



Edition Nr. 4 | August 2012

Swiss EEG Bulletin



Liebe Leserin, lieber Leser

Chère lectrice, cher lecteur

Das «Swiss EEG Bulletin» hat seinen ersten Geburtstag gefeiert! Sein Erfolg ermuntert uns weiterzumachen und Ihnen weiterhin 3x/Jahr eine EEG-Fortbildung anzubieten. Das Format hat sich bewährt: in jeder Ausgabe werden 2 Fälle dargestellt, in Quizform, diskutiert, und durch relevante Referenzen ergänzt .

Falls Sie einen Fall vorstellen möchten: schicken Sie uns doch Ihre Kasuistik. Ob Fälle aus der Praxis oder aus dem Spital, von Kindern oder Erwachsenen: alle sind gleich willkommen!

In der Tat nimmt die Rolle des EEG zu und es wird in allen Bereichen eingesetzt, in denen es darum geht, den Funktionsstatus des Gehirns einzuschätzen. Und nur das EEG misst die neuronale Erregung in Echtzeit!

Wir hoffen, dass das «Swiss EEG Bulletin» weiterhin auf so grosse Resonanz stösst und es ein Bestandteil Ihrer neurologischen Fortbildung bleibt.

Mit kollegialen Grüßen

Le « Swiss EEG Bulletin » a fêté son premier anniversaire ! Son succès nous encourage à persévérer et à continuer de vous proposer cette formation continue d'EEG 3x/an. Le format a fait ses preuves : dans chaque édition, 2 cas sont présentés sous la forme de Quizz, discutés et complétés par des références à la littérature.

Si vous souhaitez présenter un cas : envoyez nous votre description. Vos cas du cabinet ou de l'hôpital, concernant des enfants ou des adultes : tous sont bienvenus !

Le rôle de l'EEG ne cesse d'augmenter et celui-ci est appliqué dans tous les domaines où il s'agit d'estimer l'état fonctionnel du cerveau. Et seul l'EEG mesure l'activité neuronale en temps réel !

Nous souhaitons que le « Swiss EEG Bulletin » continue à résonner de si belle et qu'il reste un pilier important de votre formation continue en neurologie.

Bien confraternellement,



Margitta Seeck



Klaus Meyer



Stephan Rüegg

Fallbeispiel aus Ihrer Praxis

Exemple de cas parmi vos patients

Aktuell:

Ein 48-jähriger Patient stellt sich notfallmäßig vor wegen neuartiger heftiger, bioccipital betonter Kopfschmerzen seit ca. 8 Tagen, Zunahme einer vorbestehenden Hemianopsie nach rechts und bis zu 20mal täglich wiederkehrender Episoden über ca. 30 Sekunden mit «Weglaufen der Bilder» nach rechts, so dass er während der Episoden fast nichts mehr sehen könne. Weiter bestehen fluktuierende Wortfindungsstörungen und örtliche Desorientiertheit. Vier Tage zuvor sei der Patient zudem unbeobachtet wegen einer plötzlichen Beinschwäche gestürzt, er habe unbestimmte Zeit am Boden gelegen und dabei sei es auch zu Zuckungen vom rechten Arm und Bein gekommen.

Vorgeschichte:

Bei Zustand nach schwerem Schädelhirntrauma (SHT) im Alter von 8 Jahren besteht residuell eine Hemianopsie nach rechts und eine minimale Hemiparese rechts. In der Bildgebung findet sich ein grosser residueller Substanzdefekt links temporo-parieto-occipital (MR-Schädel siehe Abb 1). Vor ca. 20 Jahren sei es zu einem einmaligen epileptischen Anfall gekommen mit anschliessender Behandlung (Carbamazepin) über ca. 1 Jahr. Seither blieb der Patient ohne Medikation anfallsfrei.

Work-Up/Zusätzliche Untersuchungen:

Leicht verlangsamter Patient mit Wortfindungsstörungen, Hemianopsie nach rechts. Gesamt-CK 268 U/l. Aktuelles MR-Schädel ohne neue Aspekte. Bei Verdacht auf rezidivierende epileptische Anfälle erhielt der Patient Clobazam 20 mg. Ausschnitt aus dem EEG wenige Tage später siehe Abbildung 2a und 2b.

Diskussion:

Wie interpretieren Sie die Symptomatik (insbesondere das «Weglaufen der Bilder» und die Zunahme der Hemianopsie) vor dem Hintergrund des EEGs und des MRIs?

Actuel :

Un homme de 48 ans se présente aux urgences en raison de violentes douleurs bioccipitales apparues 8 jours auparavant, d'une péjoration de l'hémianopsie droite préexistante ainsi que d'épisodes répétés de «fuite de l'image» vers la droite, pendant lesquels il ne peut presque plus rien distinguer. De plus, il présente un manque du mot ainsi qu'une désorientation spatiale. Quatre jours auparavant le patient est tombé suite à une faiblesse dans les jambes, et a passé un temps indéterminé au sol, pendant lequel il aurait remarqué des tremblements du bras et de la jambe gauches.

Anamnèse personnelle :

Suite à un grave traumatisme crânien à l'âge de 8 ans le patient souffre d'une hémianopsie droite ainsi que d'une légère parésie droite. L'imagerie cérébrale montre un important défaut de substance temporo-pariéto-occipital gauche résiduel (IRM : voir Figure 1). 20 ans auparavant il aurait subi une crise épileptique unique et aurait été traité pendant un an (carbamazépine ?). Depuis, aucune récidive, en l'absence de traitement.

Bilan / Examens complémentaires :

léger ralentissement psychomoteur, manque du mot, hémianopsie droite. CK totaux 268 U/l. Aucun nouvel élément dans l'IRM actuelle. En raison d'une suspicion de crise d'épilepsie le patient a reçu 20 mg de clobazam. La Figure 2 (a et b) montre un extrait de l'EEG enregistré quelques jours plus tard.

Discussion :

comment interpréter le tableau clinique (en particulier la fuite des images et l'accentuation de l'hémianopsie) en relation avec l'EEG et l'IRM ?

