-kortikalen Neuronen im Nucleus dorsalis des Thalamus und inhibitorisch wirkenden GABA-Neuronen im Nucleus reticularis des Thalamus [24]. Verstärkt wird dieser Kreislauf durch die Abnahme der Aktivität des retikulären Systems im Schlaf. Eine Läsion irgendwo im thalamo-kortikalen Netzwerk kann zu einer Störung der inhibitorischen Neurotransmission mit einem pathologischen Wechsel von GABA A- zu GABA B-Inhibition und einer dadurch verlängerten postinhibitorischen Latenzzeit führen. Dies bewirkt eine pathologische Hypersynchronisation der Neuronen des retikulären Thalamus und eine Diffusion von Epilepsiepotenzialen [25]. Dass der Thalamus eine wichtige Rolle spielt, ist bereits durch frühere Tierexperimente bewiesen worden. Katzen mit bithalamischen Läsionen entwickeln durch Stimulation des suprasylvischen Kortex eine bilaterale Synchronisation der EEG-Wellen, was bei einseitiger oder fehlender Thalamus-Läsion nicht nachzuweisen ist. Vorbestehende Epilepsiepotenziale, die per se zu einer Hyperexzitabilität bestimmter neuronaler Netzwerke führen können, beeinflussen zusätzlich die normale Hirnentwicklung. Eine ausgeprägte epileptogene Aktivität führt zu aberranten Synapsen-Formationen, die später bestehen bleiben. Untersuchungen von post mortem-Hirngewebe von Patienten mit ESES zeigen eine veränderte Neurotransmitter-Rezeptor-Verteilung mit erhöhter Konzentration von exzitatorischen Glutamat-Rezeptoren, kompatibel mit einer tieferen Krampfschwelle, wie man sie bei einem unreifen Gehirn vorfindet [26].

Der epileptogene Fokus selbst kann Ursache einer passageren Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen sein. Es gibt eine klar bewiesene zeitliche Assoziation zwischen Auftreten von ESES und neuropsychologischer Regression und Verschwinden von ESES und Verbesserung der kognitiven Leistungen. Je nach Lokalisation des interiktalen Fokus können die neuropsychologischen Defizite unterschiedlich ausfallen. Das Auftreten des ESES zwischen 4 und 8 Jahren, das heisst in einer für die Synaptogenese sehr wichtigen Zeit, spielt eine bedeutende Rolle für die Persistenz der neuropsychologischen Defizite nach dem Sistieren des ESES in der Pubertät. Wie oben erwähnt, konnte im EEG-fMRI eine Deaktivierung von wichtigen neuropsychologischen Zentren, die mit dem epileptischen Fokus verbunden sind, nachgewiesen werden. Die Inhibition des Frontallappens, sei es durch veränderte Synapsen-Formationen, sei es durch vermehrte GABA-Neuromodulation, führt zu Entwicklungsstörungen des komplexen neuronalen Netzwerkes, das bei mnestischen Aufgaben und Exekutivfunktionen beteiligt ist. Zudem führen die Dysruption des Schlafes selbst und die Störung im sogenannten homöostatischen synaptischen Prozess mit fehlender Abnahme der langsamen Wellen während der Nacht, zu Veränderungen der kortikalen Plastizität und zu vermehrtem Energieverbrauch. Die langsamen Wellen wiederspiegeln die Anzahl der Synapsen, die gleichzeitig aktiv sind und sind deshalb ein Zeichen der neuronalen Synchronisation. Sie sind zahlreich beim Kind und nehmen nach einer lernenden Tätigkeit zu. Damit der Schlaf seine Erholungseigenschaften beibehalten kann, muss die Synapsen-Stärke im Verlauf der Nacht abnehmen. Bei Patienten mit ESES findet dies nicht statt [27].

Zusammenfassend sind für die Entwicklung des ESES subkortikale Strukturen wie der Thalamus und kortikale Strukturen wie der perisylvische Kortex von Bedeutung. Die wichtigsten Daten untermauern die Hypothese, dass die neuropsychologischen Defizite nicht nur durch die lokalen EEG-Veränderungen bedingt sind, sondern auch indirekt durch eine Inhibition von wichtigen, mit dem EEG-Fokus in einem neuronalen Netzwerk verbundenen neuropsychologischen Zentren.

Referenzen

1. *Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. Arch Neurol 1971; 24: 242-252*
2. *Commission on classification and terminology: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989; 30: 389-399*
3. *Engel J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803*
4. *Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. Epilepsy Res 2006; 70S: S5-S10*
5. *Eksioglou YZ, Tas E, Takeoka M et al. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Neurology 2009; 72: 434*
6. *Bureau M. „Continuous spikes and waves during slow sleep" (CSWS): definition of the syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds) : Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions. London: John Libbey, 1995a: 17-26*
7. *Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M et al. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow waves sleep and its related disorders. Brain Dev 2006; 28: 281-286*
8. *Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S et al. Children with ESES: variability in the syndrome. Epilepsy Res 2006; 70(Suppl 1): S248-S258*
9. *Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. Clin Neurophysiol 2000; 111(Suppl 2): S94-S102*
10. *Bureau M. Outstanding cases of CSWS and LKS: analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions. London: John Libbey, 1995b: 213-216*
11. *Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 13-17*
12. *Scholtes FBJ, Hendriks MPH, Renier WO. Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep. Epilepsy Behav 2005; 6: 167-173*
13. *Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D et al. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. Epilepsia 2005; 46: 1937-1942*
14. *Guerrini R, Genton P, Bureau M et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep related electrical status epilepticus. Neurology 1998; 51: 504-512*
15. *Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-waves sleep. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 68-72*
16. *De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM et al. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. Brain Dev 1995; 17: 330-333*
17. *Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. Neurosurgery 2009b; 64: 328-337*
18. *Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain Dev 2000; 22: 279-295*
19. *Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R et al. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. Epilepsia 2010; 51: 2023-2032*
20. *Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. Epilepsy Behav 2011; 20: 247-253*
21. *Gaggero R, Caputo M, Fiorio P et al. SPECT and epilepsy with continuous spike and waves during slow-wave sleep. Child's Nerv Syst 1995; 11: 154-160*
22. *De Tiege X, Goldmann S, Laureys S et al. Regional cerebral glucose metabolism in epilepsies with continuous spikes and waves during sleep. Neurology 2004; 63: 853-857*
23. *Siniatchkin M, Groening K, Moeller F et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. Brain 2010; 133: 2798-2813*
24. *Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? Neuron 2009; 62: 612-632*
25. *Loddenkemper T, Sánchez Fernández I, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. J Clin Neurophysiol 2011; 28: 154-164*
26. *Loddenkemper T, Alexopoulos AV, Joseph A et al. Altered glutamate and GABA receptor expression in cortical tissue resected from pediatric patients with status epilepticus. Epilepsia 2009a; 50(Suppl 11): 358-398*
27. *Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T et al. Impaired slow wave downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES). Clin Neurophysiol 2011; 122: 1779-1787*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Susi Strozzi
Kinderklinik Neuropädiatrie
Inselspital
CH 3010 Bern
Tel. 0041 31 6329424
susi.strozzi@insel.ch

Ramin Khatami,
Kompetenzzentrum für Schlafmedizin,
Klinik Barmelweid, Barmelweid

Zusammenfassung

Die Kataplexie ist definiert als emotional getriggerter, kurzer bilateraler Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur bei erhaltenem Bewusstsein. Die Kataplexie tritt häufig partiell in einzelnen Muskelgruppen auf, kann aber auch generalisiert die gesamte antigravitatorische Muskulatur betreffen. Die Kataplexie ist das spezifische Symptom der Narkolepsie und daher beweisend für die Diagnose Narkolepsie-Kataplexie. Neuere Daten zur Neurobiologie der Narkolepsie weisen dem hypothalamischen Orexin-/Hypokretinsystem eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Kataplexie zu. Trotz relativ typischer Charakteristika, wie der emotionalen Auslösung und dem erhaltenen Bewusstsein, kann die Kataplexie mit epileptischen Anfällen verwechselt werden. Im Folgenden werden das klinische Bild und die Pathophysiologie der Kataplexie beschrieben und differenzialdiagnostische Fallstricke zur Abgrenzung von epileptischen Anfällen herausgearbeitet. Abschliessend werden die aktuelle Pharmakotherapie und mögliche Therapieperspektiven zur Behandlung der Kataplexie vorgestellt.

Epileptologie 2012; 29: 33 – 40

Schlüsselwörter: Narkolepsie, Kataplexie, Orexin/Hypokretin, Hypothalamus, exzessive Tagesschläfrigkeit, emotionale Trigger

Cataplexy – a Differential Diagnosis for Epileptic Seizures

Cataplexy is defined as a sudden transient bilateral loss of muscle tone triggered by emotions while consciousness remains preserved. Cataplexy is partial in most of the times, but generalized in one third of cases. Cataplexy is specific for the disease narcolepsy-cataplexy and the best diagnostic marker of the disease. Recent research provides converging evidence that narcolepsy-cataplexy is caused by a loss of the hypothalamic neuropeptide hypocretin (also called orexin). Although cataplexy presents with typical key features, including emotional triggers and preserved consciousness, mild or atypical forms may be misdiagnosed as epileptic attacks. This article provides an overview of the clinical picture and pathophysiology of cataplexy and its differential diagnosis with a special emphasis on epileptic attacks. Finally, current and future treatment options of cataplexy are described.

Key words: Narcolepsy, cataplexy, orexin/hypocretin, hypothalamus, excessive daytime sleepiness, emotional triggers

Cataplexie – un diagnostic différentiel avec les crises d'épilepsie

La Cataplexie est définie par une perte bilatérale brève du tonus des muscles striés déclenchée par un état émotionnel avec la conscience conservé. La cataplexie se produit souvent sous forme partielle dans les groupes musculaires individuels, mais peut également affecter l'ensemble de la musculature antigravitationelle. La narcolepsie est le symptôme spécifique de la narcolepsie et ainsi la preuve du diagnostic de narcolepsie-cataplexie. Des données récentes sur la neurobiologie de la narcolepsie indiquent un rôle important du système hypothalamique d'orexine/d'hypocrétine dans la physiopathologie de la cataplexie. Malgré ses caractéristiques relativement typiques comme par exemple le déclenchement émotionnel et la conscience conservée, la cataplexie peut être confondue avec des crises d'épilepsie. Dans la suite, le tableau clinique et la physiopathologie de la cataplexie sont décrits et des pièges dans le cadre du diagnostic différentiel avec les crises d'épilepsie sont discutés.

Enfin, la pharmacothérapie actuelle et des thérapies potentielles pour le traitement de la cataplexie sont présentées.

Mots clés : Narcolepsie, cataplexie, orexine/hypocrétine, hypothalamus, somnolence excessive, facteurs émotionnels

Einführung

Die Kataplexie bezeichnet einen kurzen, transienten Verlust der motorischen Haltefunktion bei erhaltenem Bewusstsein. Die Kataplexie ist spezifisch für die Erkrankung Narkolepsie-Kataplexie, eine chronische Erkrankung des Schlaf-/Wachsystems verursacht durch eine Defizienz des Hypokretin-/Orexinsystems. Neben

der Kataplexie sind die exzessive Tagesschläfrigkeit, die hypnagogen/hypnopompen Halluzinationen sowie Schlaflähmungen die Hauptsymptome der Narkolepsie. Diese Symptomkonstellation wurde von Joss und Daly als „narkoleptische Tetrade“ in die Literatur eingeführt, liegt aber nur bei ca 10-15 % der Fälle vor [1]. Häufig wird der schwer fragmentierte Schlaf als fünftes Symptom der Narkolepsie genannt („narkoleptische Pentade“). Der Narkolepsie-Kataplexie liegt vermutlich eine autoimmun-vermittelte Destruktion der Orexin- (auch Hypokretin genannt) Neurone zugrunde. Die Orexin-/Hypokretin-Neurone sind im ventrolateralen Hypothalamus lokalisiert und haben weitläufige, überwiegend exitatorische Projektionen zu subkortikalen und kortikalen Hirnarealen. Sie sind für die Kontrolle von Schlaf-/Wachfunktionen verantwortlich, spielen aber auch eine wichtige Rolle beim Motivationsverhalten, der Regulation des Energiehaushaltes, des Belohnungssystems sowie des Ess- und Suchtverhaltens bei Mensch und Tier [2, 3].

Nur die Kataplexie ist für die Narkolepsie pathognomonisch, die anderen Symptome sind unspezifisch oder fakultativ vorkommend. So treten Schlaflähmungen und hypnagoge Halluzinationen in ca. 6-38 % auch bei Gesunden auf [4]. Familiäre Fälle mit isolierter Kataplexie ohne Narkolepsie existieren zwar, sind aber auf wenige Einzelfälle beschränkt [5]. Die Kataplexie ist somit ein wichtiges abgrenzendes Kriterium zu anderen Schlaf-/Wachstörungen und ihr frühzeitiges Erkennen Diagnose-entscheidend für die Narkolepsie-Kataplexie, die häufig mit einer Latenz von 8-12 Jahren viel zu spät gestellt wird [6].

Epidemiologie der Narkolepsie-Kataplexie

Die Narkolepsie/Kataplexie gilt als seltene Erkrankung, neue epidemiologische Studien nehmen für Europa eine Prävalenz von 26-47 pro 10‘000 an [4]. Die Erkrankung beginnt üblicherweise in der Jugend oder Adoleszenz, aber bereits Kinder können an Narkolepsie erkranken. Ein zweiter Erkrankungspeak liegt um das 40ste Lebensjahr [7]. Die Mehrheit der Fälle sind sporadischer Natur (90-95 %), symptomatische oder familiäre Formen sind selten. Das manifestierende Erstsymptom ist in aller Regel die behindernde Tagesschläfrigkeit, die Kataplexie folgt durchschnittlich 1-4 Jahre später. Lediglich in 5-10 % präsentiert sich die Kataplexie vor der Tagesschläfrigkeit, und nur in Einzelfällen bleibt sie als isoliertes Symptom über Jahre bestehen [8]. Üblicherweise nimmt die Intensität der Kataplexie über die Jahre ab und verschwindet in ca. 20-30 % der Patienten vollständig.

Klinische Symptomatik

Die Dauer des Tonusverlustes der Kataplexie ist kurz, in der Regel weniger als eine Minute, und nur in 10-20 % der Fälle länger als ca. zwei Minuten [9]. Die Kataplexie kann partiell in einzelnen Muskelgruppen oder generalisiert in der gesamten Haltemuskulatur (dann verbunden mit Stürzen) auftreten. Etwa zwei Drittel der Kataplexien sind partiell und für Laien oder unerfahrene Ärzte kaum erkennbar. Die Patienten selbst berichten von einem kurzen Erschlaffen der Gesichtsmuskulatur, Schwierigkeiten bei der Artikulation von Worten, einem Herunterfallen des Unterkiefers oder des Kopfes sowie von einem Einknicken in den Knien oder einem unsicheren Gang. In der Mehrzahl der Fälle betrifft der Tonusverlust die untere Extremität sowie die Nacken- und Gesichtsmuskulatur. Bei Kindern stellt sich die Kataplexie vor allem zu Krankheitsbeginn etwas atypisch dar. Die betroffenen Kinder fallen durch ein hypotones („flapsiges“) Gangbild oder durch hyperkinetisch-dystones Bewegungsmuster auf [10]. Typisch sind Ptosis, ein bizarres Grimassieren der Gesichtszüge mit perioralen Automatismen und repetitive Zungenprotrusionen. Die Atemmuskulatur und die glatte Muskulatur sind nie betroffen. Die Kataplexie wird immer durch Emotionen ausgelöst, typischerweise durch positive Emotionen, vor allem herzhaftes Lachen, überraschende und unerwartete Situationen oder während Spiel- bzw. Sportaktivitäten [11 - 13]. Zu den stärksten Auslösern gehört das Erzählen von Witzen oder pointierter Situationen. Selbst die gedankliche Vorstellung einer solchen Situation genügt, um den Tonusverlust auszulösen. Zu den häufigsten negativen Auslösern zählen Wut, Angst und Verlegenheit, seltener auch Sorgen, Schmerzen oder Scham. In Einzelfällen führen auch Aufregung, Erschrecken und Orgasmus zur Kataplexie. Unspezifische Symptome wie verschwommen sehen und ein Erstickungsgefühl können vorkommen, ebenso vegetative Symptome wie Tachykardie, Blutdruckerhöhungen oder Schwitzen. Längere Episoden, das

Tabelle 1: Kataplexie-Kriterien nach Honda (alle 5 Kriterien müssen vorliegen) [27]

1. Plötzlicher bilateraler Tonusverlust der Skelettmuskulatur
2. Provokation durch starke Emotionen
3. Erhaltenes Bewusstsein und erhaltenes Gedächtnis
4. Kurze Dauer
5. Ansprechen auf antikataplektische Medikation

heisst länger als 30 Minuten, werden als Status cataplecticus bezeichnet und treten nach abruptem Absetzen antikataplektischer Medikamente auf [14, 15].

Differenzialdiagnose der Kataplexie mit besonderer Berücksichtigung epileptischer Anfälle

Die Abgrenzung von Kataplexie zu epileptischen Anfällen sollte kein generelles Problem darstellen. Es gibt jedoch spezielle Konstellationen und Aspekte, die in Abhängigkeit vom epileptischen Anfallstyp differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können, insbesondere bei milden Kataplexien, atypischen Formen oder seltenen Kataplexien.

