

# Epilepsie

## Definitionen

Epileptische Anfälle stellen die klinischen Manifestationen von exzessiven, hypersynchronen Entladungen von Nervenzellen des zerebralen Kortex dar. Die klinische Symptomatik der Anfälle wird durch die Funktion der jeweils betroffenen Nervenzellverbände bestimmt, wobei Störungen von höheren Hirnfunktionen, Bewusstseins Einschränkungen, abnorme sensorische oder psychische Empfindungen, motorische Entäußerungen und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten können.

Epileptische Anfälle können auftreten als

- provozierte oder akut symptomatische Anfälle
- unprovozierte Anfälle.

Provozierte oder akut symptomatische Anfälle, die aufgrund einer akuten

Erkrankung des Zentralnervensystems (Infektionen, Traumen, Schlaganfälle, etc.) oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung beziehungsweise Störung (Alkohol, Schlafentzug, Medikamente, metabolische Störungen, etc.) auftreten, sind durch einen erkennbaren, unmittelbaren Auslöser und einen günstigen Verlauf gekennzeichnet, das heißt bei Behebung, Wegfall oder Vermeidung der auslösenden Ursache treten im Allgemeinen keine weiteren Anfälle auf. Auf Grund dieses niedrigen Rezidivrisikos besteht deshalb auch keine Indikation zur Einleitung einer antikonvulsiven Therapie.

Unprovozierte Anfälle treten ohne derartige identifizierbare Auslöser auf. Risikofaktoren für das Auftreten von wiederholten unprovozierten Anfällen sind dabei das Vorhandensein von epilepsietypischen Veränderungen im

EEG und das Vorliegen einer - für die Anfälle ursächlichen - strukturellen Veränderung in der Magnetresonanztomographie (MRT) (EEG mit epilepsietypischen Veränderungen: 1,5 bis dreifach erhöhtes Risiko; MRT-Läsion: zweifach erhöhtes Risiko). Demgemäß hat die Internationale Liga gegen Epilepsie im Jahr 2005 eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen, wobei nunmehr für die Diagnose einer Epilepsie nur noch ein Anfall nötig ist, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG-Befund (zum Beispiel 3/s Spike-Waves) oder einen MRT-Befund (zum Beispiel Ammonshornsklerose oder Tumor) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann. Bei Fehlen dieser EEG- und MRT-Veränderungen kann man von einer Epilepsie erst dann sprechen, wenn zwei oder mehr unprovozierte Anfälle aufgetreten sind.



Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen; ein Drittel davon beginnt erst nach dem 60. Lebensjahr. Ziel der Behandlung ist eine optimale Anfallskontrolle, im Idealfall Anfallsfreiheit, weswegen einer Bagatellisierung von sogenannten seltenen, leichten oder nächtlichen Anfällen von ärztlicher Seite entschieden entgegenzutreten ist.

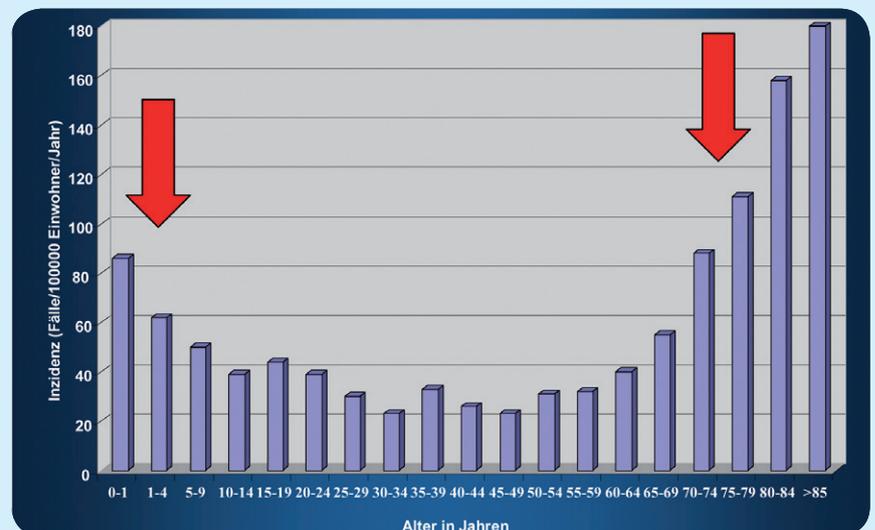
**Von Christoph Baumgartner et al.\***

## Epidemiologie, Verlauf und Prognose

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von sieben bis acht pro 1.000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. In Österreich leiden demgemäß 56.000 bis 64.000 Menschen an Epilepsie. Die Inzidenz liegt bei 46 auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen zweigipfiligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit (ein Drittel der Epilepsien beginnt in der Kindheit) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (über 60 Jahre; ein Drittel der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!), wobei im Alter von über 70 Jahren sogar eine höhere Inzidenz als in den ersten zehn Lebensjahren besteht (Abb. 1). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden, liegt bei ▶▶

**Abb. 1: Altersabhängige Inzidenz der Epilepsie**

Die altersabhängige Inzidenz der Epilepsie zeigt einen 2-gipfiligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter





► über zehn Prozent; die Wahrscheinlichkeit, an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei über fünf Prozent.

