

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, indépendamment de la localisation à partir de la-

quelle les pointes-ondes sont générées.

Simultanément des structures cérébrales plus éloignées sind 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'homéostasie 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 zentrot temporalen 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 einfache und komplexe 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].

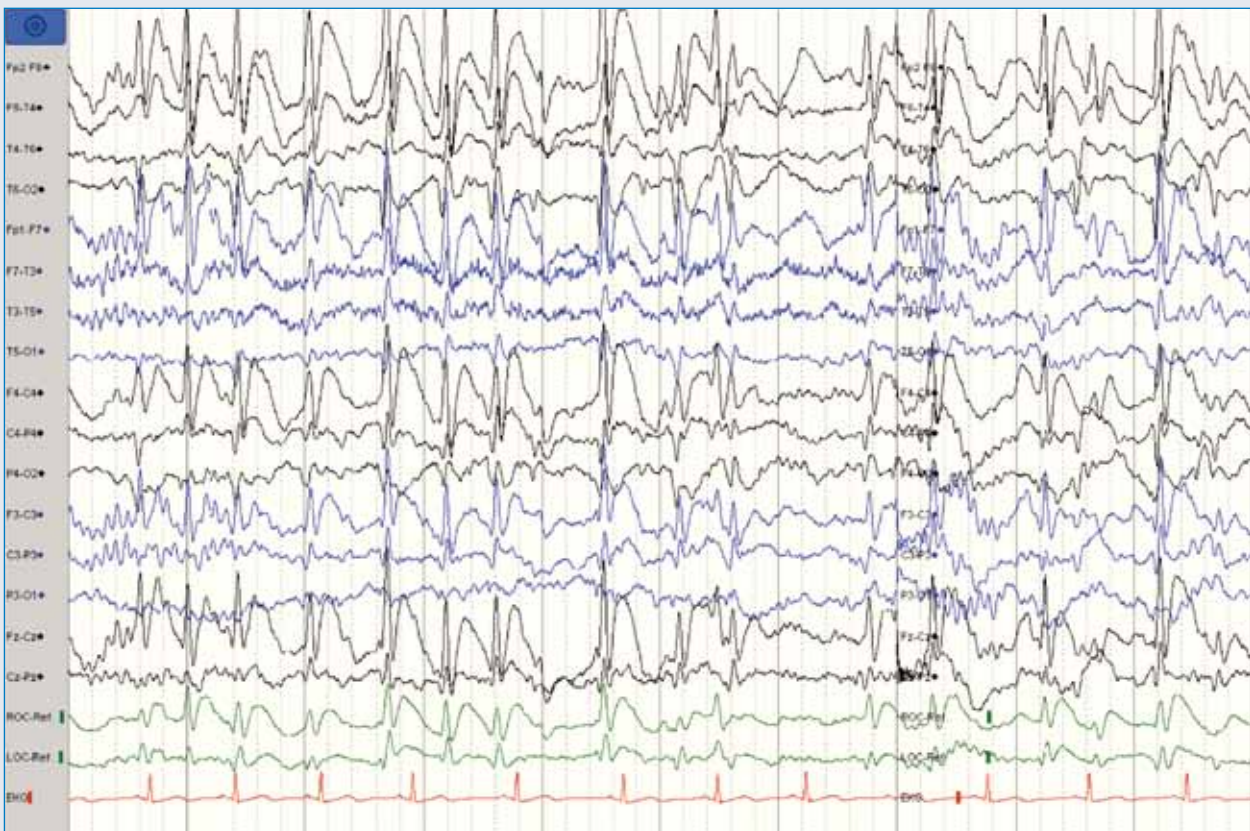


Abbildung 1: ESES mit bifrontal- und rechtsbetonten generalisierten SW im non-REM-Schlaf bei einem 9-jährigen Patienten mit Hydrozephalus. Ampl. 10 μ V/mm, 10Sek/Seite.

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 Immunglobulinen 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 lokal 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 neurokogni-

tiven 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 assoziierten 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 Magnetresonanztomographie (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 unabhängig 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 Synapsenformationen, 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 Synapsenformationen, 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 widerspiegeln 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 FBI, 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 Tiede 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