Die Stürze im Rahmen eines tonisch-klonischen generalisierten Anfalls können aufgrund des Bewusstseinsverlustes, der tonisch-klonischen Phase und der längeren Dauer klar von Stürzen bei generalisierter Kataplexie abgegrenzt werden. Der Tonusverlust bei astatischen und atonischen Anfällen ist hingegen von vergleichbarer kurzer Dauer, aber meist abrupter und kompletter als bei der Kataplexie [16, 17]. Der Begriff des kataplektischen Tonus-„Verlustes“ ist insofern irreführend, da der Beginn von Kataplexien selten abrupt auftritt, und der Verlauf durch ein „waxing and waning“ gekennzeichnet ist. Typischerweise unterbrechen kurze phasische Muskeltonuserhöhungen die Muskelatonie, was klinisch als repetitive kurze Zuckungen („twitches“) imponiert. Dies führt dazu, dass der Sturz nicht komplett, sondern stufenartig erfolgt und die Patienten oftmals die Möglichkeit haben, sich abzustützen oder hinzusetzen. In manchen Fällen breitet sich die generalisierte Muskelatonie über mehrere Sekunden in kranio-kaudaler Richtung aus, was die Patienten generell vor Stürzen bewahrt [18, 19]. Entsprechend selten führen kataplektische Anfälle zu ernsthaften Verletzungen im Vergleich zu teilweise schweren Verletzungen bei astatischen epileptischen Anfällen. Nur bei kindlicher Kataplexie sind Verletzungen, meist oberflächliche Hämatome häufig [20].Für manche Narkolepsie-Patienten stehen weniger der Tonusverlust mit Sturz im Vordergrund, sondern viel häufiger die Unfähigkeit sich zu bewegen bzw. aus dem Liegen oder Sitzen aufzustehen (sog „affektive Adymie“) [21, 22]. Die kurzen intermittierenden Muskeltonuserhöhungen während Kataplexien können mit Myoklonien oder Tics verwechselt werden. Insbesondere partielle Kataplexien der Arme müssen gegen bilaterale Armmyoklonien bei juveniler Myoklonus-Epilepsie (JME) abgegrenzt werden, zumal das Erkrankungsalter beider Erkrankungen ähnlich und das Bewusstsein während Myoklonien auch bei JME-Patienten erhalten ist. JME-Patienten beschreiben jedoch bereits anamnestisch positive Myoklonien mit Wegschleudern von in der Hand gehaltenen Gegenständen. Zudem helfen die morgendliche Prädilektion der Myoklonien und die typischen EEG-Veränderungen bei der Abgrenzung. Die Kataplexie tritt zwar per definitionem bilateral auf, unilaterale Manifestationen sind mit bis zu 19 % der Fälle jedoch nicht selten [23]. Unilaterale oder seitendominante Kataplexie finden sich vor allem im Gesicht perioral und können mit fokalen epileptischen Anfällen verwechselt werden. Vor allem zu Krankheitsbeginn präsentiert sich die Kataplexie mit vielen positiven (tonischen und dyston-dyskinetischen) und negativen (hypotonen) Bewegungsauffälligkeiten, die erst im Verlauf der Erkrankung in den Hintergrund treten [10]. Dies bedeutet, dass die Kataplexie vor allem bei Kindern erst mit zunehmender Krankheitsdauer der klassischen Definition entspricht und vorher gegen andere Bewegungsstörungen inklusive epileptischer Anfälle abzugrenzen ist [24]. Die emotionalen Trigger sind normalerweise ein zuverlässiges Kriterium für Kataplexie. Es ist allerdings zu beachten, dass die Trigger individuell verschieden und die Schwelle der emotionalen Auslösung so niedrig sein kann, dass sie nur bei sorgfältiger Anamnese deutlich werden. Zudem gibt es seltene Fälle mit spontanem Auftreten der Kataplexie. Epileptische gelastische Anfälle stellen eine wichtige Differenzialdiagnose zur Kataplexie dar [25, 26]. Bei verbleibender Unsicherheit kann im Einzelfall ein Medikamentenversuch mit einem trizyklischen Antidepressivum oder einem SSRI erfolgen [27].

Kataplexie-ähnliche Symptome bei Gesunden

Eine schwierige Abgrenzung der Kataplexie sind Kataplexie-ähnliche Symptome bei Gesunden getriggert durch starke Emotionen [12, 28]. Etwa 16 % in der Normalbevölkerung berichten über eine solche vorübergehende Schwäche während Emotionen [29]. Diese Episoden treten bei schläfrigen Personen auf, Auslöser sind Stress, Kummer oder Angst. Die Muskelschwäche betrifft überwiegend die Beine, während die Gesichtsmuskulatur weitgehend ausgespart bleibt [12]. Pathophysiologisch kommt es – vergleichbar mit dem Mechanismus der Kataplexie – über absteigende Bahnen zu einer Inhibition der Motoneurone auf spinaler Ebene. Interessanterweise findet man auch bei herzhaftem Lachen eine Suppression des H-Reflexes. Dies wirft die prinzipielle Frage auf, ob die Kataplexie eine Extremvariante einer physiologischen emotional induzierten Muskelschwäche ist.

Neurobiologie der Kataplexie

Die Kataplexie wird traditionell als dissoziiertes REM-Schlaf-Phänomen erklärt. Nach dieser Hypothese stellt die Muskelatonie eine Intrusion des REM-Schlafs während des Wachseins dar, und der Tonusverlust der Kataplexie entspricht der normalen REM-Schlafatonie, die normalerweise verhindert, dass Träume während des REM-Schlafes ausagiert werden [30]. Vermutlich werden bei der Kataplexie die gleichen absteigenden

ponto-medullären Bahnen rekrutiert, die auch die REM-Schlafatonie vermitteln. Der Ausgangspunkt besteht in einer Aktivierung spezifischer Nuclei in der dorsalen Pons, latero-dorsaler (LDT) und pedunkulopontiner tegmentaler Nuclei (PPT). Diese Aktivierung generiert über exzitatorische Bahnen der medialen Medulla eine glyzinerge Inhibition spinaler Motoneurone. Die aktive Hemmung der Motoneurone auf Rückenmarksebene ist der Grund, warum während der Kataplexie die Muskeleigenreflexe erloschen sind. Analog ist auch der H-Reflex, das elektrophysiologische Korrelat des monosynaptischen Reflexbogens, während der Kataplexie und während des REM-Schlafes maximal supprimiert. Die beiden Symptome Schlaflähmung und hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen werden ebenfalls als dissoziierte REM-Schlafphänomene erklärt. Während die Schlaflähmung vermutlich auch eine REM-Schlafatonie darstellt, sind hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen vermutlich Träume des REM-Schlafs, die während des Wachseins auftreten. Broughton hat aufgrund der dissoziativen Phänomene bei der Narkolepsie bereits in den 90iger Jahren die Theorie der „state boundary dyscontrol“ als Kernkonzept der Narkolepsie vorgeschlagen [31]. Seiner Theorie folgend fehlt Narkolepsie-Patienten ein „neuronaler Klebstoff“ („neuronal glue“), der die Vigilanzzustände zusammenhält, sodass die Zustände Schlaf und Wach in ihre Einzelbestandteile zerfallen und unkontrolliert, isoliert voneinander auftreten können. Die Instabilität der Vigilanzzustände könnte auch erklären, warum Narkolepsie-Patienten am Tage unvermittelt einschlafen und nachts nicht schlafen können. Sowohl Wachheit wie auch Schlaf sind zu instabil, um aufrechterhalten werden zu können. Die Hypothese der „state boundary dyscontrol“ hat mit der Entdeckung der Orexine/Hypokretine eine eindrucksvolle Bestätigung gefunden [2, 32]. Zahlreiche tierexperimentelle und humane Daten weisen darauf hin, dass die Hypokretine eine integrative Funktion haben, die verschiedenen neuronalen Systeme zu orchestrieren, und möglicherweise stellen sie den „neuronal glue“ dar, der Schlaf und Wachsein stabilisiert.

Auch wenn das Konzept der dissoziativen Zustände zahlreiche Befunde der Narkolepsie erklären kann, blieb es in den letzten Jahren nicht unumstritten. So war der Mechanismus, wie Emotionen an der Auslösung der Kataplexie beteiligt sind, durch die dissoziativen Phänomene nicht ausreichend erklärt. Alternative Hypothesen wie „atonic immobility“, eine abortive Form des Totstellreflexes wurden vorgeschlagen [33]. Die Zusammenhänge zwischen emotionalen Triggern und Muskelatonie konnten in den letzten Jahren durch elektrophysiologische Untersuchungen und mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) näher geklärt werden. So zeigten hypokretindefiziente Narkolepsie-Kataplexie-Patienten bei der Startle-Reflex-Untersuchung und gleichzeitiger emotionaler Stimulation keine Verstärkung der Startle-Reaktion bei unangenehmen Reizen [34]. Dieses Fehlen der physiologischen Startle-Reaktion wird nahezu ausschliesslich bei Patienten mit amygdalärer Läsion oder Dysfunktion gefunden. Zudem konnte mittels fMRI gezeigt werden, dass Narkolepsie-Patienten beim Betrachten von humorvollen Bildern eine fehlende Aktivierung der hypothalamischen Region (passend zum Orexin-/Hypokretin-Defizit), dafür eine Überaktivierung der Amygdala haben [35]. Hingegen fehlte die physiologische Aktivierung der Amygdala bei einer klassischen aversiven Konditionierungsaufgabe [36]. Zusammenfassend suggerieren diese Befunde eine mögliche primäre Amygdala-Dysfunktion bei Narkolepsie. Diese Hypothese ist gut vereinbar mit neueren Studienergebnissen, die auf eine relevante Rolle des Hypokretin-/Orexin-Systems beim Belohnungslernen und bei Suchterkrankungen weisen [2, 3, 37]. Tatsächlich ist auch bei hypokretin-defizienten Narkolepsie-Patienten die Verarbeitung von Belohnungsreizen sowohl bei der Erwartung von Belohnungsreizen wie auch während der Belohnungsphase gestört [38].

Tabelle 2: Differenzialdiagnose der Kataplexie

Kataplexieähnliche Episoden bei normalen Gesunden
Startle-Syndrome
Atonische und astatische epileptische Anfälle
Gelastische Anfälle
Synkopen, insbesondere gelastische Synkopen
Drop attacks
Stürze im Rahmen anderer Genesen (v.a Hypokalämie, Myasthenia gravis u.a.)
Transitorische Attacken im vertebrobasilären Stromgebiet

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der Kataplexie beruht allein auf der klinischen Anamnese, da Kataplexien praktisch nie während der ärztlichen Konsultation auftreten und bisher kein Test etabliert ist, der Kataplexien zuverlässig evoziert oder im freien Intervall diagnostizieren kann [39]. Da die Patienten während der Kataplexie das Bewusstsein nicht verlieren und den Ablauf meist lückenlos mitbekommen, bereitet die Diagnose bei klar

abgrenzbaren Kataplexien und sorgfältiger Anamnese wenig Probleme. Wichtig sind Fragen nach kurzen Episoden einer verwaschenen Sprache, einem Schweregefühl der Zunge oder einem Herabfallen der Augenlider und/oder des Unterkiefers, um subtile partielle Kataplexien nicht zu verpassen. Da häufig die Beine betroffen sind, sollte auf Worte wie „Einknicken in den Beinen“ oder dem „Gefühl der weichen Knie“ geachtet werden. Bei Kindern sollte gezielt auf die oben erwähnten dyston-dyskinetischen oder hypotonen Bewegungsauffälligkeiten geachtet werden. Obligat ist die gute Dokumentation der emotionalen Trigger oder deren gedankliche Antizipation. Auch wenn per definitionem die Kataplexie bilateral auftritt, spricht ein einseitiges Auftreten prinzipiell nicht gegen eine Kataplexie. Standardisierte validierte Fragebögen zur Kataplexie, zum Beispiel „Stanford Cataplexy Questionnaire“ bzw. zur Narkolepsie, wie die „Swiss Narcolepsy Scale“ (< 0 Punkte suggestiv für Narkolepsie) [12] oder zur Schläfrigkeit („Epworth Sleepiness Score“ üblicherweise > 14/24 Punkte) haben eine hohe Sensitivität und Spezifität (ca 80-90 %). Die Swiss Narcolepsy Scale korreliert zudem gut mit dem vorliegenden Hypokretindefizit. Der neurologische Status ist im kataplexiefreien Intervall unauffällig. Während der Kataplexie hingegen sind die Muskeleigenreflexe erloschen. Sollte also die seltene Situation auftreten, dass eine Kataplexie während der ärztlichen Konsultation auftritt, sind rasch die Muskeleigenreflexe zu prüfen. Elektrophysiologische Untersuchungen oder bildgebende Verfahren sind für die Diagnose der sporadischen Kataplexie wenig hilfreich. Im EEG finden sich üblicherweise Zeichen der Schläfrigkeit mit Übergängen in physiologische Schlafstadien oder Übertritt in REM-Schlaf innerhalb von 20 Minuten und eventuell vegetative Zeichen, beispielsweise plötzliches starkes Schwitzen. Die während der Kataplexie nachgewiesene Suppression des H-Reflexes ist unspezifisch und findet sich auch während exspiratorischer Manöver wie forcierte Ausatmung, Husten, simuliertes Lachen und herzhaftes Lachen [40]. Zwei Gruppen haben unabhängig voneinander eine gesteigerte Startle-Response bei akustischer Stimulation gefunden [34, 41]. Ob diese diagnostisch zu verwerten ist, bleibt noch unklar. Die Polysomnographie, Vigilanztests (MLST) und Laborparameter (HLA-Marker, Hypokretin im Liquor, Trib2-Antikörper) dienen der Diagnose der Narkolepsie. Bestimmte Befundkonstellationen sind direkt mit dem Vorliegen der Kataplexie assoziiert. So ist der positive Nachweis bestimmter HLA-Marker im Rahmen der Narkolepsie eng an das Vorliegen der Kataplexie gebunden, das heisst nur bei klarer Kataplexie finden sich spezifische HLA-2-Subtypen in der DQ-Region, DQB1*0602, HLA DQA1*0102 [42], während bei atypischer Kataplexie und bei monosymptomatischer Narkolepsie (= Narkolepsie ohne Kataplexie) die Wahrscheinlichkeit des Nachweises der HLA-Marker auf das Niveau der Normalbevölkerung (12-38 %) sinkt. Eine ähnlich enge Assoziation findet sich zwischen dem Vorliegen einer Kataplexie und dem Orexin-/Hypokretin-Defizit im Liquor [2, 43]. Die PSG weist narkolepsietypische Befunde (fakultativ SOREM sleep-Episode, Schlaffragmentierung und längere Wachphasen) nach, der MSLT objektiviert die Einschlafneigung der Patienten zu definierten Tageszeiten sowie das Auftreten von zwei oder mehr SOREM-Episoden. Die Spezifität des MSLT steigt mit der Anzahl der SOREM-Episoden bei gleichzeitig kurzer Einschlaflatenz (< 5 Minuten) mit einer Spezifität von bis zu 97 % und Sensitivität von ca. 70 % [44]. Die strukturelle bildgebende Diagnostik ist bei sporadischer Narkolepsie unauffällig, bei seltenen symptomatischen Formen finden sich Läsionen in der Pons oder im Hypothalamus [45 , 46]. Frühe Studien mit der „voxel based morphometry“ (VBM) hatten Narkolepsie-typische Befunde suggeriert [47], was durch nachfolgende Studien nicht bestätigt wurde [48, 49].

Pharmakologische Therapie der Kataplexie

Symptomatische Therapie

Die Therapie der Kataplexie steht im Gegensatz zur Therapie der behindernden Tagesschläfrigkeit weniger im Vordergrund. Die Patienten fühlen sich durch die Kataplexien meist weniger beeinträchtigt und haben gelernt, mit den emotionalen Triggern umzugehen bzw. Kataplexie auslösende Situationen zu vermeiden. Eine Pharmakotherapie sollte sich daher an der Ausprägung und Häufigkeit der Kataplexien orientieren, ist aber bei generalisierten Kataplexien unumgänglich. Trizyklische Antidepressiva sind seit den 60-er Jahren weltweit zur Behandlung der Kataplexie eingesetzt worden, obwohl es bis heute keine offizielle Zulassung dafür gibt und alle Vertreter dieser Gruppe off-label-Produkte sind. Der Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva ist unspezifisch und involviert eine Vielzahl von Transmitter- und Rezeptorgruppen. Während man früher den anticholinergen und damit REM-Schlaf-supprimierenden Effekt als einen entscheidenden Mechanismus gegen Kataplexien angenommen hat, zeigten spätere Studien eine lineare Dosis-/Wirkungsbeziehung der (nor)adrenergen und serotinergen Aktivität [50]. Die beste Datenlage ist für Clomipramin verfügbar, prinzipiell sind andere Vertreter aus dieser Substanzgruppe aber ebenso geeignet. Übliche Tagesdosierungen liegen zwischen 50-75 mg, es können jedoch bereits niedrige Dosierungen von 10-20 mg wirksam sein. Wegen des ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungsprofils, wie Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Akkommodationsstörungen, Tachykardien oder Harnverhalt sowie Gewichtszunahme werden heute Serotonin „re-uptake“-Hemmer (SSRI) bevorzugt. Ähnlich wie für die klassischen trizyklischen Antidepressiva liegen für diese Subtanzen kaum kontrollierte Studien bei Narkolepsie-Patienten vor. Der Wirkmechanismus der SSRI

ist im Vergleich zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva spezifischer, ihre Wirkstärke aber weniger ausgeprägt, weshalb höhere Dosierungen für den vergleichbaren kataplektischen Effekt notwendig sind. Fluoxetin wird in Dosierungen von 20-60 mg pro Tag, Paroxetin in Dosierungen von 20-40 mg pro Tag gegeben. Das Nebenwirkungsprofil ist typisch für die SSRI. Nervosität, gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Libidostörungen sind führend, selten können Bewegungsstörungen induziert werden. Auch Norepinephrin-/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zum Beispiel Venlafaxin, können in Dosierungen von 37,5-300 mg pro Tag eingesetzt werden [51]. Spezifische Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) können ebenfalls eingesetzt werden, ihre Wirkung ist jedoch schwächer und das Nebenwirkungsprofil geringer ausgeprägt. Übliche Dosierungen von Atomexetin sind 18-100 mg pro Tag, von Reboxetin 2-10 mg pro Tag, von Viloxazin 100-200 mg pro Tag [52]. Das Problem der Toleranzentwicklung bei der Behandlung von Kataplexien betrifft vor allem die trizyklischen Antidepressiva und ist bei Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern weniger ausgeprägt. In Ausnahmefällen können auch Selegilin, Pemolin und Mazindol eingesetzt werden, allerdings sind teils schwere Nebenwirkungen (zum Beispiel Hepatotoxizität) zu beachten. Neuere Therapieformen stehen mit Gammahydroxybutyrat bzw. dessen Natriumsalz (Sodium Oxybate) zur Verfügung. Der Vorteil dieser Substanz besteht in der gleichzeitigen Wirksamkeit gegen die Tagesschläfrigkeit und den gestörten Nachtschlaf. Das Medikament wurde 1990 in den USA wegen des hohen Missbrauchs durch Bodybuilder zum Muskelaufbau von der FDA vom Markt genommen und ist nach mehreren doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien unter Beachtung eines besonderen Pharmakovigilanzprogramms auch in Europa/Schweiz zugelassen worden [53, 54]. Das Medikament ist als flüssige Form (Xyrem®) erhältlich und muss wegen seiner kurzen Halbwertszeit zweimal pro Nacht eingenommen werden, die erste Dosis unmittelbar vor dem Schlafengehen sowie etwa vier Stunden später. Die empfohlene Gesamtdosis liegt bei 3-6 g, in Einzelfällen muss bis 9 g pro Nacht gesteigert werden. Das Nebenwirkungsprofil sind vor allem Kopfschmerzen, Übelkeit, virale Effekte, Schmerzen und Sedierung, therapielimitierend sind häufig Enuresis-induziertes Schlafwandeln sowie die potenzielle Missbrauchsgefahr oder Abhängigkeit. Bei Narkolepsie-Patienten sind allerdings bisher nur wenige solche Fälle dokumentiert.