Bei rund 65 Prozent der Epilepsiepatienten kann durch eine antikonvulsive Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, wobei bei manchen dieser Patienten die Therapie langfristig auch wieder abgesetzt werden kann. Bei den übrigen 35 Prozent entwickelt sich eine therapieresistente beziehungsweise schwer behandelbare Epilepsie, das heißt es treten Anfälle trotz maximaler Therapie auf.

## Diagnostik

### Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist die entscheidende Voraussetzung für eine richtige Diagnose. Letztlich erfolgt die Diagnose ‚Epilepsie‘ aufgrund der Anamnese. An erster Stelle steht hier die Anfallsbeschreibung einerseits durch den Patienten selbst (Prodromi, Aura, motorische Entäußerungen bei erhaltenem Bewusstsein) sowie insbesondere die Außenanamnese. Diese ist von entscheidender Bedeutung, da zumeist entweder für die gesamte Dauer des Anfalls oder für Teile davon eine Amnesie seitens des Patienten besteht. Auch postiktale Symptome sind für die Differentialdiagnose wichtig (Dämmerzustand beziehungsweise anhaltende Amnesie, postiktale Verwirrung beziehungsweise Agitation, Muskelkater, petechiale Blutungen etc.). Außerdem sind allfällige auslösende Faktoren (Schlafmangel, Fieber, Alkohol, Drogen, Medikamente, Hypoglykämie etc.) zu erheben. Weitere Eckpunkte der Anamnese beinhalten die Abklärung von möglichen disponierenden Faktoren (sogenannte präzipitierende Ereignisse) für das Auftreten einer Epilepsie (Schwangerschafts- beziehungsweise Geburtskomplikationen, Störung der früh-

kindlichen Entwicklung, Fieberkrämpfe, Schädelhirntraumen, Meningitiden oder Enzephalitiden) sowie die Familienanamnese hinsichtlich Anfallserkrankungen. Grundsätzlich sollte immer nach einer möglichen symptomatischen Ursache für den Anfall gesucht werden (anhaltende Bewusstseinsstörung, anhaltende psychische Auffälligkeiten, fokale neurologische Ausfallserscheinungen, Fieber, Meningismus etc.). In diesem Fall ist eine stationäre Aufnahme erforderlich.

### Allgemeinmedizinische und klinisch-neurologische Untersuchung

Hier ist nach internistischen und neurologischen Auffälligkeiten zu fahnden.

### Laborchemische Untersuchungen

Nach dem ersten Anfall und vor der Einleitung einer antikonvulsiven Therapie sollte eine Labor-Untersuchung durchgeführt werden [Blutbild, Blutchemie

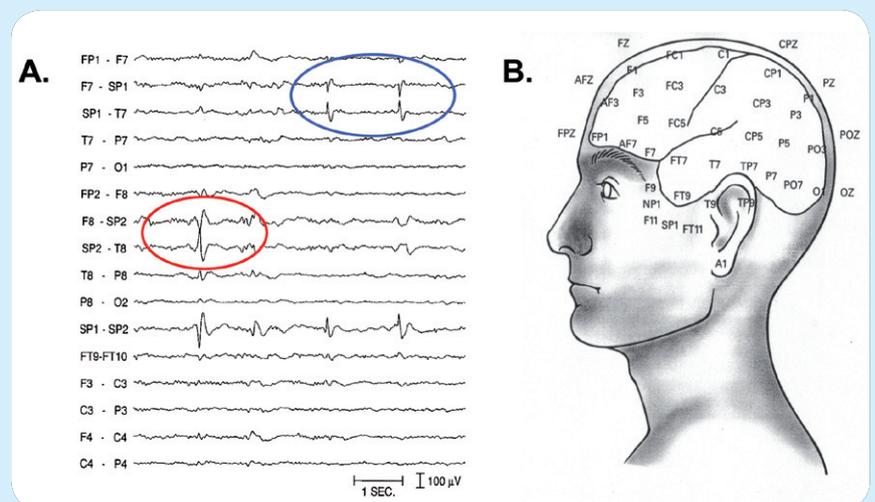
inkl. Blutzucker, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, CK (wichtig für die Differentialdiagnose!); eine Prolaktin-Bestimmung ist hingegen nur in Ausnahmefällen sinnvoll (beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen, erhöhte Prolaktinwerte findet man auch nach Synkopen und nach psychogenen nicht-epileptischen Anfällen)]. In Abhängigkeit von der Anamnese sind gegebenenfalls noch weitere Blutuntersuchungen und eine Liquoruntersuchung (zum Beispiel bei Verdacht auf Encephalitis) notwendig.

### Elektroencephalografie (EEG)

Das EEG ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von epilepsietypischen Veränderungen (sogenannte Spikes oder Spitzen) einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände geben kann und somit für die Epilepsie spezifische Information liefert (Abb. 2). Das EEG ist ►►

## Abb. 2: Elektroencephalografie

- A. Unabhängige Epileptiforme Veränderungen (Spitzen), rechts temporal (roter Kreis) und links temporal (blauer Kreis).  
 B. Platzierung der EEG-Elektroden nach dem Internationalen 10-20-System.