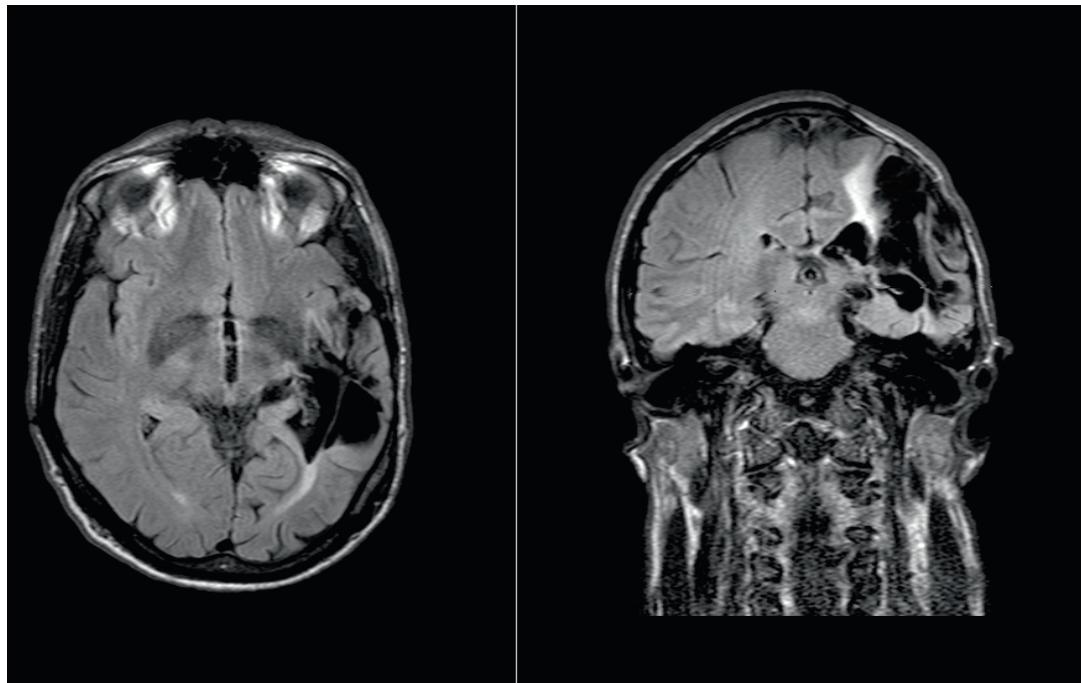


Abb. 1: MRI Schädel, axiale und coronare Flair-Aufnahmen: Residueller temporo-parieto-occipitaler Substanzdefekt bei St. n. SHT 1972.

Fig. 1 : IRM cérébrale, séquence FLAIR, vue axiale et coronale : défaut de substance résiduel temporo-pariéto-occipital gauche suite à un traumatisme crânien en 1972.

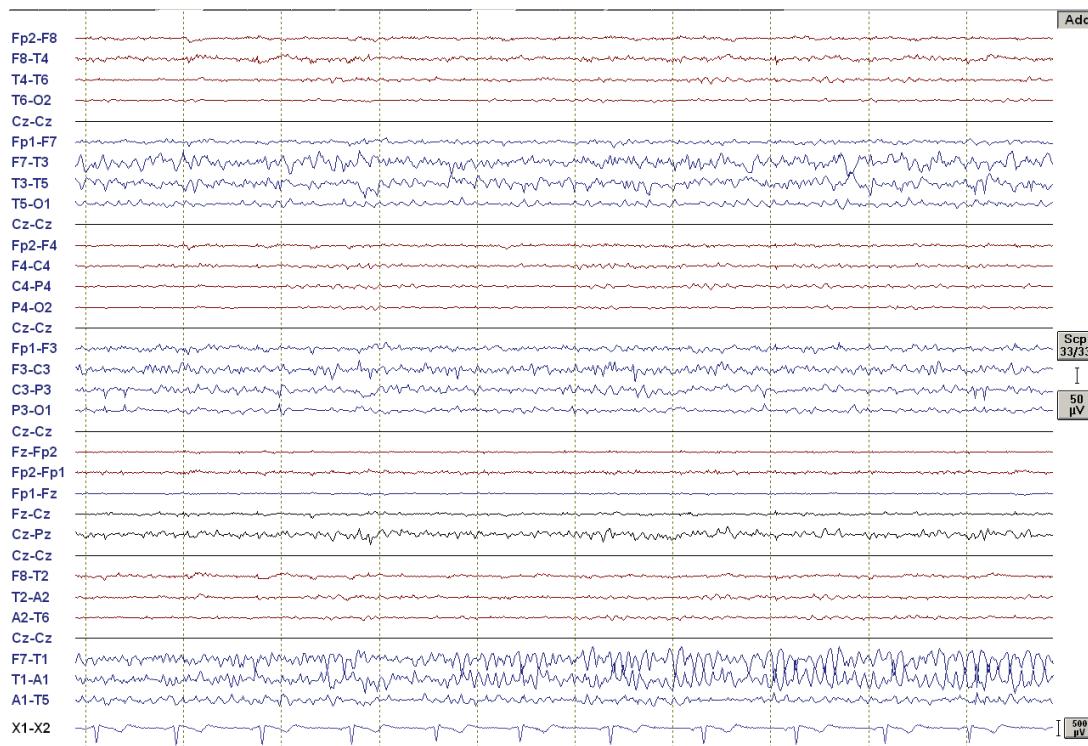


Abb. 2a:
subklinische Entladung
im EEG mit initial fokaler
Abflachung und Beta-Rekrutie-
rung über C3/T1 mit im Verlauf
Zunahme der Amplitude
und Abnahme der Frequenz
(Abb. 2b) und abruptem Ende
(nicht dargestellt).

*Fig. 2a :
décharge infra-clinique
débutant par une dépression
de l'électrogénése avec
augmentation de l'activité
béta sur C3/T1, suivi d'une
augmentation de l'amplitude
avec diminution de la
fréquence (Figure 2b),
et pour finir arrêt abrupt
(non représenté).*

■ Unser Patient hat 40 Jahre nach seinem schweren SHT und 20 Jahre nach einem bisher einmaligen epileptischen Anfall erneut serielle fokale Anfälle erlitten, welche aufgrund der Semiologie primär vom posterioren Rand der Läsion auszugehen scheinen. Die Episoden mit «Weglaufen der Bilder» interpretieren wir am ehesten im **Rahmen eines epileptischen Nystagmus**; alternativ wäre auch eine **tonische Blickdeviation im Rahmen einer Ausbreitung der Anfälle** bis nach frontal denkbar. Die Zunahme der Hemianopsie auch im Intervall dürfte am ehesten ein «**Todd'sches Phänomen**» sein.