Mögliche zukünftige Therapieoptionen

Substitution von Hypokretinen/Orexinen

Nach Entdeckung des Hypokretin-Defizits als kausale Ursache der Narkolepsie-Kataplexie wurde rasch die Idee einer Substitutionstherapie von Hypokretinen verfolgt. Verfügbare Daten liegen über die Substitution des Neuropeptids selbst, den Einsatz von Hypokretin-/Orexin-Agonisten, Transplantation von Hypokretin-produzierenden Zellen sowie die Gentherapie vor. Die Substitution des Neuropeptids selbst ist wegen der kurzen Halbwertszeit und der geringen Passage der Blut-Hirn-Schranke problematisch. An einem narkoleptischen Mausmodell konnte ein Effekt auf Kataplexie-ähnliche Arrestsymptome nur bei kontinuierlicher, intraventrikulärer Gabe von Hypokretinen beobachtet werden. Vielversprechend hingegen war die Gabe von Orexin-Agonisten, die eine längere Halbwertszeit haben und die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Präklinische Studien beim Menschen konnten die positiven Ergebnisse im Tierexperiment allerdings nicht bestätigen [55, 56]. Einen anderen Ansatz verfolgt man mit der Transplantation von Hypokretin-produzierenden Zellen. An Hypokretin-defizienten Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass die transplantierten Zellen tatsächlich Hypokretin ins Gewebe abgaben und einen klinischen Effekt auf die narkoleptische Tetrade inklusive Kataplexie-ähnlicher Arreste hatten [57]. Auch gentherapeutische Ansätze [58, 59] sind im Tierexperiment verfügbar, lassen aber noch keine Konklusionen für die Therapie am Menschen zu.

Immunmodulatorische und immun-suppressive Therapien

Die Hypothese einer immunvermittelten Zerstörung der hypothalamischen Hypokretin-/Orexin-Neurone wird durch neue Ergebnisse gestützt. Ein möglicher pathognomonischer Antikörper im Blut wurde kürzlich identifiziert [60]. Dies eröffnet die Perspektive für immun-modulatorische Therapien mit dem Ziel die verbliebenen Hypokretin-Neurone möglichst frühzeitig vor einer weiteren Destruktion zu bewahren. Die Gabe von Kortikoiden und serieller IV-Immunglobulingabe sind in Einzelfällen oder kleinen Fallserien mit unterschiedlichem Ergebnis publiziert worden, teils mit beeindruckender Reduktion der Kataplexien. Bisher fehlen langfristige Verläufe und dokumentierte objektive Marker der Remission, zum Beispiel die Verlängerung der Schlaflatenzen im MSLT bzw. im MWT oder serielle Hypokretinmessungen [61-63]. Therapeutische Empfehlungen können aus den bisher verfügbaren Daten nicht gezogen werden. Das Hauptproblem dieser Studien und zukünftige Aufgabe der Forschung ist, die Narkolepsie-Patienten im frühen Krankheitsstadium zuver-

lässig zu erfassen, um die Progredienz der Erkrankung kausal beeinflussen zu können.

Referenzen

1. *Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. Med Clin North Am 1960; 44: 955-968*
2. *Baumann C, Bassetti CL. Hypokretins (orexins) and sleep-wake disorders. Lancet Neurol 2005; 4: 673-682*
3. *Scammell E, Saper CB. Orexin, drugs and motivated behaviors. Nat Neurosci 2005; 10: 1286-1288*
4. *Ohajon MM, Priest RG, Zulley J et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. Neurology 2002; 58: 1826-1833*
5. *Gelardi JAM, Brown JW. Hereditary cataplexy. JNNP 1967; 30: 455-457*
6. *Rye DB, Dihenia B, Weissmann JD et al. Presentation of narcolepsy after 40. Neurology 1998; 50: 459-465*
7. *Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. Neurology 2001; 57: 2029-2033*
8. *van Dijk JG, Lammers GJ, Blansjaar BA. Isolated cataplexy of more than 40 years duration. Br J Psychiatry 1991; 159: 719-721*
9. *Guilleminault C. Cataplexy in Narkolepsy. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (eds): Proceedings of the First International Symposium on Narcolepsy. Montpellier: Spectrum Publications Inc., 1976: 125-143*
10. *Plazzi G, Pizza F, Palaia V et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. Brain 2011; 134; 3477-3489*
11. *Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC et al. Validation of cataplexy questionnaire in 983 sleep disordered patients. Sleep 1999; 22: 77-87*
12. *Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: A reappraisal. J Sleep Res 2004; 13: 395-406*
13. *Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL et al. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. Sleep Med 2011; 12: 12-18*
14. *Martinez-Rodriguez J, Iranzo A, Santamaria J et al. Status catapleticus induced by abrupt withdrawal of clomipramine. Neurologia 2002; 17: 113-117*
15. *Poryazova R, Siccoli M, Werth E, Bassetti CL. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine. Neurology 2005; 65: 967-968*
16. *Plazzi G, Tonon C, Rubboli G et al. Narcolepsy with cataplexy associated with holoprosencephaly misdiagnosed as epileptic drop attacks. Mov Disord 2010; 25: 788-790*
17. *McLeod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. Epileptic Disord 2005; 7: 13-17*
18. *Parkes JD, Barasiter M, Marsden CD et al. Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. Acta Neurol Scand 1975; 52: 337-353*
19. *Rubboli G, d'Orsi G, Zanboni A et al. A video-polygraphic analysis of the cataplectic attack. Clin Neurophysiol 2000; 111(Suppl 2): 120-128*
20. *Guilleminault C, Peayo R. Narcolepsy in prepubertal children. Ann Neurol 1998; 43: 135-142*
21. *Rosenthal C. Über das Auftreten von halluzinatorisch-kataplektischem Angstssyndrom, Wachanfällen und ähnlichen Störungen bei Schizophrenen. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 1939; 102: 11-38*
22. *Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. Neurol Clin 1996; 14: 545-571*
23. *Gelb M, Guilleminault C, Kraemer H et al. Stability of cataplexy over several months. Sleep 1994; 17: 265-273*
24. *McLeod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. Epileptic Disord 2005; 7: 13-17*
25. *Duchowny MS, Deray MJ, Papazian O. Narcolepsy-cataplexy and gelastic atonic seizures. Neurology 1985; 35: 775-776*
26. *Jacome DE, Risko M. Pseudocataplexy gelastic atonic seizures. Neurology 1984; 34: 1381-1383*
27. *Honda Y. Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences. In: Honda Y and Juji T (eds): HLA in Narcolepsy. Berlin: Springer Verlag, 1988: 24-75*
28. *Paskind HA. Effect of laughter on muscle tone. Archi Neurol and Psychiatr 1932; 623-628*
29. *Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. Adv Neurol 1995; 67: 65-77*
30. *Hishikawa Y, Kaneko Z. Electroencephalographic study on narcolepsy. Electroencephalogr Clin Neuro Physiol 1965; 18: 249-259*
31. *Broughton R, Valley V, Aguirre M et al. Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy. A laboratory perspective. Sleep 1986; 9: 205-215*
32. *Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (Orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet 2000; 355: 39-40*
33. *Overeem S, Lammers GJ, van Djik JG. Cataplexy: Tonic immobility rather than "REM sleep atonia"? Sleep Med 2002; 3: 471-477*
34. *Khatami R, Birkmann S, Bassetti CL. Amygdala dysfunction in narcolepsy/cataplexy. J Sleep Res 2007; 16: 226-229*
35. *Schwartz S, Ponz A, Poryazova R et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. Brain 2008; 131: 514-522*
36. *Ponz A, Khatami R, Poryazova R et al. Reduced amygdale activity during aversive conditioning in human narcolepsy. Ann Neurol 2010; 67: 394-398*
37. *Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: A dichotomy in Orexin function. TNS 2006; 26: 571-577*
38. *Ponz A, Khatami R, Poryazova R et al. Abnormal reward activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. Ann Neurol 2010; 67: 190-200*
39. *Krahn LE, Boeve BF, Olson BF. A standardized test for cataplexy. Sleep Med 2000; 1: 125-130*
40. *Overeem S, Taal W, Gezici Öcal E et al. Is motor inhibition during laughter due to emotional or respiratory influences? Psychophysiology 2004; 41: 254-258*
41. *Lammers GJ, Overeem S, Tijssen MA, van Dijk JG. Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: A neurophysiological study between attacks. Clin Neurophysiol 2000; 111: 1276-1281*
42. *Mignot E, Lin L, Rogers W et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy/cataplexy in three ethnic groups. AMJ Hum Gent 2001; 68: 686-699*
43. *Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol 2002; 59: 1553-1562*
44. *Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of Multiple Sleep Latency Test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. Sleep 1997; 20: 620-629*
45. *Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep Med Rev 2005; 9: 269-310*
46. *Kanbayashi T, Sagawa Y, Takemura F et. al. The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 11: 235-241*
47. *Draganski B, Geisler P, Hajak G et al. Hypothalamic grey matter change*

in narcoleptic patients. Nat Med 2002; 8: 1186-1188

48. *Overeem S, Steens SC, Good CD et al. Voxel-based morphometry in hypocretin deficient narcolepsy. Sleep 2003; 26: 44-46*
49. *Kaufmann C, Schuld A, Pollmächer T, Auer DP. Reduced cortical grey matter in narcolepsy: Preliminary findings with voxel-based morphometry. Neurology 2002; 58: 1852-1855*
50. *Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. Prog Neurobiol 1997; 52: 27-78*
51. *Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of narcoleptic syndrome. JSR 1996; 5(Suppl 1): 217*
52. *Larrosa O, de la Llave Y, Bario S et al. Stimulant and anticataplectic effects of Reboxetine in patients with narcolepsy. Sleep 2001; 24: 282-285*
53. *U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. Sleep 2002; 25: 42-49*
54. *US Xyrem® Multicenter Study Group. A 12-month, open-label multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. Sleep 2003; 26: 31-35*
55. *Porter RA, Chan WN, Coulton S et al. 1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the Orexin-1 receptor. Bioorg & Med Chem Lett 2001; 11: 1907-1910*
56. *Langmead CJ, Jerman JC, Brough SJ et al. Characterisation of the binding of [3H]-SB-674042, a novel non-peptide antagonist to the human Orexin-1 receptor. Br J Pharmacol 2004; 141: 340-346*
57. *Mieda M, Willie JT, Hara J et al. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an Orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. Proc Nat Acad Sci USA 2004; 101: 4649-4654*
58. *Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R et al. Orexin Gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. J Neurosci 2011; 31: 6028-6040*
59. *Liu M, Thankachan S, Knaur S et al. Orexin (hypocretin) gene transfer diminishes narcoleptic sleep behavior in mice. Eur J Neurosci 2008; 28: 1382-1393*
60. *Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S et al. Elevated tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. J Clin Invest 2010; 120: 713-719*
61. *Dauvilliers Y, Carlander B, Touchon J. Successful management of cataplexy with intravenous immunglobulins at narcolepsy onset. Ann Neurol 2004; 56: 905-908*
62. *Zuberi SM, Mignot E, Ling L et al. Variable response to intravenous immunglobulin therapy in childhood narcolepsy. J Sleep Res 2004; 13(Suppl 1): 828*
63. *Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. J Neurol 2008; 255: 1900-1903*

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Ramin Khatami
KompetenzZentrum für Schlafmedizin
Klinik Barmelweid
CH 5017 Barmelweid
Tel. 0041 62 857 2228
Fax 0041 62 857 2225
ramin.khatami@barmelweid.ch

Nächtliche Probleme bei Patienten mit Bewegungsstörungen

Florian Brugger[1], Stefan Hägele-Link[1], Stephan Bohlhalter[2], Sigrid von Manitius[1], Georg Kägi[1]
[1] Klinik für Neurologie, Kantonsspital, St. Gallen
[2] Neurorehabilitation und Verhaltensneurologie, Kantonsspital, Luzern

Zusammenfassung

Nächtliche Probleme, insbesondere Schlafstörungen, können bei einigen Bewegungsstörungen als typisches nicht-motorisches Symptom auftreten. Beim Parkinson-Syndrom kommt es zur Schlaffragmentierung, REM-Schlafverhaltensstörung, respiratorischen Störungen und vermehrt motorischen Parkinson-Symptomen als Ausdruck der nächtlichen OFF-Phase, die mit dem Schlaf interferieren. Auch die Parkinson-Therapie selbst kann Schlafstörungen hervorrufen und somit zu einer vermehrten Tagesschläfrigkeit führen. Während bei den Parkinson-Syndromen die Schlafstörungen gut untersucht wurden, ist das Wissen bei anderen Formen der Bewegungsstörungen, insbesondere bei den hyperkinetischen Bewegungsstörungen begrenzt. Eine besondere Bedeutung wird der REM-Schlafverhaltensstörung als Synukleinopathie, die eigentlich nicht zu den Bewegungsstörungen gezählt werden kann, und dem „Restless Legs"-Syndrom mit den periodischen Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) aufgrund deren Assoziation mit den Bewegungsstörungen beigemessen. In der Übersichtsarbeit werden die verschiedenen Aspekte, die während der Nacht bei den einzelnen Bewegungsstörungen berücksichtigt werden müssen, beschrieben.

Epileptologie 2012; 29: 41 – 50

Schlüsselwörter: Schlafstörungen, Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson

Nocturnal Disturbances in Patients with Movement Disorders

Nocturnal disturbances in movement disorders, particularly sleep disorders, can often be described as characteristic non-motor symptoms. In Parkinsonian syndromes sleep fragmentation, REM-sleep behaviour disorders, respiratory problems and increased motor symptoms due to loss of efficacy of the medical treatment during nighttime interfering with sleep efficacy can occur. Even medical treatment can evoke sleep disturbances and result in excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease (PD). In PD nocturnal problems have systematically been investigated in the past, however, knowledge about similar problems in other movement disorders especially in hyperkinetic forms is rather limited. Within the scope of nocturnal problems in movement disorders importance is also attributed to the REM-sleep behaviour disorder as synucleinopathy, even though it cannot be regarded as a genuine movement disorder. Similarly restless legs syndrome (RLS) and periodic movement during sleep (PLMS) are discussed here due to their association with movement disorders. In this review we describe clinically relevant aspects of nocturnal problems occurring in both hypokinetic and hyperkinetic movement disorders.

Key words: Sleep disorders, movement disorders, Parkinson's disease

Les problèmes nocturnes auprès les patients avec des mouvements anormaux

Des problèmes nocturnes, en particulier des troubles du sommeil peuvent être des manifestations typiques non-motrices de certains mouvements anormaux.

Le syndrome parkinsonien peut être accompagné d'une fragmentation du sommeil, de troubles comportementaux en sommeil paradoxal, de troubles respiratoires et d'un accroissement des symptômes moteurs du Parkinson sous forme de phases OFF nocturnes qui sont tous des facteurs pouvant perturber le sommeil.

La thérapie de la maladie de Parkinson peut elle-même provoquer des insomnies et conduire ainsi à une somnolence diurne accrue.

Alors que les troubles du sommeil en relation avec les syndromes parkinsoniens ont fait l'objet d'études approfondies, les données concernant d'autres mouvements anormaux, en particulier les mouvements anormaux hyperkinétiques, sont limitées.

Une importance particulière est accordée aux troubles du comportement du sommeil RBD en tant que Synucleinopathie – qui isolée n'appartient pas aux mouvements anormaux – ainsi qu'au syndrome des jambes sans repos avec ses mouvements périodiques

des jambes pendant le sommeil (PLMS) en raison de leur association avec les mouvements anormaux.

Dans la vue d'ensemble des travaux sont décrits les différents aspects qui doivent être considérés lors de chacun des mouvements anormaux qui peuvent se manifester au cours de la nuit.

Mots clés : Parasomnie, insomnie, Maladie de Parkinson, mouvements anormaux

Einführung

Prinzipiell werden hypokinetische Bewegungsstörungen, hauptsächlich repräsentiert durch das Parkinson-Syndrom, und hyperkinetische Bewegungsstörungen unterschieden, zu denen Dystonie, Chorea, Myoklonus, Tic und Tremor gezählt werden. In den letzten Jahren wurden die Schlafstörungen vor allem bei Parkinson-Patienten gut untersucht und beschrieben. Lange Zeit ging man davon aus, dass die Mehrzahl der hyperkinetischen Bewegungsstörungen in der Nacht sistieren. Rezente Untersuchungen zeigen jedoch, dass hyperkinetische Bewegungsstörungen durchaus auch im Schlaf auftreten und zu einem fragmentierten Schlaf führen können. Dieser Review hat zum Ziel, die nächtlichen Störungen von Patienten mit Bewegungsstörungen genauer zu beleuchten. Aufgrund der Assoziation mit Bewegungsstörungen werden wir auch noch auf das „Restless Legs"-Syndrom (RLS) mit dem „Periodic Limb Movement in Sleep" (PLMS) sowie auf die REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) eingehen.

Hypokinetische Bewegungsstörungen

Der typische Vertreter der hypokinetischen Bewegungsstörungen ist das Parkinsonsyndrom. Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) betrifft 1-2 % der Erwachsenen über dem 60. Lebensjahr. Die wichtigsten motorischen Symptome sind Rigor, Tremor (typischerweise ein Ruhetremor), Bradykinese und posturale Instabilität. Differenzialdiagnostisch muss das IPS von den selteneren und prognostisch ungünstigeren atypischen Parkinson-Syndromen wie zum Beispiel der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranuklearen Paralyse (PSP) und der kortikobasalen Degeneration (CBD) abgegrenzt werden.