**Clopidogrel Genericon**  
Filmtabletten 75 mg  
30 Stück  
GEN01  
01/04/2010  
11:24:57  
# ab sofort #

30 Stück • ab 1.4.2010 • IND green box\*

Genericon Pharma  
Hafnerstraße 211  
8054 Graz

# 30 Stück

**NEU**



30 Stück



Clopidogrel Genericon

- mit Bioäquivalenzgalenik
- patentfrei
- mit Preiskompetenz

über **47€\*\***

10 cm  
links

10 cm  
rechts



**Clopidogrel Genericon - immer günstig**

\* mit 1.4.2010 kassenfrei mit IND-Regelung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist  
\*\* Clopidogrel Genericon 30 Stk. vs. Clopidogrel Erstanbieter 28 Stk., umgerechnet auf 30 Stk., Basis KKP 04/2010

Telefon: 0316/90 03  
E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)  
Homepage: [www.genericon.at](http://www.genericon.at)



► somit einerseits wichtig für die Differentialdiagnose epileptische versus nicht-epileptische Anfälle, andererseits kann das EEG bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen bei der Zuordnung zu einem bestimmten Epilepsiesyndrom helfen. Während epilepsietypische Veränderungen im ersten EEG nur bei 30 bis 50 Prozent der Epilepsiepatienten abgeleitet werden können, kann die Sensitivität durch serielle EEGs auf 80 bis 90 Prozent erhöht werden. 90 Prozent der epilepsietypischen Veränderungen können dabei innerhalb der ersten vier EEGs abgeleitet werden, danach wird die Ausbeute verschwindend gering. Es ist jedoch zu bedenken, dass sich bei zehn Prozent der Epilepsiepatienten keine epilepsietypischen Veränderungen nachweisen lassen: Ein normales EEG schließt somit eine Epilepsie nicht aus!

Das EEG sollte möglichst frühzeitig nach einem Anfall durchgeführt werden, da die Sensitivität innerhalb der ersten zwölf bis 24 Stunden am höchsten ist. Bei negativem Wach-EEG sollten ein Schlaf-EEG (epilepsietypische Entladungen treten im Schlaf signifikant häufiger auf) und/oder ein Schlafentzugs-EEG (zum Beispiel bei Verdacht auf juvenile myoklonische Epilepsie) durchgeführt werden. Das EEG besitzt eine hohe Spezifität: 90 Prozent der Patienten mit epilepsietypischen Veränderungen im EEG leiden auch tatsächlich an einer Epilepsie. In differentialdiagnostisch unklaren Fällen sollte zur Diagnosesicherung die Aufzeichnung eines Anfalls und des korrespondierenden EEGs mittels intensivem Video-EEG-Monitoring unter stationären Bedingungen angestrebt werden. Im Vorfeld können hier Videoaufzeichnungen mit privaten Videokameras oder Mobiltelefonen hilfreich sein, sie sind

für die endgültige Diagnostik jedoch zumeist nicht ausreichend.

### **Strukturelle Bildgebung**

Die Methode der Wahl ist hier die Magnetresonanztomografie (MRT). Eine kraniale Computertomographie (CCT) kann in der Akutsituation zum Ausschluss von akut bedrohlichen Erkrankungen (Blutungen, Ischämien oder Raumforderungen) durchgeführt werden, jedenfalls ist dann im Intervall ergänzend eine MRT anzuschließen. Die Sensitivität der MRT für den Nachweis struktureller Läsionen (Tumoren, Gefäßmalformationen, Hippokampusatrophien beziehungsweise -sklerosen, kortikale Dysplasien) ist wesentlich höher als jene der CCT. Eine CCT als alleinige Methode zur strukturellen Abklärung reicht nicht aus. Die MRT-Untersuchung sollte nach einem speziellen Epilepsie-Protokoll erfolgen (siehe Richtlinien der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie), da bei vielen Patienten mit einem unauffälligen Befund aus einer routinemäßig durchgeführten Magnetresonanztomographie erst bei entsprechender gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden können. Bei therapieresistenter Epilepsie mit unauffälliger MRT sollte die MRT in mehrjährigen Abständen wiederholt werden, da durch die laufende Verbesserung der Technologie dann unter Umständen doch eine strukturelle Veränderung identifiziert werden kann, was die Perspektive in Hinblick auf eine chirurgische Therapie entscheidend verbessern würde.

### **Differentialdiagnose**

Die diagnostische Unsicherheit bei Epilepsie beträgt circa 15 bis 20 Prozent, das heißt bei diesen Patienten wird die

Diagnose Epilepsie fälschlich gestellt. Differentialdiagnostisch sind hier in erster Linie konvulsive Synkopen, psychogene nicht-epileptische Anfälle und Parasomnien zu erwähnen.

## **Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsieklassifikation**

Eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Epilepsiebehandlung ist die möglichst genaue Charakterisierung der klinischen Anfalls-Symptomatologie und die Zuordnung zu einem bestimmten Epilepsiesyndrom. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich den Unterschied der Klassifikation nach epileptischen Anfällen und nach Epilepsie-Syndromen zu vergegenwärtigen. Während epileptische Anfälle prinzipiell an Hand der klinischen Anfallscharakteristik (teilweise unter Zuhilfenahme von EEG-Befunden) eingeteilt werden, gehen in die Diagnose einer Epilepsie beziehungsweise eines Epilepsiesyndroms neben der Art der Anfälle auch die Anamnese, der EEG-Befund, das Ergebnis der bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie) und die Ätiologie des Anfallsleidens ein.