■ Epidemiologische Daten zeigen, dass nach einem schweren SHT (definiert als Hirnparenchymläsion, intrakranielle Blutung oder Bewusstseinsverlust > 24 Stunden) das Risiko für unprovokierte epileptische Anfälle über bis zu 20 Jahre im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht bleibt. Im ersten Jahr nach dem Trauma beträgt das «standardisierte Inzidenzrisiko» 95, im 2. bis 4. Jahr 16, im 5. bis 10. Jahr 12; nach dem 10. Jahr 4. Im Vergleich dazu ist nach einem leichten SHT (Bewusstlosigkeit oder posttraumatische Amnesie < 30 min, keine Schädelfraktur) bereits nach 5 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Anfallsrisiko mehr vorhanden, bei einem mittelschweren SHT (Bewusstlosigkeit oder posttraumatische Amnesie zwischen 30 Min und 24 Stunden oder Schädelbruch) bleibt das Risiko 10 Jahre lang erhöht (Annegers et al, 1998).

■ **Verlauf:** Nach Aufdosierung von Levetiracetam auf 2500 mg/d kam es rasch zu einer Remission der anfallsartigen Sehstörungen und der örtlichen Desorientiertheit sowie leichter Besserung der Wortfindungsstörungen, nicht aber des EEG-Befundes. Bei weiterhin nachweisbaren subklinischen Anfallsentladungen im EEG und immer noch eingeschränkter Sprachproduktion begannen wir eine Add-on-Therapie mit Oxcarbazepin. Auch wenn der Patient höchstwahrscheinlich bereits früher Carbamazepin eingenommen und keine Hautreaktionen bemerkte und berichtet hatte, verzichteten wir in Anbetracht der derzeit unklaren Situation bzgl. Prüfung HLA-Status auf eine erneute Eindosierung und wählten Oxcarbazepin, wobei auch der Vorteil der raschen Aufdosierung beim Entscheid eine Rolle spielte. Nach Oxcarbazepin-Aufdosierung auf 1200 mg/d klagte der Patient über allgemeine Müdigkeit und Schwäche mit Besserung nach Nahrungszufuhr. Die Wortfindungsstörungen hatten sich ebenfalls zurückgebildet; das aktuelle EEG zeigte keine Anfallsentladungen mehr (Abbildung 3).

Was könnte für die nahrungsabhängigen Schwächezustände verantwortlich sein?

■ **Diskussion:** Unser Verdacht auf eine medikamentös induzierte Hyponatriämie bestätigte sich (126 mmol/l, Norm 136–145). Der Patient trank, weil er es für gesund hielt, bis zu 4 Liter Wasser pro Tag.

Referenzen / Références : A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. N Engl J Med. 1998 Jan 1; 338(1):20-4. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Ann Neurol. 2002 May; 51(5):613-20.

■ 40 ans après le traumatisme crânien et 20 ans après une unique crise d'épilepsie, notre patient a subi de nouvelles crises sérielles. En raison de la sémiologie et de l'EEG, le point de départ est en premier lieu le bord postérieur de la lésion. Nous interprétons les épisodes de «fuite de l'image» comme la manifestation d'un **nystagmus épileptique**; une déviation tonique du regard dans le cadre d'une progression de la crise en direction du lobe frontal fournit une explication alternative. L'accentuation de l'hémianopsie également durant les intervalles libres est vue comme un **phénomène de Todd**.

■ Les données épidémiologiques montrent que jusqu'à 20 ans après un traumatisme crânien sévère (défini comme une lésion du parenchyme, une hémorragie intracrânienne ou une perte de connaissance de plus de 24h), le risque d'une crise d'épilepsie non provoqué reste plus élevé que dans la population normale. Au cours de la première année suivant un traumatisme le rapport d'incidence standardisé est de 95 ; entre la 2^e et la 4^e année de 16 ; entre la 5^e et la 10^e de 12 ; et après la 10^e de 4. En comparaison, après un traumatisme qualifié de léger (perte de connaissance ou amnésie de <20 minutes, sans fracture crânienne), après 5 ans déjà le risque est équivalent à celui d'une population standard. Suite à un traumatisme moyennement grave (perte de connaissance ou amnésie entre 30 minutes et 24h ou fracture crânienne) le risque relatif reste élevé pendant 10 ans (Annegers et al, 1998).

■ **Suites :** Après l'introduction de lévétiracetam à une dose de 2500 mg/j on assiste à une rémission rapide des épisodes de troubles visuels et des troubles d'orientation ainsi qu'à une légère amélioration de l'aphasie motrice, sans modification substantielle de l'EEG. En raison de la persistance de décharges épileptiques subcliniques à l'EEG ainsi que d'une fluence verbale toujours réduite, nous avons rajouté une thérapie d'oxcarbazépine. Bien que le patient ait vraisemblablement déjà pris de la carbamazépine par le passé sans avoir de réaction cutanée, nous renonçons à réintroduire cette substance en raison de la situation actuellement peu claire en ce qui concerne la nécessité d'effectuer un test HLA avant réintroduction de la cabamazépine. La possibilité d'augmenter rapidement la dose fut aussi importante dans le choix d'oxcarbazépine. Après augmentation de la dose jusqu'à 1200 mg/j de l'oxcarbazépine le patient s'est alors plaint de fatigue et d'un sentiment de faiblesse généralisée, amélioré par la prise de nourriture. Par contre les troubles phasiques se sont améliorés, de même que l'EEG, qui ne montre plus de décharges épileptiques (Figure 3).

Quelle peut être la cause de l'état de faiblesse amélioré par la prise de nourriture ?

