

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

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

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 epileptiform 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 „paradoxe 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 (scores) 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 gemischt frequenten, niederamplitudigen EEG, einigen rhythmischen Theta-Wellen und Vertex-Wellen. Das NREM-Schlafstadium 2 zeigt ebenfalls ein gemischt frequentes, 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 intermittierende 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 Multispikes-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 Aktionspotentialen 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 Spitzenpotentialen folgt, wird vermutlich durch einen ähnlichen Hemmmechanismus verursacht („surround inhibition“), wobei die Negativität der Nachschwankung 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 Rhythmic 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 zu-

rückgeführt 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 Absenzen 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]. Epilepsieerkrankte 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 Extratemporalappen-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 auftreten, 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 Dysormia 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 neuronalen 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, Mancina 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