Neben den motorischen kommt es beim IPS zu nicht-motorischen Symptomen wie zum Beispiel neuropsychiatrischen Störungen und Schlafstörungen. Letztere werden von bis zu 2/3 aller Parkinson-Patienten angegeben [1, 2] und führen zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit. Mit einer sorgfältigen Eigen- und Fremdanamnese und speziellen Skalen wie der „Parkinson's Disease Sleep Scale" (PDSS) [3] können die Beschwerden erfasst werden. Gezielt muss nach nächtlicher Unruhe, Albträumen sowie nächtlichem Schreien und „Um-sich-Schlagen" gefragt werden. Im Zweifel sollte eine schlafmedizinische Abklärung inkl. Polysomnographie (PSG) erfolgen, um andere Ursachen für eine erhöhte Tagesmüdigkeit auszuschliessen. Man unterscheidet zwischen primären Schlafstörungen als direkte Folge der Neurodegeneration im Bereich der schlafregulatorischen Hirmstammzentren, sekundären als Folge der motorischen Parkinson-Symptome und tertiären als Nebenwirkungen seitens der Parkinsontherapie [4].

Zu den primären Schlafstörungen gehört die RBD, worauf später separat eingegangen wird. Ein Zusammenhang zwischen dem RLS und dem IPS wurde diskutiert. Zwar haben beide Entitäten gemein, dass sie durch eine Störung des dopaminergen Systems bedingt sind. Dennoch gibt es keine eindeutigen Hinweise für eine erhöhte Prävalenz des RLS beim IPS, lediglich das gehäufte Auftreten von PLMS wird beschrieben [5]. In der Gruppe der sekundären Schlafstörungen führt insbesondere das vermehrte Auftreten der Parkinson-Symptome bei nachlassender Wirkung der Medikamente (nächtliche Akinese), das oft von Schmerzen und Dystonien begleitet ist, zur Schlaffragmentierung [6]. Letztere äussern sich typischerweise als frühmorgendliche OFF-Dystonie mit zum Beispiel einer Dorsalextension der Grosszehe. Die Dystonien ähneln den tagsüber von den Patienten im medikamentösen OFF erlebten Beschwerden [7]. Bei Patienten mit Ruhetremor konnten nachts mittels EMG rhythmische Muskelkontraktionen nachgewiesen werden, die mit Tiefe des Non-REM-Schlafes (NREM) an Amplitude und Häufigkeit abnahmen und durch den REM-Schlaf unterbrochen wurden [8, 9]. Prinzipiell können Parkinson-Symptome in allen Schlafphasen auftreten und zu einer Fragmentierung führen, am häufigsten in Phasen leichten Schlafes (NREM 1 und 2) [6]. Hingegen wird auch eine Verbesserung des Parkinsonsyndroms nach dem Schlaf beschrieben (Schlafbenefit), was als Erholung des dopaminergen Systems gedeutet wird [10]. Ein weiteres wichtiges Symptom stellt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom dar (OSAS). Bei 20-50 % der IPS-Patienten kommt es zu signifikanten Apnoen und in der Folge zur zusätzlichen Schlaffragmentierung [6]. Schnarchen als typisches Symptom des OSAS ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Tagesmüdigkeit beim IPS [11]. Bei der MSA, einer weiteren Synukleinopathie, kommt das OSAS ebenfalls sehr häufig vor [6]. Eine weitere respiratorische Störung bei der MSA ist das Auftreten des nächtlichen Stridors bedingt durch eine Dysfunktion der Stimmbandinnervation [12]. Es gibt Hinweise für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Stridors und unerwarteten nächtlichen Todesfällen bei der MSA [13]. Bei der PSP stehen vor allem die nächtliche Akinese, eine verkürzte Schlafzeit, wenig erholsamer Schlaf und vermehrte Wachphasen im Vordergrund. Der Anteil an REM-Schlaf ist vermindert und jener an NREM 1 erhöht. RBD und nächtliche respiratorische Störungen hingegen sind bei den Tauopathien wie der

progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder der kortikobasalen Degeneration (CBD) untypisch [12].

Bei den tertiären Schlafstörungen sind vor allem die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen unter der dopaminergen Therapie, allen voran der Dopaminagonisten (DA), zu erwähnen. Impulskontrollstörungen wie zum Beispiel zwanghafte Verhaltensweisen, können durchaus auch in den Nachtstunden auftreten. Hinweis dafür kann ein reduzierter Nachtschlaf nach Beginn der dopaminergen Therapie sein. Dyskinesien, eine Spätkomplikation der dopaminergen Therapie, können bis in den späten Abend auftreten und zu einem verzögerten Einschlafen führen.

Bei der Therapie der Schlafstörungen sollte man in einem ersten Schritt auf eine gute Schlafhygiene achten, wobei das Einhalten regelmässiger Schlaf- und Wachzeiten, das Vermeiden von längeren Schlafzeiten am Tag und körperliche Aktivität empfohlen werden. Wenn der Schlaf aufgrund einer nächtlichen Akinese fragmentiert oder verkürzt ist, muss mit der Therapie eine möglichst kontinuierliche und anhaltende dopaminerge Stimulation über die Nacht hinweg gewährleistet werden. Alle nicht-ergolinen DA stehen als Retardpräparate (Pramipexol und Ropinirol) oder als kontinuierliche, transdermale Darreichungsform über 24 Stunden (Rotigotin) zur Verfügung. Im Fall von Rotigotin tragen sie auch nachweislich zur Verbesserung der Schlafqualität bei [14]. Die Halbwertszeit von L-Dopa reicht meist nicht aus, um die Nacht zu überbrücken. Allerdings ist L-Dopa ebenfalls als Retardpräparat erhältlich. Die COMT-Hemmer können die Wirkung von L-Dopa verlängern, was zu Erkrankungsbeginn meist ausreicht, um nächtliche Akinesen zu verhindern. Hypnotika sollten aufgrund ihres Abhängigkeitspotenzials und der erhöhten Sturzgefahr als Nebenwirkung zurückhaltend eingesetzt werden. Benzopdiazepine beeinflussen den REM-Schlaf nur wenig, verlängern aber die NREM 2 und 3. Alle Antidepressiva mit Ausnahme von Trimipramin führen zu einer Suppression des REM-Schlafes. Antidepressiva können jedoch eine RBD verstärken oder auslösen und sollten daher mit Vorsicht bei Synukleinopathien verschrieben werden. Wenn die konventionelle medikamentöse Therapie zur Kontrolle der motorischen Probleme an ihre Grenzen gelangt, gilt es rechtzeitig die Indikation für invasivere Therapien wie die subkutane Apomorphin- oder duodenale L-Dopa-Infusion, welche allerdings in der Nacht in der Regel sistiert werden, oder alternativ für die tiefe Hirnstimulation (DBS) zu stellen. Aufgrund der Verbesserung des motorischen Parkinsonsyndroms und damit auch der nächtlichen Mobilität führt die DBS bilateral im Nucleus subthalamicus zu einer Verbesserung der Schlafqualität [15].

Nächtliche Psychosen, die medikamentös induziert oder Teil der neurodegenerativen Erkrankung sein können, sollten stufenweise angegangen werden. Zuerst müssen alle „halluzinogenen“ Medikamente gestoppt und die Therapie auf eine L-Dopa-Monotherapie umgestellt werden. Bei Persistenz der Psychosen wird die Zugabe von Quetiapin oder Clozapin notwendig, wobei gute Daten nur für das Clozapin bestehen [16]. Über Assessment und Therapie der RBD als mögliche Ursache eines gestörten Nachtschlafs wird im Folgekapitel näher eingegangen. Wenn eine vermehrte Tagesmüdigkeit trotz optimaler Therapie der nokturnalen Beschwerden weiter besteht, kann untertags auf Stimulantien wie Modafinil und Methylphenidat zurückgegriffen werden, auch wenn deren Effekt nicht immer befriedigend ist [16]. Eine Alternative stellt Natrium Oxybat dar [17]. Dopaminerge Substanzen, vor allem DA, können auch zu einer vermehrten, teils sogar alltagsrelevanten Tagesmüdigkeit führen. In diesem Fall muss das Präparat reduziert oder abgesetzt werden.

Hyperkinetische Bewegungsstörungen

Dystonie

Grundsätzlich werden die Dystonien in primäre und sekundäre Formen eingeteilt. Die primäre Dystonie mit frühem Erkrankungsbeginn (< 28 Jahre) ist in der Regel generalisiert und bei späterem Erkrankungsbeginn (> 28 Jahre) fokal (zum Beispiel zervikale Dystonie). Sekundäre Formen sind gekennzeichnet durch zum Beispiel strukturelle Läsionen oder metabolische Störungen.

Die wenigen Daten über Schlafstörungen bei primären fokalen Dystonien (zervikale Dystonie, kraniale Dystonien (Meige-Syndrom, oromandibuläre Dystonie, Blepharospasmus)) beschreiben eine erhöhte Einschlaflatenz, eine reduzierte Schlafeffizienz, weniger REM-Schlaf und gehäufte Arousals. Im Vergleich zum Wachzustand waren die unwillkürlichen Bewegungen mit zunehmendem Schlafstadium im NREM wie auch im REM-Schlaf an Amplitude und Häufigkeit deutlich vermindert, jedoch nicht gänzlich unterdrückt [18, 19]; das Bewegungsmuster der Dystonie blieb im Vergleich zum Wachzustand jedoch unverändert [20]. Vergleichbare Befunde liessen sich bei primär generalisierten Dystonien erheben [21]. Die Schlafqualität gemessen mit dem „Pittsburgh Sleep Quality Index“ war entsprechend schlechter bei Patienten mit fokaler Dystonie im Vergleich zu Gesunden, ohne dass eine erhöhte Tagesschläfrigkeit vorlag [22]. Patienten mit oromandibulärer Dystonie haben gehäuft nächtlichen, sekundären Bruxismus [12].

Myoklonus

Klinisch wird der Myoklonus eingeteilt nach Entstehungsort: i) kortikal, mit typischem, fokalem oder multifokalem Auftreten, distaler Betonung und kleiner Amplitude, kurzer Dauer und allenfalls auslösbar durch

sensiblen Stimulus; ii) subkortikal, welcher häufig generalisiert auftritt, proximal betont ist, eine grosse Amplitude und eine etwas längere Dauer aufweist und gegebenenfalls durch akustischen Stimulus ausgelöst wird; iii) spinal oder unterer Hirnstamm, der häufig eine Rhythmizität mit segmentalem Verteilungsmuster aufweist. Eine spezielle Unterform des spinalen Myoklonus stellt der propriospinale Myoklonus dar, der sich in einer kurzen Flexion von Nacken, Rumpf, Hüfte und evtl. Knie äussert und sich durch eine liegende Position oder Beklopfen von Brustbein/Bauchdecke provozieren lässt [23]. In einigen Fällen wird der propriospinale Myoklonus auch durch die Dämmerphase kurz vor dem Einschlafen verstärkt oder tritt gar nur in dieser Übergangsphase zwischen Wach-zu- Schlafzustand auf [24]. Die Diagnose kann elektrophysiologisch anhand der charakteristischen, langsamen kranio-kaudalen Ausbreitung (ca. 4-5m/s) erhärtet werden [25]. Dies kann entscheidend bei der Abgrenzung zum „psychogenen" rumpfbetonten Myoklonus sein. Neben diesen „nicht-epileptischen" Myoklonien gilt es bei der diagnostischen Aufarbeitung daran zu denken, dass Myoklonien aetiologisch auf einer Epilepsie (zum Beispiel juvenile Myoklonus-Epilepsie) beruhen können. Grundsätzlich gilt auch für den Myoklonus, was für andere hyperkinetische Bewegungsstörungen gilt. Durch die Inhibition der spinalen Motoneurone während des Schlafs kommt es in der Regel im tieferen Stadium des NREM- sowie im REM-Schlaf zu einer progredienten Inhibition der spinalen Motoneurone und damit zu einer Abnahme der Myoklonien. In einer PSG-Studie unterschiedlicher symptomatischer Arten von Myoklonus zeigte sich jedoch eine Zunahme der Myoklonien im NREM 1 (+185 %) und 2 (+201 %) bei Läsionen im unteren Hirnstamm und bei spinalen Läsionen. Im REM-Schlaf kam es zu einer ca. 50 %-igen Reduktion der Myoklonien [26]. Dieses Phänomen wurde damit erklärt, dass die Läsion absteigende inhibierende Bahnen (zum Beispiel Tractus reticulospinalis) betrifft und dadurch das spinale Motoneuron desinhibiert wird.

Chorea

Die wichtigste Erkrankung, die sich mit einer Chorea manifestiert, ist die Chorea Huntington mit einer Prävalenz von 4-8/100'000. Sie hat einen autosomaldominanten Erbgang und ist bedingt durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im Huntington-Gen. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen „Repeat"-Länge und Erkrankungsalter.

Klinisch können Patienten mit einer Chorea Huntington neben der Chorea auch Dystonien und Parkinsonismus sowie Störungen der Kognition und der emotionalen Stabilität aufweisen, die in zum Teil ausgeprägten Persönlichkeitsveränderungen und in einer Demenz enden [27].

Schlafstörungen werden in ca. 20 % der Patienten angegeben [28] mit Einschlaf- und Durchschlafinsomnie als häufigste Beschwerden [20]. In Schlafuntersuchungen bei Huntington-Patienten fanden sich im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Schlaffragmentierung, eine erhöhte Einschlaflatenz, eine reduzierte Schlafeffizienz, häufige Arousals und Wachphasen sowie reduzierter Slow Wave-Schlaf [29, 30]. Trotz dieser Störungen der Schlafarchitektur beklagen die Patienten in der Regel keine erhöhte Tagesmüdigkeit [30-32].

Die unwillkürlichen Bewegungen sind zwar im Schlaf deutlich seltener (NREM 1: 44%, NREM 2: 17 %, NREM 3: ~6 %), kleinamplitudiger und kürzer, aber vom Bewegungsmuster (Chorea, Dystonie) und Verteilung unverändert im Vergleich zum Wachzustand [33].

Tremor

Die klinische Beschreibung des Tremors mit betroffener Körperregion und Position (Ruhe-, Halte-, Aktions-, Intensionstremor) gibt neben der Tremorfrequenz und allfälligen zusätzlichen Symptomen in der klinischen Untersuchung schon wichtige Hinweise über die zugrunde liegende Ursache. Ein Ruhetremor kommt zum Beispiel beim Parkinson-, Dystonen- oder Holmes-Tremor wie aber auch bei einigen Medikamenten-induzierten Formen und selten auch beim neuropathischen Tremor vor. Der Kinntremor zum Beispiel wird typischerweise beim IPS oder bei der Dystonie gesehen, wogegen der Kopftremor grundsätzlich sehr suggestiv für eine Dystonie ist. Sehr wichtig ist auch ein gründliches Erfragen nach dem nicht seltenen medikamentös induzierten Tremor.

Grundsätzlich können alle Formen von Tremor während des Schlafs persistieren, jedoch in reduzierter Häufigkeit und Amplitude. Die Unterdrückung des Tremors ist am ausgeprägtesten im REM-Schlaf und im Tiefschlaf (Stadium 3 und 4). Entsprechend wird der Tremor am häufigsten in den Schlafstadien 1 und 2 beobachtet. Grundsätzlich ist für den Patienten in der Nacht ein Ruhetremor im Vergleich zu Halte- oder Aktionstremor störender, da letztere in ruhender Position per definitionem nicht vorhanden sind. Das unterstreicht auch eine Studie zur Schlafqualität („Pittsburgh Sleep Quality Index" (PSQI) und „Epworth Sleepiness Scale" (ESS)) bei Patienten mit essenziellem Tremor (ET) im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit ET und gesunden Kontrollen fand [34]. Insgesamt scheinen sich die klinischen und elektrophysiologischen Tremor-Charakteristika im Schlaf nicht von denjenigen des Wachzustandes zu unterscheiden [35, 36], mit Ausnahme des Parkinsontremors, welcher sein alternierendes (Agonist-Antagonist) Muster im Schlaf zu verlieren scheint [8].

Eine spezielle Form einer im Hirnstamm generierten Bewegungsstörung stellt der palatale Tremor dar, wo zwischen einer primären und sekundären Formen un-

terschieden wird. In letzter Zeit hat sich der Terminus „palataler Tremor“ gegenüber dem Begriff „palater Myoklonus“ durchgesetzt [37]. Bei der primären Form lassen sich keine Läsionen oder Ursachen eruieren, wohingegen sich bei sekundären Formen Läsionen im Bereich des Guillain-Mollaret-Dreiecks finden. Klinisch können rhythmische (~2,5 Hz), synchrone Muskelkontraktionen des weichen Gaumens mit allenfalls zusätzlichen Muskeln anderer Hirnnerven beobachtet werden. Die Ausbreitung auf andere Hirnnerven, Rumpf und Extremitätenmuskulatur findet sich nur bei sekundären Formen. Das charakteristische „Ohrklicken“ ist typisch für die primäre Form. Die Patienten können eine Einschlafinsomnie aufgrund der Myoklonien mit den störenden Ohrgeräuschen haben. Im Schlaf werden die Myoklonien bei der primären Form deutlich effektiver aber auch nicht komplett unterdrückt [38-40].

Tic-Störungen (Gilles de la Tourette-Syndrom)

Tics treten mehrheitlich im Kindesalter auf und sind selbstlimitierend. Wichtig in der Abgrenzung zu sekundären, symptomatischen Tics ist, dass primäre Tic-Erkrankungen fast ausschliesslich vor dem 18. Lebensjahr auftreten. Eine gesonderte Form einer chronischen Tic-Erkrankung stellt das Gilles de la Tourette-Syndrom (TS) dar, welches neben simplen und komplexen motorischen und vokalen Tics von psychiatrischen Störungen begleitet sein kann (Zwangsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Depression, Angst) [41].

Die häufigsten Schlafstörungen beim TS sind die Einschlafinsomnie aufgrund der Tics sowie verfrühtes Aufwachen [42]. Schlafgebundene motorische Phänomene, welche bei TS-Patienten gehäuft auftreten sind PLMS [43], RBD [44] und Tics [33, 45, 46]. Die Tics können gehäuft im NREM 1 und 2 [45] sowie im REM-Schlaf beobachtet werden [46], ohne jedoch die Charakteristika der Tics im Wachzustand zu verlieren.