Nach Flüssigkeitsrestriktion auf 2 Liter/d und Erhöhung der Salz-zufuhr normalisierte sich das Natrium, Müdigkeit und Schwäche besserten sich. Hyponatriämie tritt bei ca. 25 % der Patienten unter Oxcarbazepin auf, wobei die Hyponatriämie meist nur mild ist und keine Dosisreduktion oder gar Umstellung der antikonvulsiven Therapie notwendig ist. Als Ursache für die Hyponatriämie wird ein direkter Effekt an den Nierentubuli oder ein vermehrtes Ansprechen der Nierentubuli auf ADH vermutet (Sachdeo MD et al, 2002).

Discussion : notre soupçon d'hyponatrémie médicamenteuse se confirme avec un sodium à 126 mmol/l (norme 136-145). Le patient indique boire 4 litres d'eau par jour, ce qu'il considère être bon pour la santé. Après restriction hydrique à 2 l/jour et augmentation de l'apport sodique on assiste à une normalisation de la natriémie, avec diminution de la fatigue et de la faiblesse. L'hyponatrémie se développe chez 25% des patients sous oxcarbazépine. Elle est généralement bénigne, de telle sorte que le plus souvent aucune modification ou interruption de la thérapie n'est nécessaire. La cause de l'hyponatrémie semble être soit un effet direct sur les tubules rénaux, soit une sensibilité accrue des tubules rénaux à l'ADH (Sachdeo MD et al, 2002).

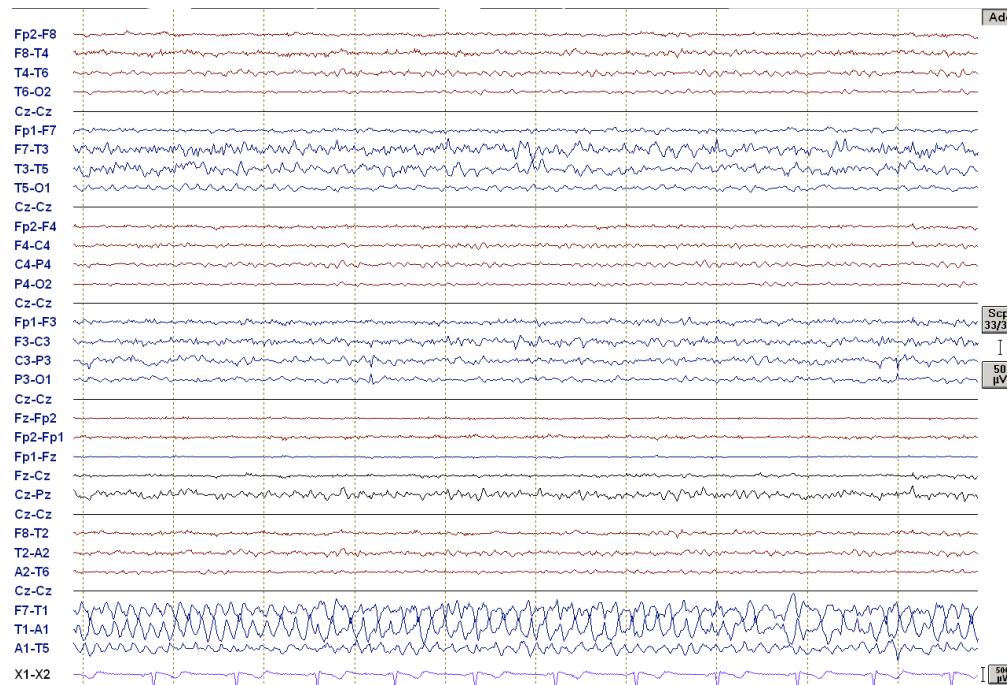


Abb 2b: (20 Sekunden nach Abb. 2a)

Figure 2b : (20 secondes après Figure 2a)

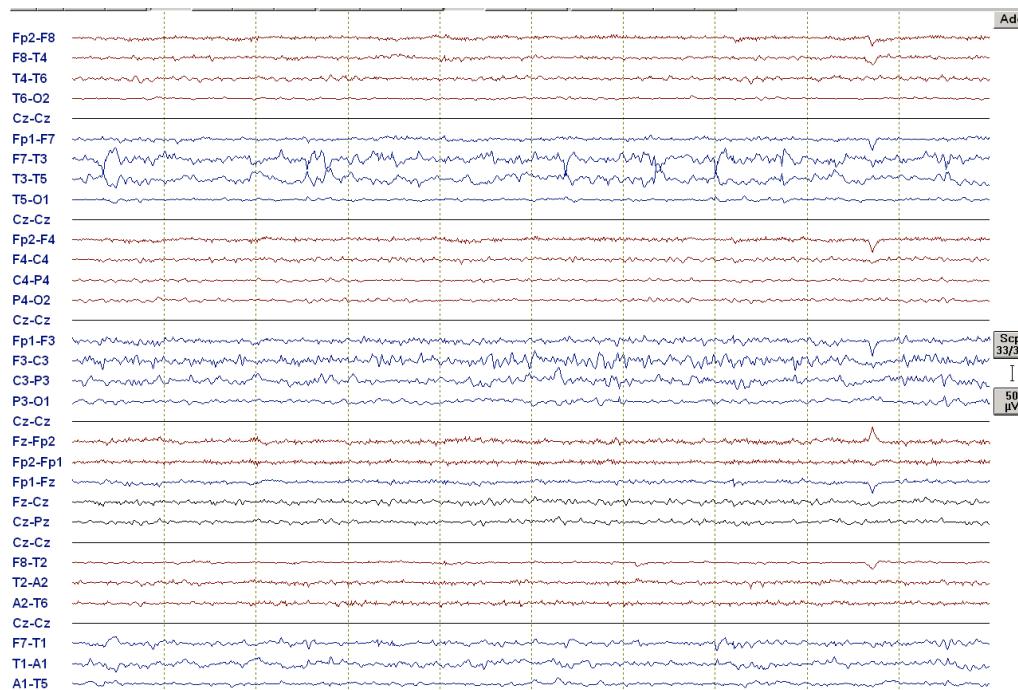


Abb 3: Verlangsamungsherd und Breach-Rhythmus temporal links

Fig. 3 : Ralentissement et rythme de brèche temporal gauche

Fallbeispiel aus Ihrer Praxis

Exemple de cas parmi vos patients

Aktuell:

Eine 20-jährige Patientin stellt sich auf der Notaufnahme vor wegen partiellen epileptischen Anfällen, mit Kopfwendung nach rechts oben mit Bewusstseinsverlust, gefolgt von einer raschen Reorientierung. Kein Urinabgang oder Zungenbiss. Bei der Pat. ist ein Jahr zuvor eine bipolare Störung diagnostiziert worden und seither steht sie unter verschiedenen psychoaktiven Medikamenten. Kurz zuvor war sie erneut hospitalisiert gewesen und wurde mit folgender Therapie entlassen: Clozapin 100 mg/Tag, Atenolol 25 mg/Tag und Aripiprazol 5 mg/Tag.