Bei den epileptischen Anfällen kann man grundsätzlich zwischen fokalen Anfällen, die von einer umschriebenen Hirnregion ausgehen, und generalisierten Anfällen, die primär beide Hirnhälften erfassen, unterscheiden (Tab. 1). Grundsätzlich sollten die Anfallssymptome möglichst genau beschrieben werden, da sich daraus wichtige diagnostische Hinweise ergeben. Durch die Ausbreitung von epileptischen Entladungen ist auch ein Übergang von einem fokalen Anfall in einen (sekundär) generalisierten tonisch-klonischen Anfall möglich. Im letzteren Fall

ist die initiale fokale Phase dem Patienten zumeist nicht mehr Erinnerung, sodass das Symptom generalisierter tonisch-klonischer Anfall („Grand-Mal-Anfall“) sowohl einem sekundär generalisierten Anfall im Rahmen einer fokalen Epilepsie als auch einem primär generalisierten Anfall bei einer generalisierten Epilepsie entsprechen kann und somit keine definitive Zuordnung erlaubt.

In die Klassifikation der Epilepsien beziehungsweise der Epilepsiesyndrome fließen die folgenden drei Kriterien ein: 1) fokale versus generalisierte Epilepsien; 2) Ätiologie [idiopathische (genetische) versus symptomatische versus kryptogene (unbekannte Ursache) Epilepsien]; 3) Alter zu Beginn der Erkrankung (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy 1989). Grundsätzlich leiden rund zwei Drittel der Patienten an einer fokalen Epilepsie und ein Drittel an einer generalisierten Epilepsie. 60 Prozent der Patienten mit einer fokalen Epilepsie leiden wiederum an einer Temporallappenepilepsie, die somit die häufigste Epilepsieform darstellt.

Im Jahr 2009 wurde durch die Internationale Liga gegen Epilepsie eine neue Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien vorgestellt, wobei diese Klassifikation noch Gegenstand intensiver Diskussion ist und noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden hat.

## Therapie

In den letzten Jahren hat man zunehmend erkannt, dass eine optimale Epilepsiebehandlung über die bloße Anfallskontrolle hinausgeht. Die anderen, meist ebenso wichtigen Behandlungsziele kann man wie folgt zusammenfassen:

gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie; Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen; einfache Handhabung der Medikation für Patient und Arzt; günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen (besonders psychiatrische Erkrankungen und neuropsychologische Störungen); Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten).

Die optimale Anfallskontrolle - im Idealfall Anfallsfreiheit - ist sicherlich das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung. So besteht bei anfallsfreien Patienten keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität. Anfallsfreiheit muss deshalb bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden, einer Bagatellisierung von sogenannten ‚seltenen lediglich leichten oder nächtlichen‘ Anfällen seitens des Patienten oder des Arztes ist deshalb entschieden entgegenzutreten. Kann innerhalb von drei Monaten keine Anfallsfreiheit erreicht werden, ist der Patient an eine Spezialambulanz zu überweisen.

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der antiepileptischen Medikation, das heißt die Beseitigung oder Minimierung von Nebenwirkungen, ist von entscheidender Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten. Die Häufigkeit von medikamentösen Nebenwirkungen wird durch die behandelnden Ärzte zumeist beträchtlich unterschätzt. Speziell bei Patienten mit chronischen, schwer behandelbaren Epilepsien kann auch mit umfangreichen medikamentösen Therapieversuchen nur selten Anfallsfreiheit erreicht werden. Deshalb muss in dieser Situation das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit modifiziert werden. Bei diesen (nicht-anfallsfreien) Patienten wird die

## Tab. 1: Klassifikation epileptischer Anfälle

### I. fokale Anfälle

- A.** - fokale Anfälle mit einfacher Symptomatik (erhaltenes Bewusstsein)
  - mit motorischen Symptomen
  - mit somatosensorischen oder speziellen sensorischen Symptomen
  - mit autonomen Symptomen
  - mit psychischen Symptomen
- B.** - fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik (Beeinträchtigung des Bewusstseins)
  - einfach fokaler Beginn mit nachfolgender Bewusstseinsstörung
  - mit Bewusstseinsstörung von Beginn an
- C.** fokale Anfälle, die sich zu sekundär generalisierten Anfällen entwickeln

### II. generalisierte Anfälle

- A.** Absencen
- B.** myoklonische Anfälle
- C.** klonische Anfälle
- D.** tonische Anfälle
- E.** tonisch-klonische Anfälle
- F.** atonische Anfälle

### III. nicht-klassifizierbare Anfälle

*Nach: Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489-501.*

Lebensqualität nämlich nicht durch die Anfallsfrequenz, sondern durch das Ausmaß der Nebenwirkungen determiniert. Durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie (zum Beispiel Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) gelingt oft eine Beseitigung oder Minimierung ►►



- der Nebenwirkungen ohne wesentliche Verschlechterung der Anfallskontrolle, in Anlehnung an das Motto: „Weniger ist manchmal mehr“. Hier sei darauf hingewiesen, dass Patienten auch bei sogenannten niedrigen Dosierungen oder Serumkonzentrationen im sogenannten Referenzbereich unter Nebenwirkungen leiden können, auf die reagiert werden muss.

### Chronische Nebenwirkungen

Grundsätzlich sollten chronische Nebenwirkungen einer antikonvulsiven Therapie vermieden werden: Eine Langzeittherapie mit Phenytoin kann eine Polyneuropathie bei Diabetespatienten verschlechtern. Verschiedene Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin können Herzrhythmusstörungen verschlechtern oder verursachen. Phenytoin und andere enzyminduzierende Antikonvulsiva können über einen Folsäuremangel zu einer makrozytären Anämie führen oder eine vorbestehende Anämie anderer Ursache verstärken. Patienten mit Epilepsie leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger an Osteoporose; deshalb sind enzyminduzierende Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Primidon) zu vermeiden. Schließlich können durch Antikonvulsiva verursachte Gewichtsveränderungen oft eine gravierendes Problem in der Therapieführung darstellen (Gewichtszunahme unter Valproinsäure, Gabapentin und Pregabalin; Gewichtsabnahme unter Topiramat, Zonisamid und Felbamet).