Der therapeutische Ansatz zur Behandlung der nächtlichen Bewegungsstörung bei Patienten mit einer hyperkinetischen Bewegungsstörung unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Therapie der Bewegungsstörung während des Wachzustands. Ist der Schlaf des Patienten aufgrund der nächtlich anhaltenden Bewegungsstörung gestört (Einschlafinsomnie, häufige Arousals), muss versucht werden, die spezifische, die unwillkürlichen Bewegungen unterdrückende Therapie auch nachts anzubieten oder weniger spezifisch GABA-erge Substanzen wie zum Beispiel Benzodiazepine einzusetzen. Nicht selten lohnt es sich, eine PSG durchzuführen, um genaue Informationen über Art, Zeit und Schlafstadium, in dem die Bewegungsstörung auftritt, zu erfassen und auch allfällige assoziierte Probleme aufzudecken.

Medikamentös induzierte Bewegungsstörungen

Trotz ihrer Häufigkeit ist das Wissen um das Verhalten von medikamentös induzierten Bewegungsstörungen im Schlaf limitiert.

Tardive Bewegungsstörungen

- Bei den tardiven Dyskinesien wird beschrieben, dass sie während des Schlafes sistieren. Allerdings gibt es keine systematische Untersuchung dazu.
- Das Rabbit-Syndrom ist gekennzeichnet durch rhythmische Bewegungen der oralen und mastikatorischen Muskulatur mit einer Frequenz von 5-6 Hz und tritt nur in Ruhe auf. Es wird ebenfalls zu den tardiven Bewegungsstörungen gezählt, obwohl es nach Absetzen der Neuroleptika potenziell reversibel ist. Im Gegensatz zu den tardiven Dyskinesien sistiert es in NREM 1 nicht oder nur teilweise [47, 48]. Bei Persistenz trotz Absetzen der Neuroleptika werden vor allem Anticholinergika erfolgreich eingesetzt.
- Die tardive Akathisie zeichnet sich durch eine innere Unruhe sowie einen Bewegungsdrang aus. Ersteres Merkmal unterscheidet die Akathisie vom RLS. Polysomnographisch lassen sich bei diesen Patienten periodische Beinbewegungen nachweisen [49].
- Ein Bruxismus kann unter anderem durch Medikamente, allen voran durch Neuroleptika ausgelöst werden. Interessanterweise wurde in einer Serie von 8 Fällen mit Neuroleptika-induziertem Bruxismus ein Sistieren der Symptome im Schlaf beschrieben [50, 51]. Hingegen scheint der Bruxismus unter Antidepressiva während der Nacht zu persistieren [23, 52-54].

Weitere Medikamenten-induzierte Bewegungsstörungen

Bekannterweise können RLS, PMLS und RBD unter Medikamenten wie selektiven Serotonin-“re-uptake“-Inhibitoren (SSR) auftreten oder sich verschlechtern. Nächtliche Beinkrämpfe können ebenfalls medikamentös bedingt auftreten oder exazerbieren [55]. Zu medikamentös induzierten Dystonien, Chorea, Tremor, Myoklonus und Tics gibt es kaum zuverlässige Literatur.

REM-Schlafverhaltensstörung (engl. REM-Sleep Behaviour Disorder, RBD)

Die RBD nimmt unter den hier beschriebenen Entitäten eine Sonderstellung ein, da sie zum Spektrum der Synukleinopathien gezählt wird, aber keine Bewegungsstörung darstellt. Prinzipiell wird zwischen einer idiopathischen und symptomatischen Form unterschie-

den. Letztere bezieht sich auf das Auftreten der RBD im Rahmen einer neurologischen Grunderkrankung oder Intoxikation [56]. Die RBD charakterisiert sich durch abnormes motorisches Verhalten und Vokalisationen während des Schlafes und Albträume. Das motorische Verhalten kennzeichnet sich durch komplexere Bewegungen wie Abwehr- oder Kampfhandlungen, wobei die Gefahr einer Eigen- oder Fremdverletzung besteht. Interessant ist die Beobachtung, dass Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen im Rahmen der RBD flüssigere und kraftvollere Bewegungen, eine deutlichere Sprache und eine bessere Mimik als in der Wachphase zeigen [57]. Während sich bei Gesunden in der PSG eine Muskelatonie während des REM-Schlafes nachweisen lässt, fehlt diese bei RBD-Patienten. Die RBD-Diagnose wird anhand der Kriterien der „International Classification of Sleep Disorders" gestellt (**Tabelle 1**) [58]. Die bei der Pathophysiologie involvierten anatomischen Strukturen sind die magnozelluläre Formatio reticularis, der Locus coeruleus (LC), der pedunkulopontine Nukleus, der laterodorsale tegmentale Nukleus und möglicherweise auch die Substantia nigra (SN). Sie spielen bei der Unterdrückung von Bewegungen und bei der Aufrechterhaltung der Muskelatonie während des Schlafes eine wichtige Rolle [59].

Tabelle 1: RBD-Diagnosekriterien der International Classification of Sleep Disorders (2005)

A. Fehlen der Muskelatonie in der PSG

B. Mindestens einer der folgenden Punkte
   a. potenziell gefährdendes Schlafverhalten in der Anamnese und/oder
   b. abnormes Verhalten während des REM-Schlafes in der PSG

C. Das Fehlen von epileptiformer EEG-Aktivität während der REM-Phase.

D. Die Schlafstörung kann nicht im Rahmen einer anderen Schlafstörung, medizinischen oder neurologischen Erkrankung, von Medikamenten oder Drogenabusus erklärt werden.

Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr [59], die Prävalenz beträgt ca. 0,5 % [60]. In den letzten Jahren rückte die RBD aufgrund der Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen (Synukleinopathien) vermehrt in den Fokus des Interesses. Zu jenen Erkrankungen gehören das IPS, die Lewy-Body-Demenz (LBD) und die MSA. 25-50 % der IPS-Patienten leiden an einer RBD [6]. Zunehmend finden sich Hinweise, dass auch bei der Spinozerebellären Ataxie Typ 3 (SCA3) gehäuft RBD auftreten [61]. Das 5-Jahresrisiko für eine neurodegenerative Erkrankung bei RBD-Patienten liegt bei 18 %, das 10-Jahres Risiko sogar bei 41 % [62]. Die Latenz bis zum Auftreten der neurodegenerativen Erkrankungen beträgt ca. 12-13 Jahre [63, 64]. Interessanterweise wurden bei RBD-Patienten signifikant häufiger verschiedene Frühzeichen eines IPS, zum Beispiel eine Hyposmie, sowie nuklearmedizinisch ein diskretes dopaminerges Defizit nachgewiesen [65-69]. Histopathologisch finden sich bei der idiopathischen RBD auch Lewy-Körperchen im LC und der SN [70, 71]. In den letzten Jahren hat sich die Vorstellung durchgesetzt, dass beim IPS die Neurodegeneration im Hirnstamm bzw. Bulbus olfactorius beginnt und sich zunehmend nach kranial ausbreitet. Braak et al. haben anhand der Histopathologie 6 Stadien der Krankheitsprogression beschrieben. Ab dem 3. Stadium ist die Neurodegeneration soweit fortgeschritten, dass es zur Manifestation des IPS kommen dürfte [72, 73]. Es wurde postuliert, dass die RBD zusammen mit der Hyposmie das klinische Korrelat des Stadiums 2 darstellt [74]. Vermehrt tritt die RBD auch bei anderen Synukleinopathien wie der MSA und bei der LBD auf und ist bei differenzialdiagnostischen Überlegungen von Relevanz [56, 75].

Symptomatisch kann die RBD sehr gut mit niedrigen Dosierungen Clonazepam behandelt werden. Alternativ kann bei fehlendem Ansprechen ein Therapieversuch mit Melatonin unternommen werden [56].

„Restless Legs-Syndrom" (RLS) / „Periodic Limb Movement in Sleep" (PLMS)

Das RLS ist gekennzeichnet durch einen Bewegungsdrang in Armen oder Beinen, meist in Kombination mit vom Patienten schwer beschreibbaren, unangenehmen Sensationen in den Beinen. Typisch ist die Symptomsteigerung am Abend und bei Zunahme von Müdigkeit. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 20-40 Jahren. Die Prävalenz liegt bei 5-15 % [76], wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind. In 10–20 % kann die Krankheit bereits in der Kindheit oder Jugend beginnen [77]. In diesen Fällen liegt praktisch immer eine positive Familienanamnese vor, gehäuft auch in Kombination mit einem ADHS.

Der Verlauf ist in der Regel langsam chronisch-progredient mit initial nur milden, intermittierenden Beschwerden. Meist wird erst zwischen dem 50.-60. Lebensjahr eine Therapie nötig. Mit zunehmendem Schweregrad kann es zu einer Ausbreitung auf andere Körperregionen sowie dem Verlust der zirkadianen Rhythmik kommen.

Ätiologisch wird beim primären RLS ein latenter Eisenmangel, bzw. eine Eisenstoffwechselstörung mit Beteiligung der dopaminergen und opioiden Neurotransmittersysteme, die in der Mehrzahl genetisch bedingt ist, vermutet [78]. Sekundäre Formen beginnen in der Regel später und können durch zum Beispiel Urä-

mie, endokrinologische Störungen sowie eine Polyneuropathie hervorgerufen werden.

Um die Diagnose zu stellen, stehen die Kriterien der „Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group“ (IRLSSG) zur Verfügung (**Tabelle 2**) [79]. Zur Quantifizierung des Schweregrades bewährt sich zum Beispiel der „IRLS-Scale“ [80].

Das „periodic Limb Movement in Sleep“ (PLMS) besteht in der Regel aus Beinbewegungen (seltener auch Bewegungen der Arme, Hände, Schultern, Hüften oder des Rumpfes) im Schlaf, meistens im Bereich des Fusses und des Unterschenkels in periodischen Abständen. Dabei kommt es typischerweise zu kurzen rhythmischen Extensionen des grossen Zehs und zu einer Dorsiflexion des Knöchels mit gelegentlicher Beugung des Knies und der Hüfte [81, 82]. Die periodischen Bewegungen treten typischerweise in einem Intervall von 4-90 Sekunden mit einer Dauer von 0,5-5 sec sowie in Clustern auf, mit einzelnen Episoden eines PLMS, die mehrere Minuten, gelegentlich bis zu Stunden, andauern können. Ein PLMS kann auch bei Gesunden ohne pathologische Bedeutung beobachtet werden, tritt aber auch gehäuft in Kombination mit anderen Schlafstörungen (Narkolepsie, RBD, OSAS, Insomnie und Hypersomnie) auf [83, 84]. Selten werden auch periodische Bewegungen im Wachzustand (PLMW) beschrieben.

Tabelle 2: Kriterien der „Internationalen Restless Legs Syndrome Study Group“ (IRLSSG)

Hauptkriterien:

1. *Bewegungsdrang der Extremitäten*, oft assoziiert mit unangenehmen, tiefsitzenden Gefühlsstörungen
2. *Motorische Unruhe*
3. *Verschlimmerung der Beschwerden in Ruhe*: in Kombination mit mindestens vorübergehender Erleichterung durch Bewegung, wie Laufen oder Dehnen, aber auch durch geistige Beschäftigung (zum Beispiel Computerspiele etc.)
4. *Verschlechterung der Beschwerden am Abend und in der Nacht*: zumindest bei Beginn der Erkrankung

Supportive Kriterien:

- *Positive Familienanamnese:* über 50 % aller Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf.
- *Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie:* bei nahezu allen RLS-Patienten initial vorhanden
- *Periodische Extremitätenbewegungen:* Bei 85 % der RLS-Patienten kommt es im Schlaf zu periodischen Bein- und/oder Armbewegungen („periodic limb movements in sleep“ – PLMS), welche teilweise auch im Wachen (PLMW) zu beobachten sind.

In einer Studie von 133 Patienten mit RLS berichteten 84,7 % über Schwierigkeiten, einzuschlafen und 86 % klagten, die Symptome weckten sie in der Nacht vermehrt auf [83]. Häufig wurde in diesem Zusammenhang auch über eine erhöhte Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung während des Tages geklagt (64,2% der Männer und 22,2 % der Frauen in obiger Studie) [83].

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Weitere Abklärungen sollten die Bestimmung des Eisenstoffwechsels beinhalten sowie die anamnestische und klinische Evaluation hinsichtlich möglicher sekundärer Formen. Eine PSG mit EEG und Video-Ableitung empfiehlt sich vor allem beim jugendlichen Patienten mit schwerem RLS, bei atypischen Formen eines RLS, sowie bei Patienten mit erhöhter Tagesmüdigkeit.

Die Therapie richtet sich in erster Linie nach der Ursache (primär/sekundär), sowie nach dem subjektiven Leidensdruck. Bei einem sekundären, also symptomatischen RLS sollte zunächst die Behandlung des Grundleidens erfolgen. Eine Eisensubstitutionsbehandlung sollte immer erfolgen, wenn der Ferritinwert < 50mcg/l ist [85]. Medikamente, die ein RLS verstärken könnten, sollten vermieden werden. Vorsicht ist vor allem bei der Gabe von Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva, SSRI, Lithium und Betablockern geboten.

Dopaminerge Substanzen sind in der Therapie die bestwirksamsten und bestuntersuchten Medikamente und werden als Mittel der ersten Wahl empfohlen [85].

Die Gabe von L-Dopa galt lange Zeit als Mittel der ersten Wahl. In den letzten Jahren wurde die initiale Gabe eines DA empfohlen, da es unter L-Dopa zur Augmentation (das heisst Verstärkung und Ausbreitung der Symptome) kommen kann und DA eine bessere Wirksamkeit gegenüber L-Dopa aufweisen [86, 87]. Aktuell kommt es allerdings vermehrt zu Berichten über Augmentationsprobleme und Impulskontrollstörungen bei DA [88]. Therapeutische Alternativen stellen Gabapentin wie auch Pregabalin dar, die neben der Symptomreduktion auch eine Verbesserung der Schlafarchitektur zeigten [89-91]. Eine weitere Alternative stellen auch die Opioide dar, die, wie auch die Antikonvulsiva, das Problem der Augmentation nicht haben. Da bisher keine kausale Therapie für das RLS und PLMS bekannt ist, sollte klinisch der Nutzen einer möglichen Therapie gegenüber möglichen Nebenwirkungen, gerade auch langfristig, sorgfältig und individuell abgewogen werden.

Schlussbemerkung

Zusammenfassend findet sich bei *hypokinetischen Bewegungsstörungen* ein breites Spektrum an nächtlichen Störungen. Wichtig für den therapeutischen Ansatz ist die nähere Eingrenzung der Störung. Die RBD ist aufgrund des neuronalen Unterganges im Hirnstammbereich geradezu charakteristisch für Synukleinopathien.

Bei den *hyperkinetischen Bewegungsstörungen* findet sich in der Nacht eine Phänomenologie der Bewegungsstörung wie im Wachzustand. Eine inkomplette Unterdrückung (vor allem im NREM 1 und 2) der Symptome führt zu Schlafstörungen. Eine Ausnahme bieten spezielle Formen von Myoklonien, die nicht unterdrückt werden oder gar an Intensität zunehmen können, sowie das PLMS, das gehäuft in bestimmten Schlafstadien auftritt (vor allem NREM), allerdings ebenfalls im Wachzustand ein entsprechendes Pendant im Sinne eines PLMW („Periodic Leg Movement in Wake") bzw. im weiteren Sinn ein RLS aufweisen kann.

Referenzen

1. *Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13: 895-899*
2. *Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. J Neurol 1997; 244: S3-S6*
3. *Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B et al. Parkinson's disease sleep scale – validation of the revised version PDSS-2. Mov Disord 2011; 26: 644-652*
4. *Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. J Neurol Sci 2011; Nov 24: Epub ahead of print*
5. *Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T et al. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Sleep 2000; 23: 361-367*
6. *Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. Mov Disord 2007; 22(Suppl 17): S367-S373*
7. *Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. Neurotoxicology 1999; 20: 227-238*
8. *Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 749-753*
9. *Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V et al. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 798-800*
10. *Hogl BE, Gomez-Arevalo G, Garcia S et al. A clinical, pharmacologic, and polysomnographic study of sleep benefit in Parkinson's disease. Neurology 1998; 50: 1332-1339*
11. *Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli MF et al. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2004; 217: 41-45*
12. *Chokroverty S, Hening W, Walters A. Sleep and Movement Disorders, 1st. Edn. Amsterdam: Butterworth-Heinemann, 2002*
13. *Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. Mov Disord 2000; 15: 699-704*
14. *Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord 2011; 26: 90-99*
15. *Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J et al. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 661-664*
16. *Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26(Suppl 3): S42-S80*
17. *Ondo WG, Perkins T, Swick T et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. Arch Neurol 2008; 65: 1337-1340*
18. *Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 79: 166-169*
19. *Silvestri R, De DP, Di Rosa AE et al. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders. Mov Disord 1990; 5: 8-14*
20. *Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic disorders. Neurol Clin 1996; 14: 807-826*
21. *Jankel WR, Niedermeyer E, Graf M, Kalsher M. Polysomnography of torsion dystonia. Arch Neurol 1984; 41: 1081-1083*
22. *Avanzino L, Martino D, Marchese R et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. Eur J Neurol 2010; 17: 576-581*
23. *Brown P, Thompson PD, Rothwell JC et al. Paroxysmal axial spasms of spinal origin. Mov Disord 1991; 6: 43-48*
24. *Montagna P, Provini F, Plazzi G et al. Propriospinal myoclonus upon relaxation and drowsiness: a cause of severe insomnia. Mov Disord 1997; 12: 66-72*
25. *Roze E, Bounolleau P, Ducreux D et al. Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings. Neurology 2009; 72: 1301-1309*
26. *Mano T, Schiozawa Z, Sobue Y. Extrapyramidal involuntary movements during sleep. In: Broughton RJ (ed): Henri Gastaut and the Marseilles School's Contribution to the Neurosciences. Amsterdam: Elsevier, 1982: 431*
27. *Cardoso F, Seppi K, Mair KJ et al. Seminar on choreas. Lancet Neurol 2006; 5: 589-602*
28. *Oepen G, Mohr U, Willmes K, Thoden U. Huntington's disease: visuomotor disturbance in patients and offspring. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48: 426-433*
29. *Silvestri R, Raffaele M, De DP et al. Sleep features in Tourette's syndrome, neuroacanthocytosis and Huntington's chorea. Neurophysiol Clin 1995; 25: 66-77*
30. *Wiegand M, Moller AA, Lauer CJ et al. Nocturnal sleep in Huntington's disease. J Neurol 1991; 238: 203-208*
31. *Goodman AO, Rogers L, Pilsworth S et al. Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 11: 211-217*
32. *Hansotia P, Wall R, Berendes J. Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. Neurology 1985; 35: 1672-1674*
33. *Fish DR, Sawyers D, Allen PJ et al. The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. Arch Neurol 1991; 48: 210-214*
34. *Gerbin M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: A comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord 2011; Nov 29: Epub ahead of print*
35. *April RS. Observations on parkinsonian tremor in all-night sleep. Neurology 1966; 16: 720-724*
36. *Mano T, Schiozawa Z, Sobue Y. Polygraphic study of extrapyramidal involuntary movements in man during sleep. Tokyo: Pro Third Internat Cong Sleep Research 1979; 220*
37. *Zadikoff C, Lang AE, Klein C. The ‚essentials' of essential palatal tremor: a reappraisal of the nosology. Brain 2006; 129: 832-840*
38. *Kayed K, Sjaastad O, Magnussen I, Marvik R. Palatal myoclonus during sleep. Sleep 1983; 6: 130-136*
39. *Deuschl G, Mischke G, Schenck E et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. Brain 1990; 113: 1645-1672*

40. Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J et al. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. Brain 1994; 117: 775-788
41. McNaught KS, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. Nat Rev Neurol 2011; 7: 667-676
42. Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. VI. Early development, sleep problems, allergies, and handedness. Am J Hum Genet 1987; 41: 822-838
43. Voderholzer U, Muller N, Haag C et al. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. J Neurol 1997; 244: 521-526
44. Trajanovic NN, Voloh I, Shapiro CM, Sandor P. REM sleep behaviour disorder in a child with Tourette's syndrome. Can J Neurol Sci 2004; 31: 572-575
45. Glaze DG, Frost JD, Jr., Jankovic J. Sleep in Gilles de la Tourette's syndrome: disorder of arousal. Neurology 1983; 33: 586-592
46. Cohrs S, Rasch T, Altmeyer S et al. Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:192-197
47. Villeneuve A. The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction. Can Psychiatr Assoc J 1972; 17(Suppl 2): 5569
48. Gangadhar BN, John CJ, Chattergi S et al. Rabbit syndrome: patchy disapperance in stage 1 nrem sleep. Indian J Psychiatry 1981; 23: 98-100
49. Cunningham SL, Winkelman JW, Dorsey CM et al. An electromyographic marker for neuroleptic-induced akathisia: preliminary measures of sensitivity and specificity. Clin Neuropharmacol 1996; 19: 321-332
50. Micheli F, Fernandez PM, Gatto M et al. Bruxism secondary to chronic antidopaminergic drug exposure. Clin Neuropharmacol 1993; 16: 315-323
51. Caykoylu A, Ekinci O, Ugurlu GK, Albayrak Y. Aripiprazole-associated bruxism, akathisia, and parkinsonism in a bipolar patient. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 134-135
52. Kuloglu M, Ekinci O, Caykoylu A. Venlafaxine-associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone. J Psychopharmacol 2010; 24: 627-628
53. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. Ann Pharmacother 1996; 30: 1246-1248
54. Wise M. Citalopram-induced bruxism. Br J Psychiatry 2001; 178: 182
55. Montagna P. Sleep-related non epileptic motor disorders. J Neurol 2004; 251: 781-794
56. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clin Sleep Med 2010; 6: 85-95
57. De Cock VC, Debs R, Oudiette D et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. Brain 2011; 134: 856-862
58. International Classification of Sleep Disorders:Diagnostic and Coding Manual. 2011
59. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000; 123: 331-339
60. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. J Clin Psychiatry 1997; 58: 369-376
61. Iranzo A, Munoz E, Santamaria J et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. Mov Disord 2003; 18: 1179-1183
62. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. Mov Disord 2009; 24: 2225-2232
63. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol 2006; 5: 572-577
64. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996; 46: 388-393
65. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. Brain Res Bull 2006; 70: 386-390
66. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology 2006; 66: 845-851
67. Stiasny-Kolster K, Clever SC, Moller JC et al. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. Brain 2007; 130: 442-449
68. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. Brain 2000; 123: 1155-1160
69. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. Sleep 2003; 26: 507-512
70. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. Neurology 1995; 45: 709-712
71. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. Sleep Med 2007; 8: 60-64
72. Braak H, Del TK, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211
73. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318: 121-134
74. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC et al. Combination of ‚idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. Brain 2005; 128: 126-137
75. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. Neurology 2011; 77: 875-882
76. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. Sleep Med 2005; 6: 307-312
77. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M et al. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. Eur Neurol 2001; 45: 67-74
78. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest? – pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol 2004; 115: 1975-1988
79. Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003; 4: 101-119
80. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003; 4: 121-132
81. Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaria J. Restless abdomen: a phe-

notypic variant of restless legs syndrome. Neurology 2011; 77: 1283-1286

82. *Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol 1980; 8: 416-421*
83. *Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 1997; 12: 61-65*
84. *Fantini ML, Michaud M, Gosselin N et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. Neurology 2002; 59: 1889-1894*
85. *Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. Mov Disord 2007; 22(Suppl 18): S466-S475*
86. *Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R et al. Dopamine agonists for restless legs syndrome. Cochrane.Database.Syst.Rev 2011;CD006009.*
87. *Hogl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. J Neurol 2010; 257: 230-237*
88. *Allen RP, Ondo WG, Ball E et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. Sleep Med 2011; 12: 431-439*
89. *Allen R, Chen C, Soaita A et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. Sleep Med 2010; 11: 512-519*
90. *Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2010; 74: 1897-1904*
91. *Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. J Neural Transm 2010; 117: 463-473*

Korrespondenzadresse:
Dr. Georg Kägi
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Neurologie
Rorschacherstrasse 95
CH 9007 St. Gallen
Tel. 0041 71 494 1657
georg.kaegi@kssg.ch

Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsietherapie – Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE)

S. Rüegg[1], M. Seeck[2], K.Meyer[3], G. Krämer[4]

[1] **Leiter EEG und Epileptologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel (Vize-Präsident SLgE)**
[2] **Leiterin Abteilung EEG, Epileptologie und prächirurgische Abklärung, Hôpital Universitaire de Genève (Vorstandsmitglied SLgE)**
[3] **Chefarzt-Stv. Leiter Epileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg (Vorstandsmitglied SLgE)**
[4] **Med. Direktor Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich (Präsident SLgE)**

Das Schweizerische Gesundheitswesen sieht sich grossen soziodemographischen, medizinischen sowie vor allem auch ökonomischen Herausforderungen gegenüber. Die heutigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Medizin in der Schweiz haben bei ihrem hohen Standard ihren Preis und drohen, nicht mehr bezahlbar zu werden. Einsparmassnahmen sind angesagt. Medikamente verursachen einen bedeutenden Teil der Gesamtgesundheitskosten: 2010 machten sie in der Schweiz 10,1% der Gesamtkosten aus, was 6,18 Mrd. Fr. entspricht. Die Schweizer gaben durchschnittlich pro Kopf 794 Fr. für Medikamente aus. Während der gesamte Medikamentenmarkt gegenüber 2009 um 1,3 % schrumpfte, nahm der Generikamarkt um 4,3 % zu und erreichte ein Volumen von 468 Mio. Fr.; der Anteil am gesamten Generika-fähigen Markt stieg von 27,5% auf 31,2% an, d.h. knapp ein Drittel aller Medikamente, bei denen eine Generika-Substitution überhaupt möglich ist, wird auch wirklich mit diesen substituiert [1].

Als Mittel zur Senkung von Arzneimittelkosten wird der Einsatz von Generika propagiert, welcher einerseits marktwirtschaftlich durch tiefere Preise als beim Originalpräparat gefördert, andererseits auch durch staatliche Massnahmen verordnet werden kann. Während der Generika-Einsatz, insbesondere die Substitution von einem schon verordneten Präparat, bei vielen Krankheitsbildern medizinisch unbedenklich erfolgen kann, kann dies bei gewissen Erkrankungen zu ernst zu nehmenden Konsequenzen führen, so auch bei der Epilepsie, wo dies selbst bei einer nur kurzfristigen, einmaligen Symptomverschlimmerung der Fall sein kann. Daher bezieht die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) nachfolgend Stellung zum Problemkreis „Antiepileptika-Generika-Gebrauch in der Epilepsietherapie“.

Generika und Epilepsie – Allgemeines

Generika

Arzneimittel enthalten einen Wirkstoff und Trägerstoffe (Bindemittel, Aromata, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe etc.). Der Wirkstoff ist bei einem Originalpräparat und Generikum immer derselbe, hingegen können die Trägerstoffe verschieden sein, was sowohl Auswirkungen auf die Galenik als auch hinsichtlich Trägerstoff-assoziierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (u.a. Allergien!) haben kann.

Vom Gesetz her muss die Wirkung (sog. Bioäquivalenz) des Generikums nicht 100 % derjenigen des Originalpräparates entsprechen, sondern darf sich innerhalb einer relativ weiten Spanne von 80-125 % bewegen.

Epilepsie

Die Krankheit Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, charakterisiert durch eine anhaltende Veranlagung, epileptische Anfälle zu erzeugen sowie durch deren neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Folgen [2]. Der epileptische Anfall ist dabei das zentrale Symptom der Krankheit Epilepsie. Die Behandlung der Epilepsie besteht vor allem in einer prophylaktischen Anfallsvorbeugung mit Antiepileptika. Viele dieser Substanzen haben pharmakologisch relevante Neben- oder Störwirkungen, die oft stärker als bei nicht-Antiepileptika ausgeprägt sind, ferner bestehen nicht selten pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen mit anderen Antiepileptika oder sonstigen Wirkstoffen sowie eine geringe therapeutische Breite. Aus diesem Grund müssen die meisten Epilepsie-Patienten* sorgfältig eingestellt werden, indem die optimale Wirkung durch eine ausreichende Serumkonzentration des Wirkstoffs bei mi-

nimalen Störwirkungen angestrebt wird. Die Epilepsiebehandlung weist somit oft einen sehr engen therapeutischen Bereich auf, innerhalb dessen die Patienten wirksam und nebenwirkungsarm behandelt werden können. Dennoch sind zwischen 60 und 70 % der Patienten unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. Das Verfehlen dieses Ziels kann zu erneuten epileptischen Anfällen mit erheblichen bio-psycho-sozialen Folgen führen:

- eventuell bleibende Unfallfolgen bei Verletzungen im Rahmen eines Anfalls
- Verlust der Fahreignung und damit verbunden teilweise bis vollständige Arbeitsunfähigkeit mit eventuell Stellenverlust und entsprechenden Folgen auch für Familie, Partnerschaft und Beziehungsnetz
- epileptische Anfälle können sehr unangenehm sein (schmerzhaft, angstauslösend, etc.)
- soziale Isolation

Das Wiederauftreten von epileptischen Anfällen sollte deshalb unbedingt vermieden werden.

Antiepileptika-Generika zur Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie oder einer bisher noch nicht erfolgreich eingestellten Epilepsie

Die medikamentöse Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie mit Generika ist unproblematisch und keiner Einschränkung unterworfen, ausser wenn beim Pat. bereits eine Unverträglichkeit auf einen der Trägerstoffe des Generikums bekannt ist. Auch bei einer bisher noch nicht erfolgreich behandelten Epilepsie (persistierende Anfälle) können Generika eingesetzt oder substituiert werden.

Einsatz von Antiepileptika-Generika bei einer bereits erfolgreich behandelten Epilepsie

Im Zusammenhang mit der Diskussion um den Generikaeinsatz auch bei Epilepsien wird sofort klar, dass die relative grosse Bioäquivalenzspanne von 80-125 % bei Patienten mit einer bereits gut eingestellten Epilepsie sehr problematisch werden kann. Dabei spielt es keine grosse Rolle, ob von Original zu Generikum, Generikum zum Original oder unter verschiedenen Generika gewechselt wird. Allerdings ist zu beachten, dass es bei einem Wechsel von Original zu Generikum bzw. Generikum zu Original (und der Vorbedingung, dass das Original den Bioäquivalenz-Referenzwert von 100 % darstellt) zu maximalen Spiegelveränderungen von 20-25 % kommen kann; hingegen ist es theoretisch möglich, dass bei einem Wechsel unter zwei Generika sogar eine Abnahme von bis zu 36 % bzw. eine Zunahme von bis zu 56 % der „Area under the curve“ (AUC) und der Spitzen-Konzentration C_{max} auftreten können [3, 4]. Zudem ist zu beachten, dass individuelle, patientenspezifische Faktoren zusätzlich die jeweilige Bioäquivalenz einer Substanz massgeblich beeinflussen können. Aufgrund der oft engen klinischen therapeutischen Breite zwischen Anfallsschwelle und Überdosierung bzw. Auftreten von Störwirkungen sind somit bei diesen Spiegelschwankungen Zwischenfälle mit den oben beschriebenen Folgen vorhersehbar.

Verschiedene neuere Arbeiten konnten zeigen, dass Präparatewechsel in der Antiepileptikatherapie mit folgenden nachteiligen Konsequenzen einhergehen können [5, 6]:

- gegenüber nicht antiepileptischen Medikamenten bis auf das 6- bis 10-fach erhöhte Rate (20-40 % der Patienten!), wieder zum ursprünglichen (Original-) Präparat zurückwechseln zu müssen (sog. „switch-back rate“) [7-9]
- vermehrte Zugabe weiterer Antiepileptika notwendig zur Anfallskontrolle [7, 8, 10]
- höhere Rate von Konsultationen in Praxen bzw. Notfallstationen wegen Störwirkungen oder Durchbruchsanfällen [8, 9, 11-13]
- verlängerte Hospitalisationsdauer [8, 11, 12]
- höheres Risiko (HR 2, 84) eines Schädel-Hirntraumas oder einer Fraktur [14]
- höhere gesamtökonomische Kosten als bei den mit Originalpräparaten behandelten Patienten [15].

Aufgrund der möglichen schweren Folgen, die eine Antiepileptika-Subsitution jeglicher Art (Original – Generikum/ Generikum – Original/ Generikum – Generikum) bei einer bereits gut eingestellten Epilepsie mit sich bringen kann, ist eine forcierte Substitution in den meisten Ländern gemäss den Fachgesellschaften, Epilepsieligen und Apothekerverbänden medizinisch-ethisch ***nicht statthaft/ sinnvoll.***

Der gesamtökonomische Effekt einer rigiden Generika-Substitutions-Pflicht bei Antiepileptika führt nicht zu niedrigeren, sondern zu ***steigenden Gesundheitskosten****.*

Dies ist auch die einmütige Meinung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie.

Das Problem des differenzierten Selbstbehalts bei Antiepileptika-Originalpräparaten und -Generika

Seit 1. Juli 2011 gilt eine neue Selbstbehaltregelung (Änderung Artikel 38a der Krankenpflegeleistungsverordnung, KLV; SR832.112.31) bei Arzneimitteln, bei denen Generika erhältlich sind. Dadurch werden Patienten Präparate-abhängig zu einem höheren Selbstbehalt „genötigt“, wenn die entsprechenden Herstellerfirmen für ihr Präparat einen 20 % über dem Durchschnitt des kostengünstigsten Drittels der Substanz-Anbieter liegenden Preis verlangen [16]. Auf die allgemein dadurch hervorgerufene Problematik für Patienten und Ärzte wurde an anderer Stelle (Schweizerische Ärztezeitung) bereits nachdrücklich hingewiesen [17]. Aus

epileptologischer Sicht gilt es auch hier darauf hinzuweisen, dass der staatlich verordnete Druck, auf billigere Antiepileptika-Generika umzusteigen, um einem höheren Selbstbehalt entgehen zu können, aus den oben erwähnten Gründen für anfallsfreie Patienten medizinisch falsch und gefährlich ist und der Arzt diese Problematik mit den Patienten auch diskutieren sollte.

Indirekt begibt sich hier der Gesetzgeber (BAG) auf ethisches Glatteis, da er mit dieser Verordnung Patienten und/oder deren behandelnde Ärzte „zwingt", entweder einen nicht empfohlenen Präparatewechsel durchzuführen, oder aber Patienten (die ja nichts für die Krankheit und die Einstellung mit dem betroffenen Präparat können), einen höheren Preis zu zahlen, wenn eine pharmazeutische Firma nicht gewillt ist, diesen zu senken.

Hier werden Marktregulierungsmassnahmen ergriffen, die eigentlich die Hersteller der Medikamente betreffen, aber auf dem Rücken der Patienten ausgetragen werden („Man schlägt den Sack und meint den Esel...").

Zusammenfassung

Der Einsatz von Antiepileptika-Generika zur Senkung der hohen Gesundheitskosten ist bei Patienten mit Epilepsie nicht ohne Einschränkungen zu befürworten.

Aufgrund der Bioäquivalenzregelung (80-125 %) können beim Wechsel von Original zu Generikum, Generikum zu Original und von Generika untereinander bis 36 % Abnahmen bzw. 56 %-ige Zunahmen der AUC auftreten. Die therapeutische Breite bei der medikamentösen Epilepsie-Einstellung ist oft sehr schmal und ein Versagen der Therapie wegen solcher signifikanter Schwankungen mit dem damit verbundenen Wiederauftreten epileptischer Anfälle bzw. von Störwirkungen kann vitale medizinische Folgen (Traumata) und sozial existentielle Einschränkungen (Verlust der Fahreignung, ev. Arbeitsunfähigkeit etc.) zeitigen. Es gibt zudem Hinweise, dass der Gebrauch von Antiepileptika-Generika mit ökonomisch höheren Kosten durch vermehrte (Notfall-)Hospitalisationen und Zusatzantiepileptika-Therapien vergesellschaftet ist, so dass der ursprünglich anvisierte Nutzen hinfällig wird.

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hält deshalb fest:

- *Die Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie mit Generika ist unproblematisch und keiner Einschränkung unterworfen, ausser wenn beim Patienten bereits eine Unverträglichkeit auf einen der Trägerstoffe des Generikums bekannt ist. Auch bei einer bisher noch nicht erfolgreich behandelten Epilepsie (persistierende Anfälle) können Generika eingesetzt oder substituiert werden.*
- *Aufgrund der möglichen ausgeprägten Folgen, die eine Antiepileptika-Substitution jeglicher Art (Original – Generikum/ Generikum – Original/ Generikum – Generikum) bei einer gut eingestellten Epilepsie mit sich bringen kann, ist eine solche Substitution medizinisch abzulehnen.*

Zudem verdichten sich Hinweise, dass der gesamtökonomische Effekt einer rigiden Generika-Substitutions-Pflicht bei Antiepileptika nicht zu niedrigeren, sondern ***zu höheren Gesundheitskosten führt.***

Die Änderung von Art 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) vom 01.07.2011 kann bei Epilepsiekranken aufgrund ökonomisch auferlegter Massnahmen (= höherer Selbstbehalt) Ärzte und Patienten unter Umständen dazu zwingen, eine medizinisch gefährliche Arzneimittel-Substitution vorzunehmen. Dies ist ethisch bedenklich.