Vorgeschichte:

Ein erster epileptischer Anfall ereignete sich einen Monat zuvor in einer anderen psychiatrischen Klinik. Gemäss den dortigen Unterlagen erlitt sie einen tonisch-klonischen Anfall, der durch am linken Arm aufsteigende Parästhesien sowie eine dystone Handhaltung links eingeleitet wurde. Der Anfall war gefolgt von einem prolongierten postiktalen Zustand. Einige Tage vor diesem Ereignis war eine Steigerung der Clozapin-Therapie auf 225 mg/Tag eingeleitet worden. Da das EEG rechts fronto-laterale Entladungen zeigte, wurde daraufhin die Clozapindosis auf 100 mg/Tag reduziert und dafür das Antipsychotikum Aripiprazol hinzugefügt.

Die persönliche Anamnese ist unauffällig.

Noxen: Nichtraucherin, gelegentlicher Alkoholkonsum, keine Einnahme anderer Drogen.

Familienanamnese: Tante mütterlicherseits mit bekannter Epilepsie nach einer infektiösen Encephalitis.

Neurologische Untersuchung: Kognitive Funktionen: Allseits orientiert, wach, kooperationsfähig, erscheint etwas niedergeschlagen.

Hirnnerven: unauffällig. Lange Bahnen: normale Befunde, bis auf diskret gesteigerte Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten. Sonst keine Reflexanomalien. Normale zerebelläre Funktionsteste.

Work-Up / Zusätzliche Untersuchungen:

MRI: normal

Wir sehen die Patientin erstmals nach dem zweiten epileptischen Anfall; eine EEG-Untersuchung zeigte (Abb. 1-2):

Was sehen Sie in diesem EEG-Abschnitt?

Was würden Sie in dieser Situation als nächstes veranlassen?

Actuel :

Une patiente de 20 ans se présente aux urgences en raison de crises épileptiques partielles avec version de la tête vers la droite en haut, avec une perte de connaissance suivie d'une réorientation rapide. Il n'y a pas de morsure de langue ou de perte d'urine. Il y a un an, un diagnostic de trouble bipolaire a été posé et la patiente a été traitée depuis par plusieurs médicaments psychotropes. Elle a récemment été hospitalisée et le traitement actuel à la sortie de la dernière hospitalisation est: clozapine 100 mg/j, atenolol 25 mg/j et aripiprazole 5 mg/j.

Anamnèse personnelle :

Il y a un mois, elle a présenté un premier épisode épileptique dans une autre clinique psychiatrique. Selon le dossier local, elle aurait présenté une crise généralisée tonico-clonique précédée de paresthésies ascendantes au bras gauche et une posture dystonique à la main gauche. La crise a été suivie d'un état post-ictal prolongé. Quelques jours avant cet épisode, la clozapine avait été augmentée à 225 mg/j. L'EEG suite à cette crise montrait des décharges épileptiques frontales droites et la clozapine a été réduite à 100 mg/j et l'aripiprazole a été introduit.

Le reste de l'anamnèse personnelle est sans particularité.

Habitudes : non-fumeuse, consommation d'alcool occasionnelle, pas d'autres toxiques.

Anamnèse familiale : tante maternelle avec épilepsie suite à une encéphalite infectieuse.

Examen neurologique : fonctions cognitives: vigile, collaborante, orientée dans toutes les modalités, mais apparaît déprimée. Nerfs crâniens sans particularité. Voies longues: examen normal mis à part des réflexes ostéotendineux discrètement augmentés aux membres supérieurs. Epreuves cérébelleuses normales.

Examens complémentaires :

IRM cérébrale : normale.

EEG après la 2^e crise d'épilepsie (Fig. 1-2) :

Que voyez vous sur ce tracé EEG ?

Que décidez-vous ?