### Einfache Handhabung der Medikation

Hier ist auf ein einfaches Dosierungsschema zu achten: Die zweimal tägliche Medikamentengabe reicht meist aus. Antikonvulsiva mit fehlendem oder geringem Interaktionspotenzial sind gegenüber enzyminduzierenden Antikonvulsiva (Car-

bamazepin, Phenytoin, Primidon), die den Abbau von oralen Antikoagulantien, Kortikosteroiden, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und Lipidsenkern in der Leber signifikant beschleunigen können, zu bevorzugen. Bei Lebererkrankungen sollten generell Antikonvulsiva mit fehlender hepatoaler Metabolisierung (Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin) verwendet werden. Bei Einschränkungen der Nierenfunktion muss bei den vorwiegend renal eliminierten Antikonvulsiva (Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin) eine Dosisanpassung gemäß der Kreatinin-Clearance erfolgen.

### Günstige Beeinflussung von Begleiterkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung, aber auch häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen. Dabei stellt die Depression die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung dar. Ihre Häufigkeit korreliert mit der Anfallskontrolle: Sie liegt zwischen drei und neun Prozent bei gut kontrollierter Epilepsie, jedoch zwischen 20 und 55 Prozent bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien. Außerdem besteht bei Epilepsiepatienten eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zehnfach erhöhte Suizidrate. Umgekehrt ist bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien anamnestisch signifikant häufiger eine Depression zu erheben als in einem Vergleichskollektiv. Diese bidirektionale Beziehung zwischen Epilepsie und Depression kann durch gemeinsame Pathomechanismen beider Erkrankungen erklärt werden. Obwohl das Vorliegen und der Schweregrad einer Depression die wichtigsten Prädiktoren für die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten darstellen, werden Depressionen bei Epilepsiepatienten unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Eine psychopharmakologische Behandlung sollte bei Vorliegen

einer Depression deshalb unverzüglich initiiert werden, das epileptogene Potential von Antidepressiva stellt dabei ein vernachlässigbares Risiko dar.

### Kognitive Beeinträchtigungen

Über Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Sprache klagt nahezu die Hälfte der Patienten. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell und umfassen 1) die der Epilepsie zugrunde liegenden strukturellen Veränderungen; 2) die Anfälle (mit ihren postiktalen Effekten); 3) die Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie und schließlich 4) psychosoziale Faktoren. Sogar Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien ohne Therapie, bei denen ein Medikamenteneffekt somit ausgeschlossen werden kann, zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kognitive Einschränkungen. Das Vorhandensein von kognitiven Beeinträchtigungen ist auch einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die zu erwartende Anfallskontrolle. Bei der Wahl der antikonvulsiven Medikation sollte auf allfällige kognitive Nebenwirkungen deshalb besonderes Augenmerk gerichtet werden. Von den klassischen Antikonvulsiva zeigen Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure geringe und vergleichbare kognitive Nebenwirkungen in den Bereichen psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis. Das kognitive Nebenwirkungsprofil von Primidon ist etwas ungünstiger. Von den neuen Antikonvulsiva haben insbesondere Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin ein günstiges kognitives Nebenwirkungsprofil und haben weniger kognitive Nebenwirkungen als die klassischen Antikonvulsiva. Topiramat hat hier das größte Risiko für kognitive Nebenwirkungen, wobei es hier auch zu spezifischen Funktionsstörungen mit negativen Auswirkungen auf die Sprachfunktionen (zum Beispiel Wortflüssigkeit) kommen kann. Dieses Risiko kann

# NovoMix<sup>®</sup> 30 und NovoMix<sup>®</sup> 70

## Jetzt macht NovoMix<sup>®</sup> Maßarbeit möglich



**Fachkurzinformation:** NovoMix<sup>®</sup> 30 Penfill\* 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone, NovoMix<sup>®</sup> 30 FlexPen\* 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen, **Zusammensetzung:** Lösliches Insulinaspart/Insulinaspart-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 30/70, NovoMix<sup>®</sup> 70 Penfill\* 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone, **Zusammensetzung:** Lösliches Insulinaspart/Insulinaspart-Protamin-Kristalle - 100 E/ml im Verhältnis von 70/30, gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. Eine Einheit Insulinaspart entspricht 6 nmol (0,035 mg) salzfreiem, wasserfreiem Insulinaspart. Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Protaminsulfat, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark, **Rezept- und apothekenpflichtig**, Stand der Information 10/2009. **Weitere Angaben** zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Weitere Informationen** auch erhältlich bei Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01, kostenfreie Tel.Nr.: 0800 008 009, Fax: 01/408 32 04, E-mail: kundenservice@novo.dk, www.novonordisk.at

**Literatur:** 1 Garber AJ et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 Study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 58-66. 2 Ligthelm RJ et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 511-519.

changing the way  
we care for diabetes

## Individuelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

- Einfach starten<sup>1</sup>:  
1x oder 2x täglich NovoMix<sup>®</sup> 30
- Einfach intensivieren<sup>1,2</sup>:  
z.B. 3x täglich NovoMix<sup>®</sup> 30 oder  
NovoMix<sup>®</sup> 70
- Auch flexibel kombinierbar<sup>2</sup>



NovoMix<sup>®</sup> 70  
(Biphasisches Insulinaspart)

NovoMix<sup>®</sup> 30  
(Biphasisches Insulinaspart)



- durch eine langsame Titration und eine niedrige Dosierung signifikant vermindert werden. Auch für Zonisamid wurden negative kognitive Effekte beschrieben.