* der einfacheren Lesbarkeit halber wird im Text die männliche Form verwendet, sie schliesst aber selbstverständlich in einem allgemeinen Sinne die weibliche ein.

Referenzen

1. *Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011, Basel*
2. *Fisher RS,van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 470-472*
3. *Krauss GL, Caffo B, Chang YT et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 2011; 70: 221-228*
4. *Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. J Neurol 2011; Jun 11: [Epub ahead of print]*
5. *Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 2006; 15: 165-176*
6. *Krämer G, Biraben A, Carreno M et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2007; 11: 46-52*
7. *Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 2007; 48: 464-469*
8. *LeLorier J, Duh MS, Paradis PE et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology 2008; 70: 2179-2186*
9. *Chaluvadi S, Chiang S, Tran L et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 810-815*
10. *Erickson SC, Le L, Ramsey SD et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1365-1371*
11. *Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. Epilepsia 2009; 50: 493-500*
12. *Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R et al. Generic antiepileptic drugs*

and associated medical resource utilization in the United States. Neurology 2010; 74: 1566-1574

13. *Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. Ann Pharmacother 2011; 45: e27*
14. *Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 2009; 72: 2122-2129*
15. *Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. Epilepsy Behav 2010; 18: 437-444*
16. *BAG. Selbstbehalt bei Arzneimitteln. Änderung von Artikel 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 9.September 1995 (KLV; sR 832.112.31). Umsetzung per 01. Juli 2011. Bern*
17. *Printzen G, Gähler E. Differenzierter Selbstbehalt bei Originalpräparaten und Generika. SAeZ 2011; 92: 39*

Utilisation d'antiépileptiques génériques dans le traitement de l'épilepsie – prise de position de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE)

S. Rüegg[1], M. Seeck[2], K.Meyer[3], G. Krämer[4]

[1] **Responsable de l'unité d'EEG et d'épileptologie, clinique neurologique, Hôpital universitaire de Bâle (vice-président de la LScE)**
[2] **Responsable de l'unité d'EEG, d'épileptologie et d'investigations précliniques, Hôpital universitaire de Genève (membre du comité de la LScE)**
[3] **Médecin-chef-adjoint, responsable de l`unité d'épileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg (membre du comité de la LScE)**
[4] **Directeur médical Centre suisse de l'épilepsie, Zurich (président de la LScE)**

Le système de santé suisse est confronté à de grands défis sociodémographiques et médicaux, mais aussi, et surtout, économiques. Avec le haut standard de la médecine en Suisse, les options diagnostiques et thérapeutiques actuelles ont un prix qui menace de devenir inabordable. L'heure est aux mesures d'économie. Une part significative des coûts totaux de la santé est due aux médicaments : en 2010, ceux-ci représentaient 10,1 % du total des coûts en Suisse, ce qui correspond à 6,18 milliards de francs. Les Suisses ont dépensé cette année-là 794 francs en moyenne par personne pour leurs médicaments. Le marché total des médicaments s'est réduit de 1,3 % par rapport à 2009, tandis que le marché des génériques a augmenté de 4,3 % pour atteindre un volume de 468 millions de francs ; la part des génériques au total du marché substituable a augmenté, passant de 27,5 % à 31,2 %, ce qui veut dire qu'un tiers à peine des médicaments pour lesquels une substitution est possible sont effectivement remplacés par des génériques [1].

Comme moyen de réduire les frais médicamenteux, on prône aujourd'hui le recours aux génériques, que l'on peut d'une part encourager par des prix inférieurs à ceux des médicaments originaux selon les lois de l'économie de marché ou d'autre part ordonner par des mesures étatiques. Or, si l'utilisation d'un générique, et notamment sa substitution à un médicament déjà prescrit, ne pose aucun problème médical dans beaucoup de tableaux cliniques, il y a des maladies comme l'épilepsie où une telle substitution peut avoir des conséquences sérieuses, même après un épisode bref et unique d'aggravation symptomatique. La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE) prend donc position comme suit sur la problématique de l'usage des antiépileptiques génériques dans le traitement de l'épilepsie.

Les génériques et l'épilepsie : généralités

Génériques

Les médicaments contiennent un principe actif et des excipients (antiagglomérants, arômes, stabilisants, antioxydants, colorants, etc.). Un médicament original et un générique ont toujours le même principe actif, par contre les excipients peuvent différer, ce qui peut modifier les propriétés galéniques du médicament et entraîner des effets indésirables associés aux excipients (p. ex. allergies !).

La loi n'exige pas une correspondance à 100 % de l'effet du générique à celui de l'original (ce qu'on appelle la bioéquivalence), mais stipule que cette bioéquivalence peut évoluer dans un éventail relativement large de 80-125 %.

Epilepsie

La maladie de l'épilepsie est une dysfonction cérébrale caractérisée par une tendance continue à générer des crises épileptiques avec leurs conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales [2]. La crise d'épilepsie est le symptôme cardinal de la maladie. Le traitement de l'épilepsie est essentiellement prophylactique et consiste à prévenir les crises par l'administration d'antiépileptiques. Plusieurs de ces substances ont des effets indésirables, voire perturbateurs significatifs au plan pharmacologique, souvent plus prononcés que ceux de médicaments non antiépileptiques ; de plus, il n'est pas rare qu'elles présentent des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec d'autres substances antiépileptiques

ou non, ainsi qu'une faible marge thérapeutique. C'est pourquoi la médication de la plupart des patients épileptiques* doit être ajustée avec le plus grand soin, le but étant d'atteindre une concentration sérique de principe actif suffisante pour un effet optimal avec un minimum d'effets gênants. Il en résulte que dans le traitement de l'épilepsie, la marge thérapeutique à l'intérieur de laquelle les patients peuvent être traités efficacement avec le moins possible d'effets secondaires est souvent très étroite. Et pourtant, 60 à 70 % des patients sous traitement médicamenteux ne connaissent plus de crises. Manquer cet objectif peut conduire à de nouvelles crises épileptiques, avec de sérieuses conséquences biologiques et psychosociales :

- séquelles éventuelles de blessures lors d'accidents pendant une crise
- perte de l'aptitude à conduire un véhicule, résultant en une incapacité de travail partielle à totale avec perte éventuelle de l'emploi et ses conséquences pour la famille, le partenaire et le réseau relationnel
- les crises épileptiques peuvent être très désagréables (douloureuses, anxiogènes, etc.)
- isolement social

C'est pourquoi il importe d'éviter absolument une récurrence des crises.

Antiépileptiques génériques pour le contrôle d'une épilepsie non encore traitée ou non encore stabilisée par les traitements reçus

La première prise en charge médicamenteuse par des génériques d'une épilepsie non encore traitée ne pose pas de problème et n'est soumise à aucune restriction, sauf intolérance connue du patient à l'un des excipients du/des générique(s). Des génériques peuvent également être prescrits, voire substitués à un original, pour le traitement d'une épilepsie traitée sans succès jusqu'ici.

Utilisation d'antiépileptiques génériques dans le traitement d'une épilepsie déjà traitée avec succès

Dans la discussion sur l'emploi de génériques pour le traitement de l'épilepsie, il apparaît immédiatement que la marge de bioéquivalence relativement importante de 80-125 % peut devenir très problématique chez des patients dont l'épilepsie est déjà bien contrôlée. La question de savoir si l'on passe de l'original à un générique ou vice-versa, ou si l'on remplace un générique par un autre, est secondaire à cet égard. Il faut toutefois considérer qu'un passage de l'original à un générique ou vice-versa peut entraîner des variations du taux de principe actif de 20-25 % au maximum (en supposant que l'original représente la valeur de référence de 100 % pour la bioéquivalence), alors qu'une chute pouvant atteindre 36 % ou une hausse pouvant atteindre 56 % de l'aire sous la courbe concentration-temps (AUC) et du pic de concentration Cmax est théoriquement possible lorsqu'on remplace un générique par un autre [3, 4]. Il faut également tenir compte du fait que des facteurs individuels spécifiques au patient peuvent aussi avoir une influence décisive sur la bioéquivalence d'une substance. Vu que la marge thérapeutique clinique est souvent étroite entre le seuil d'action et le surdosage ou l'apparition d'effets secondaires gênants, les variations de taux de cette ampleur font craindre des incidents avec les conséquences décrites ci-dessus.

Plusieurs travaux récents ont pu montrer que des changements de produits au cours du traitement antiépileptique pouvaient entraîner les conséquences défavorables suivantes [5, 6] :

- fréquence des crises jusqu'à 6 fois, voire jusqu'à 10 fois plus élevée (20-40 % des patients !) de la nécessité de revenir au premier médicament ou à l'original (taux dit de « switch-back ») par rapport à des médicaments non antiépileptiques [7-9]
- nécessité de prendre davantage d'autres antiépileptiques pour contrôler les crises [7, 8, 10]
- hausse de la fréquence des consultations en cabinet ou aux services d'urgence pour des effets indésirables ou des crises paroxystiques [8, 9, 11-13]
- durée d'hospitalisation prolongée [8, 11, 12]
- risque accru (HR 2, 84) de traumatisme cranio-cérébral ou de fracture [14]
- augmentation du coût économique total par rapport aux patients traités par des médicaments originaux [15].

Compte tenu des graves conséquences possibles d'une substitution d'antiépileptiques de quelque nature que ce soit (original – générique/générique – original/générique – générique) pour une épilepsie déjà bien contrôlée, les sociétés médicales, ligues contre l'épilepsie et associations de pharmaciens de la plupart des pays considèrent qu'une substitution forcée n'est ***ni admissible, ni judicieuse*** *du point de vue de l'éthique médicale.*

L'effet économique global d'une politique rigide d'obligation de substituer par des génériques n'est pas une baisse, mais une ***hausse des coûts de la santé****.*

C'est aussi l'avis unanime de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

Le problème de la quote-part différenciée entre antiépileptiques originaux et génériques

Une nouvelle réglementation sur la quote-part (modification de l'article 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS ; RS 832.112.31)

est entrée en vigueur le 1er juillet 2011 pour les médicaments dont des génériques sont disponibles. Celle-ci contraint les patients à s'acquitter d'une quote-part plus élevée pour les produits dont les fabricants exigent un prix supérieur de 20 % à la moyenne des prix maximaux du tiers le plus avantageux de tous les médicaments contenant la même substance active [16]. Les problèmes que cette mesure pose généralement aux patients et aux médecins ont déjà été amplement soulevés ailleurs (Bulletin des médecins suisses) [17]. Du point de vue épileptologique, il importe également de signaler ici que pour les raisons susmentionnées, la pression exercée par l'État pour passer à des antiépileptiques génériques meilleur marché afin d'échapper à une quote-part plus élevée est médicalement erronée et dangereuse pour la prévention des crises et que le médecin devrait également discuter de ce problème avec ses patients.

Sur le plan éthique, le législateur (OFSP) s'aventure indirectement sur un terrain miné vu que par cette réglementation, soit il « force » les patients et/ou leurs médecins traitants à changer de médicament (déconseillé), soit il contraint les patients (qui ne sont pas responsables de leur maladie ni de l'attitude officielle vis-à-vis du produit) à payer davantage si l'entreprise pharmaceutique n'est pas disposée à baisser ses prix.

L'Etat prend ici des mesures de régulation du marché qui devraient viser les fabricants, mais sont en réalité supportées par les patients « qui écopent pour les autres ».

Récapitulatif

Chez les patients épileptiques, le recours à des antiépileptiques génériques dans le but de réduire les coûts de la santé ne peut être approuvé sans réserve.

La disposition concernant la bioéquivalence (80-125 %) fait que le passage de l'original à un générique ou vice-versa, ou le remplacement d'un générique par un autre, peut entraîner une baisse allant jusqu'à 36 % ou une hausse allant jusqu'à 56 % de l'AUC. La marge thérapeutique dont on dispose dans le contrôle médicamenteux de l'épilepsie est souvent très étroite et un échec du traitement causé par ces fluctuations significatives, avec son cortège de récurrence des crises épileptiques ou d'effets indésirables, peut avoir des conséquences médicales vitales pour le patient (traumas) et lui imposer des limitations existentielles dans sa vie sociale (perte de l'aptitude à conduire un véhicule, éventuellement incapacité de travail, etc.). Il existe en outre des éléments tendant à prouver que l'utilisation d'antiépileptiques génériques est associée à un coût économique plus élevé du fait de l'augmentation des hospitalisations (en urgence) et des traitements antiépileptiques d'appoint, de sorte que le bénéfice initialement escompté est nul.

En conséquence, la Ligue Suisse contre l'Epilepsie considère que :

- *la première prise en charge par des génériques d'une épilepsie non encore traitée ne pose pas de problème et n'est soumise à aucune restriction, sauf intolérance connue du patient à l'un des excipients du/des génériques. Des génériques peuvent également être prescrits, voire substitués à un original, pour traiter une épilepsie non encore contrôlée par les traitements reçus.*
- *compte tenu des graves conséquences possibles d'une substitution d'antiépileptiques de quelque nature que ce soit (original – générique/générique – original/générique-générique) pour une épilepsie bien contrôlée, des raisons médicales commandent le rejet d'une telle substitution forcée.*

En outre, des éléments s'accumulent qui tendent à prouver que l'effet économique global d'une politique rigide d'obligation de substituer par des génériques n'est pas une baisse, mais une ***hausse des coûts de la santé.***

La modification de l'art. 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS) du 01.07.2011 peut, par les mesures économiques qu'elle impose (= quote-part plus élevée), contraindre le cas échéant les patients épileptiques et leurs médecins à procéder à des substitutions médicamenteuses dangereuses du point de vue médical et pose un problème éthique.

* dans le souci de faciliter la lecture, seule la forme masculine est utilisée dans le texte, mais il va de soi que celle-ci s'applique également aux hommes et aux femmes.

Références

1. *Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011*
2. *Fisher RS,van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy.Epilepsia 2005; 46: 470-472*
3. *Krauss GL, Caffo B, Chang YT et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 2011; 70: 221-228*
4. *Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. J Neurol 2011; Jun 11: [Epub ahead of print]*
5. *Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 2006; 15: 165-176*
6. *Krämer G, Biraben A, Carreno M et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2007; 11: 46-52*
7. *Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 2007; 48: 464-469*
8. *LeLorier J, Duh MS, Paradis PE et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology 2008; 70: 2179-2186*

9. *Chaluvadi S, Chiang S, Tran L et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 810-815*
10. *Erickson SC, Le L, Ramsey SD et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1365-1371*
11. *Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. Epilepsia 2009; 50: 493-500*
12. *Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. Neurology 2010; 74: 1566-1574*
13. *Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. Ann Pharmacother 2011; 45: e27*
14. *Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 2009; 72: 2122-2129*
15. *Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. Epilepsy Behav 2010; 18: 437-444*
16. *OFSP. Quote-part des médicaments. Modification de l'article 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins du 9 septembre 1995 (OPAS; RS 832.112.31). Entrée en vigueur le 1er juillet 2011. Berne*
17. *Printzen G, Gähler E. Quote-part différenciée pour des préparations originales et des génériques. BMS 2011; 92: 39*

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

"Im Schatten des Wolfes"

Mit der freundlichen Erlaubnis der finnischen Regisseurin und des Produzenten realisierte die Epilepsie-Liga eine DVD des Spielfilms „Im Schatten des Wolfes" und fügte den englischen und französischen Untertiteln noch deutsche hinzu, um den sehr berührenden und ästhetischen Film einem möglichst grossen Publikum zugänglich zu machen.

Erhältlich bei der Epilepsie-Liga, info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77

"L'ombre du loup"

Avec l'aimable permission de la metteuse en scène finlandaise et du producteur, la Ligue contre l'Epilepsie a produit un DVD du long-métrage „L'ombre du loup" et a complété le sous-titrage anglais et français par une version allemande pour rendre ce film touchant et esthétique accessible à un public aussi vaste que possible.

Peut être commandé à la Ligue contre l'Epilepsie, info@epi.ch, tél. 043 488 67 77

Bestellgutschein

D	F	I	**Senden Sie mir bitte:**
■	■		Flyer „Epilepsie im Alter"
■	■	■	Flyer „Mann und Epilepsie"
■	■	■	Flyer „Was ist Epilepsie"
■	■	■	Flyer „Ursachen von Epilepsien"
■	■	■	Flyer „Merkmale von Anfällen"
■	■	■	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern"
■	■	■	Flyer „Medikamentöse Behandlung"
■	■	■	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie"
■	■	■	Flyer „Frau und Epilepsie"
■	■	■	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie"
■	■	■	Flyer „Reisen und Epilepsie"
■	■		Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
■	■	■	Flyer „Autofahren und Epilepsie"
■	■		Flyer „Sport und Epilepsie"
■	■		Flyer „Arbeit und Epilepsie"
■	■		Fachzeitschrift „Epileptologie"
■	■	■	„Epilepsie News"
■	■	■	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
■	■	■	Ratgeber für Legate
■	■	■	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen"
■	(englisch)		DVD „Signs of Epileptic Seizures"
■			DVD „Dissoziative Anfälle"
■	■		DVD «L'ombre du loup | Im Schatten des Wolfes"

Ich (wir) möchte(n):

■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.

■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.

Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2011/2012“ von Günter Krämer und Claudia Mühlebach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

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

CHF 20'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte 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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2012

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

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

Bitte vormerken
Die nächste Mitgliederversammlung findet am 4. Mai 2012 von 13.30 bis 14.30 Uhr anlässlich der Gemeinsamen Tagung der SGKN, SNG und SLgE in Lugano statt.