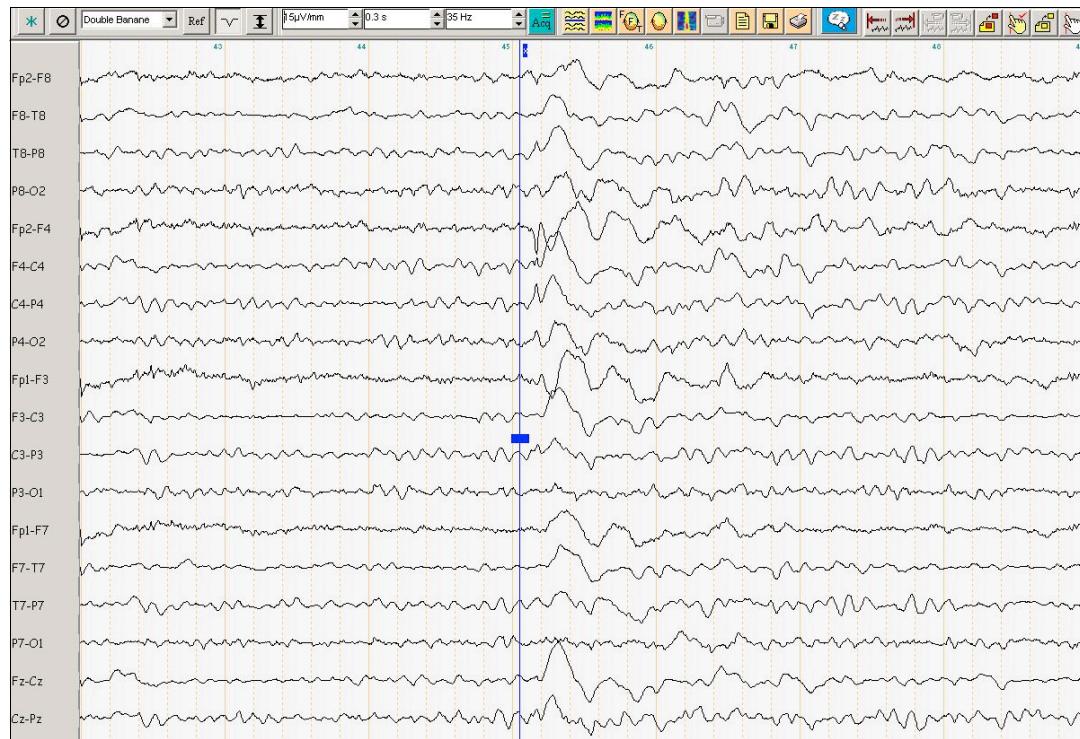


Abb. 1 / Fig. 1

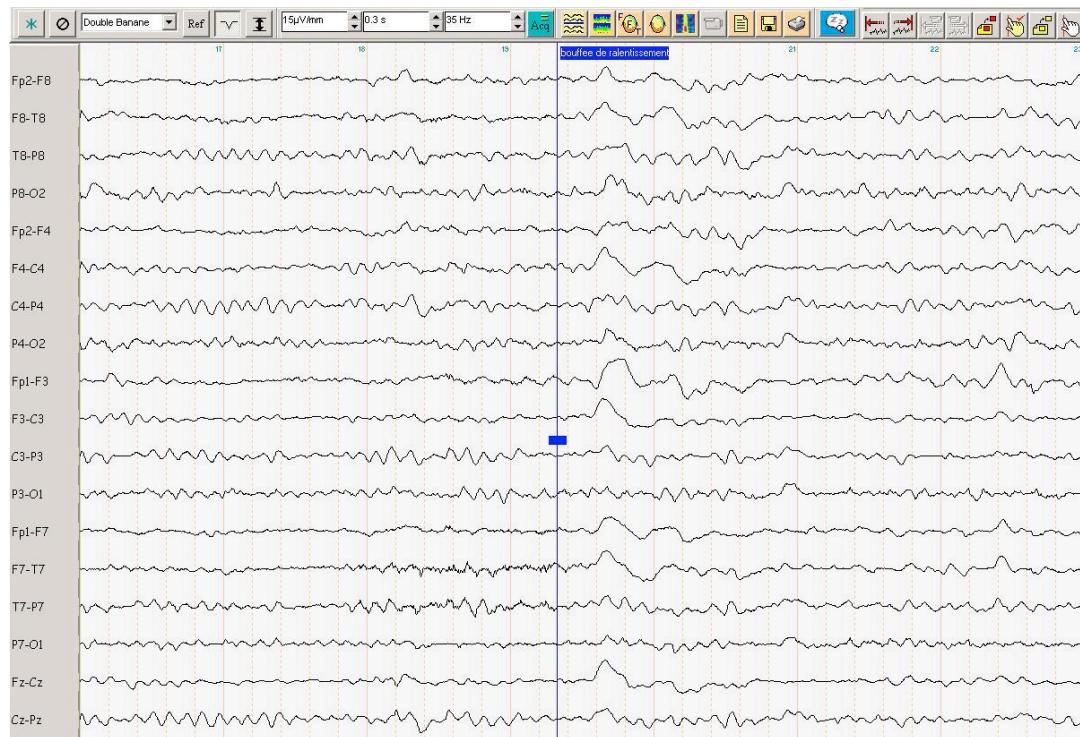


Abb. 2 / Fig. 2

EEG Beurteilung: Zeichen einer milden Enzephalopathie mit diffusen intermittierenden Verlangsamungen sowie einem epileptischen Fokus rechts frontal.

Diskussion: Diese Patientin erlitt 2 epileptische Anfälle, wobei beim ersten ein fokaler, rechtshemisphärischer Ursprung anzunehmen, hingegen beim zweiten eher ein fokaler, linkshemisphärischer Beginn. Allerdings kann die Kopfwendung nach (rechts) oben auch ipsilateral auftreten (wie es das EEG vermuten lässt), da bei einem gewissen Anteil der Versivanfälle zuerst eine (kürzere) ipsi- und danach eine länger anhaltende kontralaterale Kopfwendung zu beobachten ist (Rémi et al. 2011). Die sich ausbreitende Sensibilitätsstörung beim ersten Anfall gleicht einem Jackson-«March», wie sie üblicherweise bei Cortex-nahem Anfallsfokus auftreten. Dennoch sind bei der Patientin der neurologische Status und das MRI normal. Die umfassende Stoffwechselabklärung zeitigte ebenfalls keine Auffälligkeiten. Im EEG waren seltene epilepsietyische Einzelpotentiale mit rechtsfrontalem Schwerpunkt ersichtlich.

Die Differentialdiagnose zu diesem Zeitpunkt umfasst:

1) Medikamenten-assoziierte epileptische Anfälle

2) symptomatische fokale Epilepsie

3) idiopathisch generalisiertes Epilepsiesyndrom (IGE): Ein idiopathisch generalisiertes Epilepsiesyndrom (IGE) kann selten mit initial pseudo-fokalen, vor allem motorischen Symptomen und auch mit Auren einhergehen. Die sensorische «Jacksonian» Symptomatik wäre jedoch ungewöhnlich für eine IGE, weswegen diese DD nicht sehr wahrscheinlich ist (Boylan et al, Neurology 2006; Reichsoellner et al, JNNP 2010).