### **Bedürfnisse spezieller Patientengruppen**

Hier sind die speziellen Bedürfnisse von Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter, älteren Patienten und retardierten Patienten (zum Beispiel paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Möglichkeit der Patienten allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren) zu berücksichtigen. Zusammenfassend sollte somit eine möglichst individualisierte Pharmakotherapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt wird: „Individuelle Medikamente für individuelle Patienten“.

### **Behandlungsstrategien**

Generell sollte aus mehreren Gründen (Effektivität, klare Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Verminderung des teratogenen Potenzials, keine pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Interaktionen, bessere Compliance, geringere Kosten) zunächst immer eine Monotherapie mit dem für das jeweilige Epilepsiesyndrom am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden: initiale Monotherapie. Vor Beginn einer Pharmakotherapie kommt der möglichst genauen Eingrenzung des Epilepsiesyndroms entscheidende Bedeutung zu. Bei den meisten Patienten kann bereits mit einer relativ niedrigen Dosis das Therapieziel - Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen - erreicht werden; die Dosis sollte langsam gesteigert werden, um anfängliche, vorübergehende Nebenwirkungen zu minimieren: „Start low, go slow“. Circa 40 bis 50 Prozent der Patienten werden und bleiben

unter einer initialen Monotherapie anfallsfrei. Deshalb kommt besonders der Wahl des ersten Medikaments eine entscheidende Bedeutung zu, da bei bestehender Anfallsfreiheit eine Therapieumstellung immer schwer zu argumentieren ist.

Für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien sind mittlerweile - in alphabetischer Reihenfolge - Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramamat und Valproinsäure zugelassen. Grundsätzlich ergibt sich kein wesentlicher Wirksamkeitsunterschied zwischen den einzelnen Substanzen (mit Ausnahme von Gabapentin, das weniger wirksam ist), wobei die sogenannten neuen Antikonvulsiva grundsätzlich besser verträglich sind als die sogenannten Standard-Antikonvulsiva. Deshalb sollten auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils, der Pharmakokinetik mit geringem bis fehlendem Interaktionspotenzial und fehlender Enzyminduktion, der günstigen Beeinflussung von Komorbiditäten und des breiten Wirkungsspektrums Lamotrigin und Levetiracetam bevorzugt werden. Für die initiale Therapie generalisierter Epilepsien oder nicht klassifizierbarer Epilepsien wird nach wie vor Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl empfohlen, obwohl auf das ungünstige Nebenwirkungsprofil dieser Substanz hingewiesen werden muss (Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial, negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproinsäure exponiert wurden). Alternativen sind hier Lamotrigin, Topiramamat und Levetiracetam.

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen bestehen, sollte überlappend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antikonvulsivum um-

gestellt werden (alternative Monotherapie) oder eine Kombinationstherapie etabliert werden. Mit einer alternativen Monotherapie kann bei 15 Prozent der Patienten eine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden. Bei circa 40 Prozent der Patienten kann weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten (unter fünf Prozent) kann durch eine Kombinationstherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Dennoch kann bei rund 20 bis 50 Prozent der Patienten eine signifikante (mehr als 50-prozentige Anfallsreduktion) erreicht werden (sogenannte Responder), wobei die klinische Relevanz dieses Parameters fraglich ist. Bei circa 35 Prozent der Patienten gelingt keine befriedigende medikamentöse Einstellung: Es besteht eine therapieresistente beziehungsweise schwer behandelbare Epilepsie.

Kann mit dieser Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden, sollte man zunächst die möglichen Gründe dafür überprüfen: es besteht eine schwer behandelbare Epilepsie; der Patient hat keine Epilepsie oder leidet neben epileptischen auch an nicht-epileptischen, psychogenen Anfällen; falsche Klassifikation des Epilepsiesyndroms; unzureichende Dosierung der Medikamente; Fehler bei der Kombination von mehreren Antiepileptika; mangelnde Compliance.

Im Fall einer schwer behandelbaren Epilepsie sollte geklärt werden, ob der Patient ein möglicher Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist und dann die Zuweisung an ein Zentrum für prächirurgische Epilepsiediagnostik erfolgen. Die Indikationen für die einzelnen Antikonvulsiva sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Antikonvulsiva: Indikationen