Vorschau Epileptologie 2 | 2012

Moderne Entwicklungen der Elektroenzephalographie

Hochfrequenzoszillationen (80-500 Hz): klinische Marker in der Epileptologie?
Julia Jacobs | Freiburg im Breisgau

A Review on Non-Invasive Localisation of Focal Epileptic Activity Using EEG Source Imaging
Agustina Maria Lascano, Serge Vulliemoz, Göran Lantz, Frederic Grouiller, Laurent Spinelli, Christoph Michel and Margitta Seeck | Genf

Recent Developments in EEG/fMRI in Epilepsy – towards Clinical Application?
Martinus Hauf, Christian Rummel, Olivier Scheidegger and Roland Wiest | Bern

Quantitative Analysis of Multi-Channel EEG
Christian Rummel and Kaspar Schindler | Bern

Future Technological Issues in EEG Recording
Claudio Pollo, André Mercanzini, Catherine Dehollain and Alexandre Schmid / Bern, Lausanne

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 10'000.—

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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

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

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2012** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: vier Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, vier Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Berner Epileptologe Kazimierz Karbowski gestorben

Am 8. Februar 2012 ist der bedeutende Berner Neurologe und Epileptologe Prof. K Karbowski im Alter von 87 Jahren nach geduldig ertragener Krankheit verstorben. Karbowski hat am Inselspital eine ganze Generation von Neurologen in Epileptologie und Elektroenzephalographie ausgebildet.

Am 16. März 1925 in Warschau als Sohn eines Ärzteehepaars geboren, hat Karbowski in Krakau Medizin studiert und sich zum Neurologen ausgebildet. Er emigrierte 1957 nach Haiva in Israel und kam 1960 in die Schweiz, wo er als wissenschaftlicher Assistent im Vestibularislabor und an der EEG-Station des Kantonsspitals in Genf arbeitete. An der EEG-Station in Genf bei PD Dr. François Martin erhielt er seine Grundausbildung in Elektroenzephalographie. Das Interesse an der Oto-Neurologie hat er vermutlich von seinem Vater, einem Otologen übernommen. In seiner humanistischen Denkweise wurde er in Genf besonders geprägt von dem bereits pensionierten Universitätsprofessor Dr. Maurice Roch, welcher ihn als jungen Ausländer immer wieder sehr freundlich in seiner privaten Wohnung empfangen hat und ihm auch sein Werk „Les Dialogues Cliniques„ geschenkt hat. 1964 ging er als Oberarzt an die Epilepsieklinik Bethesda in Tschugg, bis er 1967 von Prof. Marco Mumenthaler an die Neurologische Universitätsklinik am Inselspital geholt wurde. Er hat sich 1970 habilitiert mit dem Thema „Vestibularapparat und hirnelektrische Aktivität“. 1972 wurde er zum Chefarzt und nebenamtlichen ausserordentlichen Professor ernannt und war dann bis zu seiner Pensionierung im Jahre 1990 Vorsteher der Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie. Hartnäckig hat er in den 80-iger Jahren für die Einführung der Video-Doppelbild-Aufzeichnungen an den EEG-Stationen gekämpft, was ihm erst bewilligt wurde, als er vor der Finanzkommission eine Demonstration mit Videomaterial von Prof. D. Janz (West-Berlin) vorführen durfte. Diese Technik erwies sich bald auch als wichtige Verbesserung der polysomnographischen Ableitungen beim Schlaf-Apnoe-Syndrom, was noch unter seiner Leitung innerhalb der EEG-Station etabliert wurde.

Auch nach der Pensionierung war Prof. Karbowski an der EEG-Station als ehrenamtlicher Konsiliarius tätig, und es war für uns immer wieder ein Vergnügen, mit ihm zusammen EEG-Kurven von Erwachsenen und Kindern zu diskutieren und von seiner riesigen Erfahrung profitieren zu können. Mit über 80 Jahren hat er für seine Publikationen, welche er auf einem Computer verfasste, Internet-Recherchen angestellt und per Mail mit Kollegen und Verlegern kommuniziert.

Karbowski war ein minutiöser Forscher und engagierter Lehrer, der über 100 wissenschaftliche Publikationen und mehrere Monographien verfasst hat. Einige seiner Monographien über das Elektroenzephalogramm und über epileptische Anfälle haben vielen Epileptologen und EEG-Ärzten als Lehrmittel gedient. Sehr beliebt waren seine legendären Fortbildungkolloquien am Inselspital. Er gehört zusammen mit bekannten EEG-isten wie H. Gastaut und J. Kugler zu den frühesten Mitorganisatoren des traditionsreichen EEG-Ski-Meetings, welches seit 1959 mit einem kurzen Unterbruch jedes Jahr in einer Skiregion durchgeführt wird. Karbowski selber war noch im Jahr 2005, also mit 80 Jahren, aktiv mit dabei.

Karbowski war Ehrenmitglied verschiedenster Gesellschaften, so unter anderem bei der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN) und seit 1992 bei der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). In den Jahren 1978 bis 1980 als Präsident der Schweizerischen Vereinigung für Elektroenzephalographie und Klinische Neurophysiologie (heute SGKN) hat er sich für die Einführung eines EEG-Zertifikates eingesetzt. Bei den Jahreskongressen dieser Gesellschaften war Karbowski während Jahrzehnten sozusagen das historische und protokollarische „Gewissen“ der Gesellschaft, indem er unermüdlich auf formelle Ungenauigkeiten oder auf nicht berücksichtigte frühere Leistungen aufmerksam machte.

Er hat unter anderen Preisen 1991 auch den prestige-trächtigen Hans Berger-Preis der deutschen EEG-Gesellschaft (heute Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung; DGKN) und im Jahre 2007 die Tissot-Medaille der SLgE erhalten.

Karbowski war sehr geschichtsbewusst und hat kaum eine Gelegenheit verpasst, auf die historischen Zusammenhänge der medizinischen Errungenschaften hinzuweisen. Dank Karbowski haben wir noch heute die Möglichkeit, die Erfahrungen von Tissot im „Traité de l’Epilepsie“ aus dem Jahre 1770 nachzulesen in den Facsimile-Ausgaben auf Französisch bzw. auf Deutsch.

Karbowski hat beide Eltern im Krieg verloren, die Mutter im Warschauer Ghetto und seinen Vater als polnischen Offizier im Massaker von Katyn. Es ist seinen beharrlichen Bemühungen zu verdanken, dass die entscheidenden Verdienste des Genfer Gerichtsmediziners François Naville (1883-1968) in der Aufklärung des von Stalin verordneten Verbrechens in Katyn anerkannt und schliesslich auch gewürdigt wurden.

Prof. Dr. J. Mathis
Prof. Dr. Ch. W. Hess
Prof. Dr. C. L. Bassetti

Disparition de l'épileptologue bernois Kazimierz Karbowski

Le 8 février 2012, le Prof. K. Karbowski, éminent neurologue et épileptologue bernois, s'est éteint à l'âge de 87 ans au terme d'une maladie supportée avec beaucoup de courage. Karbowski avait formé une génération entière de neurologues en épileptologie et en électroencéphalographie à l'Hôpital de l'Ile.

Né le 16 mars 1925 à Varsovie de parents tous deux médecins, Karbowski a étudié la médecine à Cracovie et s'y est spécialisé en neurologie. En 1957, il a émigré à Haïfa en Israël et de là est venu en Suisse où il a travaillé comme assistant scientifique au laboratoire vestibulaire et dans l'unité d'EEG de l'hôpital cantonal de Genève. C'est dans cette unité qu'il s'est formé à l'électroencéphalographie sous la houlette du PD Dr. François Martin. Son intérêt pour la neurologie lui venait sans doute de son père otologiste. Sa vision humaniste a été forgée à Genève par le Professeur d'université Maurice Roch, déjà retraité à l'époque, mais qui accueillait volontiers le jeune étranger à son domicile et lui a aussi offert son œuvre « Les Dialogues Cliniques ». En 1964, Karbowski a accepté un poste de chef de service à la Clinique de l'épilepsie Bethesda à Tschugg avant d'être appelé à l'Hôpital de l'Ile en 1967 par le Prof. Marco Mumenthaler. Pour son agrégation en 1970, il a choisi le thème « Appareil vestibulaire et activité cérébro-électrique ». En 1972, il a été nommé chef de service et professeur extraordinaire suppléant et jusqu'à sa retraite en 1990, il a été chef du service d'épileptologie et d'électroencéphalographie. Dans les années 80, il s'est obstinément battu pour l'introduction des enregistrements vidéo à double image dans les unités d'EEG et a obtenu gain de cause lorsqu'il a pu faire une démonstration devant la commission des finances avec du matériel vidéo mis à sa disposition par le Prof. D. Janz (Berlin-Ouest). Très vite, les mérites de cette technologie sont apparus : elle a notamment amélioré de manière significative l'interprétation des polysomnographies en relation avec le syndrome de l'apnée du sommeil qui avait également été établie dans l'unité d'EEG sous la direction du Professeur Karbowski.

Après la retraite, le Prof. Karbowski a continué de jouer un rôle consultatif très actif au service de l'unité d'EEG et ce fut toujours un privilège pour nous de discuter de courbes d'EEG d'adultes ou d'enfants avec lui et de profiter de sa vaste expérience. A plus de 80 ans, il écrivait ses publications sur son ordinateur, surfait sur la Toile pour se documenter et s'échangeait avec ses collègues et ses éditeurs par courriel.

Karbowski était un chercheur minutieux et un enseignant engagé qui a publié plus de 100 ouvrages scientifiques et plusieurs monographies. Certaines de ses monographies sur l'électroencéphalogramme et les crises d'épilepsie figuraient dans l'arsenal didactique de nombreux épileptologues et médecins d'EEG. Ses légendaires colloques de formation continue à l'Hôpital de l'Ile étaient extrêmement populaires. Il a fait partie avec d'autres sommités de l'EEG comme H. Gastaut et J. Kugler des premiers co-organisateurs du traditionnel meeting EEG et ski qui se tient régulièrement dans une région de ski depuis 1959 avec juste une brève interruption. Karbowski lui-même figurait encore parmi les participants actifs en 2005, à l'âge de 80 ans.

De nombreuses sociétés avaient hissé Karbowski au rang de membre d'honneur, parmi elles la Société Suisse de Neurophysiologie Clinique (SSNC) ainsi qu'en 1992, la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE). Dans les années 1978 à 1980 lorsqu'il était président de la Société Suisse d'Encéphalographie et de Neurophysiologie clinique (aujourd'hui SSNC) il s'était engagé pour la création d'un certificat d'EEG. Pendant des décennies, Karbowski a été pour ainsi dire la « conscience historique et protocolaire » des sociétés susmentionnées, rappelant infatigablement lors des congrès annuels des imprécisions formelles par-ci des services antérieurs oubliés par-là.

La liste des distinctions et des prix dont il a été honoré est longue, nous relèverons en particulier le prestigieux Prix Hans Berger que la Société Allemande d'EEG (aujourd'hui Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung; DGKN) lui a décerné en 1991, ou encore la médaille Tissot, remise par la LScE en 2007.

Karbowski, un féru d'histoire, ne manquait pratiquement aucune occasion de rappeler la genèse historique des acquis de la médecine. Grâce à Karbowski, nous avons aujourd'hui encore la possibilité de retracer les expériences de Tissot en lisant son « traité de l'Epilepsie » de 1770 en version facsimilé française ou allemande.

Karbowski a perdu ses deux parents durant la guerre : sa mère a succombé dans le ghetto de Varsovie et son père, un officier de l'armée polonaise, a été parmi les victimes du massacre de Katyn. Karbowski s'est engagé sans relâche jusqu'à ce que les mérites du médecin-légiste genevois François Naville (1883-1968) qui a accompli un travail capital d'élucidation du crime ordonné par Staline soient dûment reconnus et honorés.

Prof. Dr. J. Mathis
Prof. Dr. Ch. W. Hess
Prof. Dr. C. L. Bassetti

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2012

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 10'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au

31.12.2012

et comporter les pièces suivantes :

- quatre exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- quatre exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

A noter:
L'assemblée générale de la Ligue contre l'Epilepsie aura lieu à Lugano le 4 mai 2012 à 13h30. Merci de réserver cette date!

FIRST ANNOUNCEMENT

8. Dreiländertagung 2013

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Gast: Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsietherapie

Deadline Abstract-Einreichung
15. Januar 2013

08.–11. Mai 2013

Congress Centre Kursaal Interlaken, Schweiz
www.imk.ch/epilepsie2013

Organized by IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG

2012

19.-22.4.2012 | Münster, Deutschland
38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie
9. Fortbildungsakademie
Information: Intercongress GmbH,
Karlsruher Str. 3, 79108 Freiburg, Deutschland,
Tel.0049 761 / 696990,
Fax 0049 761 / 6969911,
e-mail: neuropaediatrie@intercongress.de,
www.intercongress.de

21.-28.4.2012 | New Orleans, USA
64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology
Information: American Academy of Neurology,
1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA,
Tel. 001 / 651 / 6952717,
Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com,
www.aan.com

May 2012 | Beirut, Lebanon
Epilepsy Course 2012

3.-5.5.2012 | Lugano
Gemeinsame Jahrestagung von SGKN/SNG/SLgE
Information: IMK Institut für Medizin und
Kommunikation AG, Harald F. Grossmann,
Executive Partner, Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551,
Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: harald.grossmann@imk.ch

6.-10.5.2012 | Eilat, Israel
11th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat XI)
Information: Target Conferences Ltd, PO Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5175150,
Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eilatxi@targetconf.com,
www.eilat-aeds.com/XI

9.-12.5.2012 | Tartu, Estonia
7th Baltic Congress of Neurology
Emajõe 8, 51008 Tartu, Estonia,
Tel. 00372 / 7404095,
Fax 00372 / 7404094,
e-mail: info@lapub.ee,
www.balcone2012.ee

20.-23.5.2012 | Lyon, Frankreich
5th International Epilepsy Colloquium: Pediatric Epilepsy Surgery
Information: Congrex Deutschland GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 98330,
Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: weil@congrex.com, www.ruhr-epileptologie.de/5th-international-epilepsy-colloquium

24.5.2012 | Bern
133. Epilepsie-Kolloquium
Information: regula.kunz@insel.ch

27.5.-1.6.2012 | Brisbane, Australien
12th International Child Neurology Congress – 11th Asian and Oceanian Child Neurology Congress
ICMS Pty Ltd, 88 Merivale Street, South Bank,
Queensland 4101, Australia,
Tel. 0061 / 7 / 38441138,
Fax 0061 / 7 / 38440909,
e-mail: icnc2012@icms.com.au, www.icnc2012.com

1.6.2012 | Bern
Epilepsie-Laienveranstaltung
Information: regula.kunz@insel.ch

7.-9.6.2012 | Szeged, Ungarn
44th International Danube Neurology Symposium
Congress & Hobby Service,
P.O.B. 1022. H-6701 Szeged, Ungarn,
Tel. 0036 / 62 / 484531,
Fax: 0036 / 62 / 450014,
e-mail: info@congress-service.hu,
www.congress-service.hu/2012/danube

9.-12.6.2012 | Prag, Tschechien
22nd Meeting of the European Neurological Society
ENS 2012, c/o Congrex Switzerland Ltd.,
Peter Merian-Strasse 80, 4002 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 6867711,
Fax 0041 / 61 / 6867788,
e-mail: basel@congrex.com,
www.ensinfo.org

19.-23.6.2012 | Venedig, Italien
17th Annual Meeting of the International Society for the History of the Neurosciences

21.-23.6.2012 | Nairobi, Kenia
The 1st African Epilepsy Congress
ILAE / IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: nairobi@epilepsycongress.org,
newsletter@epilepsycongress.org

30.6.2012 | Kehl-Kork, Deutschland
Jahrestagung der AG Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie e. V.
Priv.-Doz. Dr. Thomas Bast,
Epilepsiezentrum Kork,
e-Mail: aschneider@epilepsiezentrum.de

8.-13.7.2012 | Rostock, Deutschland
The 6th Baltic Sea Summer School on Epilepsy
Information: Petra Novotny,
Prof. Peter & Jytte Wolf Foundation for Epilepsy,
e-mail: petra.novotny@wolfstiftung.org,
www.epilepsiestiftung-wolf.de/7.html

14.-25.7.2012 | San Servolo, Venedig, Italien
10th International Course on Epilepsy: Management of Seizures and Epilepsies among Neonates and Infants
Metella Paterlini,
Fax: 0039 / 02 / 700445211,
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org

16.8.2012 | Basel
Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

16.8.2012 | Basel
Publikumsveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.-11.9.2012 | Stockholm, Schweden
16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Information: Kenes International,
17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1,
Tel. 0041 / 22 / 9080488,
Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2012@kenes.com,
www.kenes.com/efns2012 oder
www.efns.org/efns2012

9. – 12. 9. 2012 | Gargnano/Gardasee, Italien
24. Praxisseminar über Epileptologie
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5,
22339 Hamburg, Deutschland,
Tel.: 0049 / 40 / 5388540,
Fax: 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: stiftungmichael@t-online.de
www.seminargargnano.de

15.9.2012 | Zürich
Herbstsymposium
Information : Schweiz. Epilepsie-Zentrum,
Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich,
Tel. 0041 44 387 63 02
Fax 0041 44 387 63 96
e-mail : leonie.mueller@swissepi.ch

26.-29.9.2012 | Hamburg, Deutschland
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012
Information: Congrex Deutschland GmbH, Joachimstaler Str. 12, 10719 Berlin, Deutschland,
Tel. 0049 / 30 / 8871085550,
e-mail: dgn@congrex.com, www.congrex.de, www.dgn.org

27.-29.9.2012 | Görlitz, Deutschland
22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde – DGGN
Information: Dr. med. Stephan Jaster, Oberarzt, Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Neurochirurgie, Auenweg 38, 06847 Dessau-Rosslau, Deutschland,
Tel. 0049 / 340 / 5011812,
Fax 0049 / 340 / 5011810,
e-mail: stephan.jaster@klinikum-dessau.de,
www.dggn.de

30.9.-4.10.2012 | London, England
10th European Congress on Epileptology
Information: ILAE / IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156.
Registration Fax 00353 / 1 / 2123576,
e-mail: london@epilepsycongress.org,
www.epilepsylondon2012.org

4.10.2012 | St. Gallen
Tag der Epilepsie
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

7.-9.10.2012 | Boston, USA
137th Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)
American Neurological Association, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416,
Tel. 001 / 952 / 5456284,
Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: ana@llmsi.com, www.aneuroa.org

18.10.2012 | Lugano
Manifestazione specialistica della Lega Svizzera contro l'Epilessia
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

18.10.2012 | Lugano
Manifestazione pubblica della Lega Svizzera contro l'Epilessia
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

3.11.2012 | Zürich
Patiententag
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

5.-11.10.2012 | Boston, USA
137th Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)
Information: American Neurological Association,
5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis,
MN 55416, USA,
Tel. 001 / 952 / 5456284,
Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: ana@llmsi.com, www.aneuroa.org

Impressum

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

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Brunckhorstweg 33, D-22525 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

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

Auflage
1.500 Exemplare

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