Bei unklaren Fällen wie diesem mit unklarer Ätiologie der epileptischen Anfälle könnten Neuroleptika, vor allem Clozapin, eine anfallsbegünstigende Rolle spielen. Clozapin ist gut bekannt für seinen anfallsauslösenden Effekt. Gemäss den Angaben im Schweizerischen Medikamenten-Kompendium steigt das Risiko für Anfälle insbesondere bei Dosen von >450 mg/Tag an. Dennoch existiert keine gute Dosisabhängigkeit und Anfälle wurden unter jeglicher Dosis beobachtet; andererseits gibt es Patienten, die problemlos Dosen von bis zu 600 mg vertragen (Devinsky & Pacia, 1994; Wong & Delva, 2007). Die individuelle Vulnerabilität oder Susceptibilität für epileptische Anfälle ist dabei wohl der entscheidende Faktor. Im Zusammenhang mit Clozapin-assoziierten epileptischen Anfällen ist zu beachten, dass die Substanz über das hepatische CYP1A2-Enzym-subsystem metabolisiert wird. Bei Rauchern ist dieses System stark aktiviert; findet nun ein Rauchstopp aus welchen Gründen auch immer statt (z.B. Hospitalisation), so steigt der Clozapinspiegel markant an und Intoxikationen mit epileptischen Anfällen können die Folge sein, wenn die Dosis nicht entsprechend reduziert wird (Wong & Delva, 2007). Bei Aripiprazol sind in den FDA-relevanten Zulassungstudien kaum epileptische Anfälle registriert worden (Alper et al. 2007). Über das Auftreten von epileptischen Anfällen unter Atenolol ist bisher noch nicht berichtet worden.

Interprétation EEG : Signes d'encéphalopathie modérée avec ralentissement diffus intermittent et foyer irritatif frontal droit.

Discussion : Cette patiente a présenté 2 crises épileptiques. Lors de la première, une origine focale hémisphérique droite est présumée alors qu'on suspecte plutôt une origine hémisphérique gauche pour la deuxième. La rotation de la tête vers le haut (à droite) peut également survenir du côté ipsilateral au foyer (comme suggéré par l'EEG) car dans une certain proportion des crises versives, on observe d'abord une version (plus courte) ipsilatérale, suivie d'une version contralatérale plus soutenue (Rémi et al. 2011). Les troubles sensitifs avec propagation lors de la première crise correspondent à une «marche» Bravais-Jacksonienne liée à l'implication du cortex adjacent au foyer. Par ailleurs, l'examen neurologique et l'IRM sont sans particularité. Le bilan biologique ne montre également aucune anomalie. A l'EEG on note de rares éléments irritatifs à prédominance frontale droite.

Le diagnostic différentiel à ce stade est :

1) Crises épileptique d'origine toxique (médicamenteuse)

2) Epilepsie focale symptomatique

3) Epilepsie généralisée idiopathique (EGI), qui peut rarement se présenter avec des crises pseudo-focales, surtout motrices ou également avec des auras. La marche Bravais-Jacksonienne serait toutefois très inhabituelle pour une EGI et ce diagnostic est par conséquent improbable (Boylan et al, Neurology 2006; Reichsoellner et al, JNNP 2010).

Dans de tels cas compliqués avec étiologie peu claire des crises épileptiques, les neuroleptiques, particulièrement la clozapine peuvent jouer un rôle favorisant la survenue des crises épileptiques. La clozapine est bien connue pour son effet pro-convulsivant. Selon les données du Compendium Suisse des Médicaments, le risque augmente particulièrement pour des doses de >450 mg/j. Il n'existe toutefois pas de relation dose-dépendante claire et des crises peuvent être observées pour n'importe quelle dose de clozapine alors que d'autres patients peuvent supporter sans problème des doses jusqu'à 600 mg/j (Devinsky & Pacia, 1994; Wong & Delva, 2007). La vulnérabilité ou susceptibilité individuelle pour les crises d'épilepsie est le facteur déterminant. En lien avec les crises associées à la clozapine, il faut remarquer que la substance est métabolisée par la voie enzymatique hépatique du cytochrome CYP1A2. Chez les fumeurs, ce système est fortement activé et un arrêt brutal du tabagisme (p.ex. hospitalisation) peut mener à l'augmentation marquée du taux de clozapine et à une intoxication avec crises d'épilepsie si la dose n'est pas adaptée en conséquence (Wong & Delva, 2007). Pour l'aripiprazole, les études d'homologation de la FDA font à peine mention de crises d'épilepsie (Alper et al. 2007). Il n'y a aucun cas de crise d'épilepsie décrit en relation avec l'atenolol.

Das kumulative Risiko für tonisch-klonische Anfälle nach rund 4 Jahren Clozapintherapie wird auf ca. 10 % geschätzt. Das EEG zeigt oft epileptotypische, meist sehr scharf konfigurierte Potentiale, dennoch ist deren prädiktive Rolle für einen Anfall weiterhin nicht gesichert. Umgekehrt, wenn sich ein epileptischer Anfall ereignet, im EEG finden sich epileptotypische Entladungen und es gibt keine offensichtliche andere erklärende Ursache, so scheint es plausibel, Clozapin als die anfallsauslösende Ursache anzunehmen und seine Dosis zu reduzieren oder – wenn möglich – auf ein anderes Präparat zu wechseln.

Dementsprechend empfahlen wir bei der Patientin, das Clozapin auszuschleichen. Da aber ein zugrundliegendes eigentliches epileptisches Syndrom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, empfahlen wir eine Add-on-Therapie mit Lamotrigin. Diese Substanz bietet sich in diesem Fall besonders an, da sie nicht nur antiepileptisch, sondern auch bei der bipolaren Störung ausgezeichnet wirksam ist, wie dies mehrere doppelblinde Studien belegen (Goldsmith et al, 2003). Während der Lamotrigin-Eindosierungszeit wurde sie zusätzlich mit Clobazam 20 mg/Tag abgeschirmt.