Substanz	Indikationen
Carbamazepin (Carbamazepin „ABC“®, Deleptin®, Neurotop®, Tegreto®)	- fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle
Eslicarbazepin (Zebinix®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen
Ethosuximid (Petinimid®)	- Absencen, insbesondere Absencen im Rahmen einer Absence-Epilepsie des Schulalters
Felbamat (Taloxa®)	- Lennox-Gastaut-Syndrom Kombinationstherapie von fokalen Anfällen im Alter > 4 Jahre
Gabapentin (Gabapentin® - verschiedene Generika, Gabatal®, Neurontin®)	- Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen; - Mittel der 1. Wahl bei der Altersepilepsie
Lacosamid (Vimpat®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen
Lamotrigin (Gerolamic®, Lamictal®, Lamotigin® - verschiedene Generika, Lamotribene®)	- Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen - Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen - Absence-Epilepsien, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, eingeschränkt bei juveniler myoklonischer Epilepsie - Lennox-Gastaut-Syndrom
Levetiracetam (Keppra®)	- Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen - Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen - juvenile myoklonische Epilepsie - Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen - Status epilepticus
Oxcarbazepin (Oxcarbazepin Arcana®, Trileptal®)	- Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Phenytoin (Epilan-D Gerot®, Epanutin® Amp.)	- Reservemittel bei fokalen Anfällen Status epilepticus
Pregabalin (Lyrica®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen
Primidon (Mysoline®)	- Reservemittel bei fokalen und generalisierten Anfällen
Rufinamid (Inovelon®)	- Kombinationstherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom - Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen
Tiagabin (Gabitril®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen
Topiramat (Topamax®, Topilex®, Topiramat® - verschiedene Generika)	- Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen - Lennox-Gastaut-Syndrom - Absence-Epilepsien, juvenile myoklonische Epilepsie, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Vigabatrin (Sabril®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen - West-Syndrom
Valproinsäure (Convulex®, Depakine®, Natrium-Valproat®)	- Monotherapie bei fokalen und generalisierten Anfällen - Status epilepticus
Zonisamid (Zonegran®)	- Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen



## ► Generika

Grundsätzlich liegen die zulässigen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Generika gegenüber dem Originalpräparat bei 25 Prozent nach oben und 20 Prozent nach unten, das heißt zwischen 80 und 125 Prozent. Schwankungsbreiten von zehn bis 20 Prozent kommen bei vielen Patienten bei Mehrfachmessungen und wechselndem Einnahmezeitpunkt eines Medikamentes vor und sind somit nicht als besonders kritisch zu werten. Grundsätzlich spricht nichts gegen den Einsatz eines Generikums, da bei jedem Patienten der optimale Wirkspiegel ohnehin individuell festzulegen ist. Die Leitlinienempfehlung der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Neurologie lautet daher: „Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel sollte vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann diskutiert werden. Hier ist über eine Medikamentenanamnese in Betracht zu ziehen, wie schwierig oder leicht es war, den Patienten einzustellen. Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wieder gewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was zum Beispiel mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen unter Umständen auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Außerdem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum ein“. Jedenfalls sollte ein ständiger Wechsel zwischen Originalpräparat und Generikum sowie von einem Generikum auf ein anderes vermieden werden.

## Spezielle Patientengruppen

### Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind einerseits Interaktionen mit der Pille und andererseits eine mögliche Schwangerschaft bei der Wahl des Antikonvulsivums zu berücksichtigen. Die folgenden Antikonvulsiva vermindern die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramaten (ab einer Dosis > 200 mg/d). Für die folgenden Antiepileptika ergeben sich hingegen keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva: Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid. Zu beachten ist weiters, dass Lamotrigin zwar keinen Einfluss auf orale Kontrazeptiva hat, umgekehrt aber orale Kontrazeptiva den Serumspiegel von Lamotrigin signifikant absenken.

Eine Schwangerschaft hat im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf die Anfallsfrequenz. Bei Frauen mit Epilepsie besteht außerdem kein signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (nicht geplante Sectio, späte vaginale Blutungen, vorzeitige Wehen, Frühgeburten). Generalisierte tonisch-klonische Anfälle der Mutter können durch abdominelle Traumen zu einer direkten beziehungsweise über hypoxisch-ischämische Mechanismen durch eine verminderte plazentare Perfusion zu einer sekundären Schädigung des Kindes führen; deshalb ist besonders in der Schwangerschaft eine optimale Anfallskontrolle anzustreben. Eine Monotherapie ist im Allgemeinen mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von großen Missbildungen assoziiert. Eine Kombinationstherapie sollte jedoch nach Möglichkeit vermieden werden. Der teratogene Effekt

ist nur bis zur zwölften Schwangerschaftswoche gegeben. Die einzige Ausnahme mit einem erhöhten teratogenen Risiko ist Valproinsäure in einer Tagesdosis von über 1.000 mg. Grundsätzlich sollte immer Folsäure in einer Tagesdosis von 5 mg verabreicht werden. Eine Schwangerschaft führt zu einem signifikanten Abfall des Lamotriginspiegels; eine entsprechende Dosisanpassung ist deshalb erforderlich. Für alle Antikonvulsiva sollten ab der 20. Schwangerschaftswoche in vierwöchigen Abständen Serumspiegelkontrollen erfolgen. Die Geburt ist unproblematisch; eine Epilepsie ist keine Indikation für eine Sectio. Stillen ist erlaubt, die Frauen sollten dazu ermutigt werden.

### Ältere Patienten

In den letzten Jahren hat die Häufigkeit der Epilepsien bei älteren Menschen signifikant zugenommen. Dies ist einerseits durch die allgemeine demografische Entwicklung und die entsprechend zunehmende Zahl von alternden Epilepsiepatienten erklärbar, andererseits durch die zunehmende Inzidenz der Epilepsie im höheren Lebensalter (ein Drittel der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!). Durch Reduktion der Absorption, Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion und Verminderung der Serumproteinbindung kommt es zu einer veränderten Pharmakokinetik der Antikonvulsiva im Alter. Außerdem kommt es auch zu Änderungen der Pharmakodynamik, das heißt Nebenwirkungen können bereits bei relativ niedrigen Serumspiegeln auftreten. Antikonvulsiva müssen daher grundsätzlich niedriger und vorsichtiger dosiert werden. Weiters müssen auch die im Alter zunehmend häufigen Komorbiditäten (Erkrankungen von Herz, Niere, Knochen und Blutgerinnung sowie psychische Erkrankungen) berücksichtigt werden. Bei verminderter Kreatinin-Clearance ist besondere Vorsicht geboten bei der

# Rettungsaktion bei Herzinsuffizienz.



- Hohe Kardioselektivität <sup>1)</sup>
- 1 x 1 Gabe bei echter 24 h - Wirkung <sup>2)</sup>
- Hervorragend dokumentiert (CIBIS I,II, III) <sup>3-5)</sup>

**Concor<sup>®</sup> COR**

Bisoprolol



►► Dosierung von Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin und Vigabatrin, jedoch auch bei anderen Substanzen, die zumindest teilweise über die Niere ausgeschieden werden. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen und wegen der kognitiven Nebenwirkungen sollten Primidon, Phenytoin und Carbamazepin zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Carbamazepin ist vor allem auf eine vorbestehende AV-Blockade zu achten. Ebenso sollten keine enzyminduzierenden Substanzen bei Osteoporose eingesetzt werden. Entsprechend der aktuellen Studienlage sollten deshalb bevorzugt Gabapentin und Lamotrigin eingesetzt werden. Daneben empfehlen Experten aus pharmakologischen Überlegungen auch Levetiracetam, wofür allerdings keine Studiendaten vorliegen.

## Epilepsiechirurgie

Bei rund 40 bis 50 Prozent der Patienten mit fokalen Epilepsien gelingt mit einer medikamentösen Therapie keine befriedigende Anfallskontrolle. Falls bei diesen Patienten im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die Lokalisation derjenigen Hirnregion gelingt, von der die Anfälle ihren Ausgang nehmen („Fokuslokalisation“), kann durch einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit und somit eine Heilung erreicht werden. In Österreich leben derzeit rund 14.000 Patienten, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren können; jährlich kommen 150 bis 200 weitere Patienten hinzu. Die überwiegende Mehrzahl der chirurgischen Eingriffe erfolgt am Schläfenlappen, womit man bei mehr als 60 Prozent der Patienten Anfallsfreiheit erzielen kann. Die überlegene Wirksamkeit von epilepsiechirurgischen Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung

ist durch eine randomisierte Studie belegt. Leider erfolgt die Zuweisung zur Epilepsiechirurgie auch heute noch außerordentlich spät - durchschnittlich erst 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Die Patienten sollten deshalb nach dem Versagen des zweiten Medikamentes, spätestens aber nach fünf Jahren vergeblicher Therapie, einem Spezialzentrum zugewiesen werden, um die Frage der Operabilität zu prüfen. Nur so können die negativen sozialen und kognitiven Effekte einer langjährigen therapieresistenten Epilepsie vermieden werden.

## Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) stellt bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem Anfallsleiden, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen beziehungsweise bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte, eine mögliche therapeutische Option dar. Die VNS ist ein palliatives Verfahren und führt bei rund 20 bis 40 Prozent der Patienten (in offenen Studien bei bis zu 50 Prozent der Patienten) zu einer mehr als 50-prozentigen Anfallsreduktion. Anfallsfreiheit kann jedoch nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation hat zusätzlich den potenziellen Vorteil eines antidepressiven Effekts.

## Beendigung der Therapie

Generell sollte frühestens nach zweijähriger Anfallsfreiheit ein Absetzversuch unternommen werden; bei bestimmten Epilepsiesyndromen wie beispielsweise der juvenilen myoklonischen Epilepsie

frühestens nach fünf Jahren, obwohl hier manche Autoren eine lebenslange Therapie für sinnvoll erachten. Insgesamt sollte die Beendigung der antikonvulsiven Therapie nicht nach der Zahl der anfallsfreien Jahre determiniert werden, sondern vielmehr dadurch, ob die epilepsieauslösende Ursache wirklich weggefallen ist (zum Beispiel ist keine Änderung der genetischen Disposition bei vielen idiopathischen generalisierten Epilepsien zu erwarten, auch strukturelle Veränderungen persistieren im Allgemeinen). Nur Patienten, bei denen die epilepsieauslösende Ursache wirklich weggefallen ist, haben nach Ende der Therapie auch tatsächlich ein geringes Rückfallrisiko. ◀◀

\*) Univ. Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner, Dr. Paolo Gallmetzer, Dr. Susanne Pirker; alle: Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel/2. Neurologische Abteilung/Karl Landsteiner Institut für klinische Epilepsieforschung und kognitive Neurologie, Riedelgasse 5, 1130 Wien; Tel. 01/88 000/266; Fax-DW 384; E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

### Lecture Board:

PD Dr. Michael Feichtinger,  
Medizinische Universität Graz/  
Universitätsklinik für Neurologie

Univ. Doz. Dr. Martin Graf,  
Sozialmedizinisches Zentrum Ost-  
Donauspital Wien/Neurologische Abteilung

Univ. Prof. Dr. Gerhard Luef,  
Medizinische Universität Innsbruck/  
Universitätsklinik für Neurologie

Herausgeber: 2. Neurologische Abteilung,  
Krankenhaus Hietzing