Verlauf: Clozapin wurde ausgeschlichen, Lamotrigin auf 150 mg/Tag eindosiert. Die Dosis von Aripiprazol als antipsychotische Prophylaxe wurde auf 10 mg/Tag gesteigert. Weitere epileptische Anfälle sind bisher nicht mehr aufgetreten und das EEG normalisierte sich vollständig (Abb. 3):

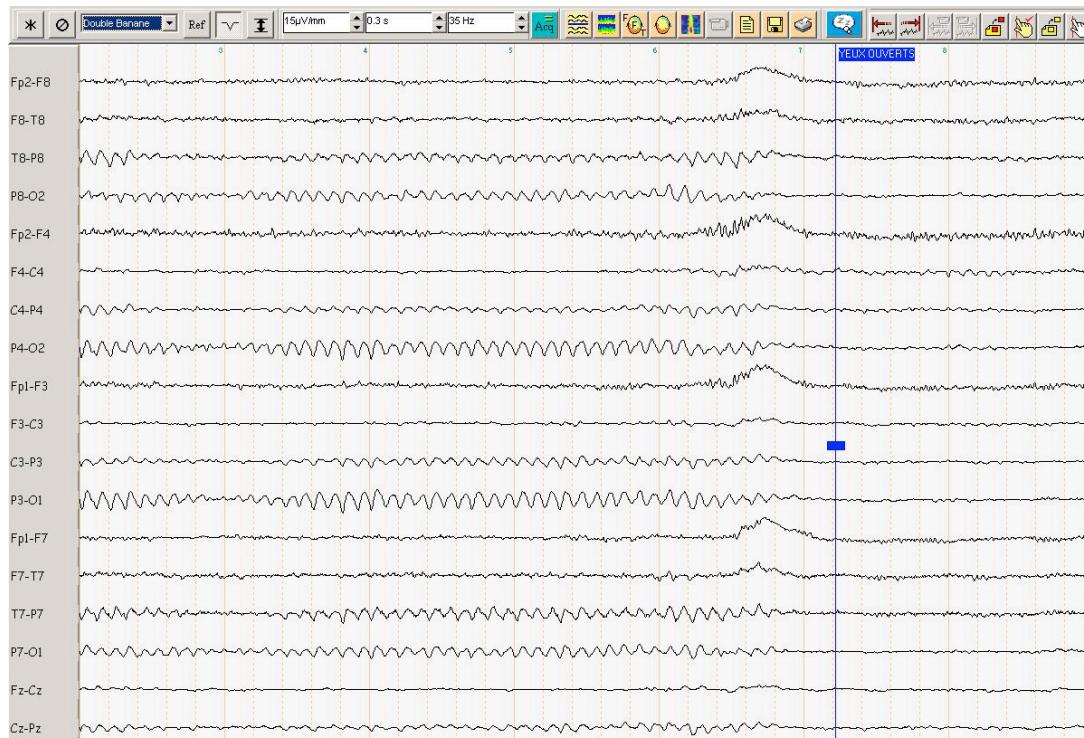


Abb. 3 / Fig. 3

Referenzen / Références : Rémi J, Wagner P, O'Dwyer, et al. Ictal head turning in frontal and temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1447-51. Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. J Clin Psychiatry 1994;55 Suppl B:153-6. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. Can J Psychiatry 2007;52:457-63. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. Biol Psychiatry 2007; 62: 354-54. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. Drugs 2003;63:2029-50. Reichschnler J, Larch J, Unterberger I, et al. Idiopathic generalized epilepsy of late onset: a separate nosological entity?, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 81:1218-1222. Boylan LS, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Auras are frequent in idiopathic generalized epilepsy, Neurology 2006;67:343-345.

Le risque cumulatif pour des crises tonico-cloniques après 4 ans de traitement à la clozapine est estimé à environ 10 %. L'EEG montre souvent des grapho-éléments épileptiformes, volontiers très aigus mais leur valeur prédictive pour une crise n'est pas connue. A l'inverse, lors de la survenue d'une crise avec la présence d'éléments épileptiformes à l'EEG et l'absence d'autre cause évidente, l'origine toxique reliée à la clozapine est plausible. Il convient alors de réduire la dose de clozapine ou si possible, la substituer par une autre molécule.

Dans ce contexte, nous avons recommandé le sevrage de la clozapine chez cette patiente. Comme la présence sous-jacente d'un syndrome épileptique ne pouvait pas être exclue avec sécurité, un traitement de lamotrigine a été proposé. Dans le cas présent, cette substance est particulièrement approprié en raison de son effet anti-épileptique et également thymostabilisateur dans les troubles bipolaires, comme démontré dans plusieurs études en double aveugle (Goldsmith et al, 2003). Une couverture transitoire par clobazam a été utilisée pendant la titration de la lamotrigine.

Suivi : Sevrage de la clozapine et introduction de lamotrigine jusqu'à 150 mg/j. L'aripiprazole comme prophylaxie antipsychotique a été augmentée à 10 mg/j. La patiente n'a plus présenté de crises épileptiques et l'EEG s'est complètement normalisé (Figure 3) :

Die nächste Ausgabe des Swiss EEG Bulletin wird im Herbst 2012 erscheinen.

Möchten Sie eine Kasuistik im Swiss EEG Bulletin vorstellen?

Senden Sie bitte Ihre Fallbeschreibung an:
Prof. Margitta Seeck
Hôpitaux Universitaires de Genève HUG
Clinique Neurologie
Rue Gabrielle-PERRET-GENTIL 4
(ex - Rue Micheli-du-Crest 24)
1211 Genève 14

La prochaine édition du Swiss EEG Bulletin sera publiée en automne 2012.

Vous souhaitez présenter un cas clinique dans le Swiss EEG Bulletin ?

Merci d'envoyer votre cas à :
Prof. Margitta Seeck
Hôpitaux Universitaires de Genève HUG
Clinique Neurologie
Rue Gabrielle-PERRET-GENTIL 4
(ex - Rue Micheli-du-Crest 24)
1211 Genève 14

Herausgegeben unter der Schirmherrschaft der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (SGKN)
Publié sous le patronage de la Société Suisse de Neurophysiologie Clinique (SSNC)



Schweizerische Gesellschaft für klinische Neurophysiologie
Société Suisse de Neurophysiologie Clinique
Società Svizzera di Neurofisiologia Clinica

Initiiert durch: / initié par:



UCB Pharma AG
Zone Industrielle de Planchy d'Avau
Chemin de Croix Blanche, 10
CH-1630 Bulle, Suisse
Tel: +41 (0)26 919 0180
Fax: +41 (0)26 919 0181



Electrical Geodesics, Inc.
Riverfront Research Park
1600 Millrace Drive, Suite 307, Eugene,
OR 97403, USA
Tel: +1 541 687 7962
Fax: +1 541 687 7963