

## Definition

Epileptische Anfälle stellen die klinischen Manifestationen von exzessiven, hypersynchronen Entladungen von Nervenzellen der Hirnrinde dar. Die klinische Symptomatik der Anfälle kann sehr vielgestaltig sein und wird durch die Funktion der jeweils betroffenen Nervenzellverbände bestimmt. Dabei können abnorme sensorische oder psychische Empfindungen (Auren), kurze Bewusstseinsstörungen (Absencen), Zuckungen einer Extremität oder einer Körperhälfte (klonische Anfälle), komplexere motorische Entäußerungen mit Bewusstseinseinschränkungen und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten.

Epileptische Anfälle können einerseits als provozierte oder akut symptomatische Anfälle sowie andererseits als nicht provozierte Anfälle (Anfälle ohne unmittelbaren erkennbaren Auslöser) auftreten. Provozierte oder akut symptomatische Anfälle, die auf Grund einer akuten Erkrankung

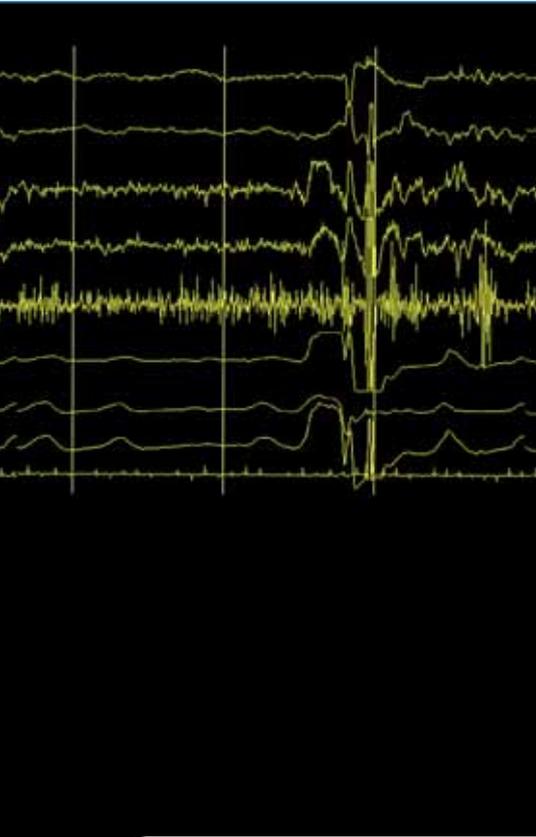
des Zentralnervensystems (Infektionen, Traumen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, etc.) oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung beziehungsweise Störung (Alkohol, Schlafentzug, Medikamente, metabolische Störungen, etc.) auftreten, sind durch einen erkennbaren, unmittelbaren Auslöser und einen günstigen Verlauf gekennzeichnet. Das heißt bei Behebung, Wegfall oder Vermeidung der auslösenden Ursache treten im Allgemeinen keine weiteren Anfälle auf. Auf Grund dieses niedrigen Rezidiv-Risikos besteht deshalb zumeist keine Indikation, eine antiepileptische Therapie einzuleiten.

Epilepsie ist definiert als anhaltende Bereitschaft des Gehirns, nicht provozierte epileptische Anfälle zu erzeugen. Demgemäß liegt eine Epilepsie einerseits dann vor, wenn zwei oder mehrere nicht provozierte epileptische Anfälle aufgetreten sind. Andererseits besteht eine Epilepsie auch schon nach einem ersten, nicht provozierten Anfall, wenn eine entsprechende Prädisposition für weitere

Anfälle durch einen entsprechenden EEG-Befund (Nachweis von Epilepsie-typischen Potentialen wie Spitzen, Spike-Wave-Komplexen etc.) oder MRT-Befund (zum Beispiel mesiale Temporallappensklerose, Tumor, fokale kortikale Dysplasie, Gefäßmissbildung, etc.) angenommen werden kann. In diesem Fall ergibt sich bereits nach dem ersten Anfall die Indikation, eine antiepileptische Therapie einzuleiten, weil ein hohes Rezidiv-Risiko besteht.

## Epidemiologie

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 0,7 bis 0,8 Prozent eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die altersabhängige Inzidenz (Neuerkrankungsrate) zeigt einen zweigipfligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit (ein Drittel der Epilepsien beginnt in der Kindheit mit absteigender Häufigkeit bis zum 18. Lebensjahr) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (ein Drittel der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr, die Neuerkrankungsrate



Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Da in bis zu 30 Prozent der Fälle eine diagnostische Unsicherheit besteht, ist speziell bei Therapieversagen die Diagnose kritisch zu hinterfragen. Bei zwei Drittel der Betroffenen kann langfristig Anfallsfreiheit erzielt werden, während sich beim restlichen Drittel eine therapieresistente Epilepsie entwickelt. **Von Christoph Baumgartner und Susanne Pirker\***

# Epilepsie

nimmt dann mit zunehmendem Lebensalter weiter zu). Die Wahrscheinlichkeit, im Lauf des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei über fünf Prozent; die Wahrscheinlichkeit für einen einmaligen epileptischen Anfall bei über zehn Prozent.

## Ursachen

Bei den Epilepsien handelt es sich um eine heterogene Erkrankungsgruppe. Sie können durch genetische Disposition, Stoffwechseldefekte sowie angeborene und erworbene strukturelle Hirnschädigungen verursacht werden, wobei auch mehrere dieser Faktoren zusammenwirken können. In vielen Fällen kann keine definitive Ursache gefunden werden.

Demgemäß können Epilepsien wie folgt eingeteilt werden:

1) Genetische Epilepsien (Epilepsien mit bekanntem Gendefekt oder Evidenz für eine zentrale Bedeutung einer genetischen Komponente).

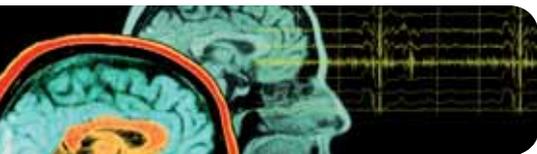
2) Strukturell oder metabolisch bedingte Epilepsien: Strukturelle Läsionen können erworben sein wie etwa als Folgen von Schlaganfällen, Schädelhirntraumen, intrakraniellen Infektionen, Hirntumoren, Gefäßmissbildungen, mesialen Temporallappensklerosen etc. Sie können jedoch auch genetischer Natur sein (zum Beispiel Tuberöse-Sklerose-Komplex oder viele Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung); dann liegt eine separate Erkrankung gewissermaßen zwischen Gendefekt und Epilepsie vor. Bisher wurden viele dieser Epilepsien als symptomatische fokale Epilepsien zusammengefasst. Nunmehr wird empfohlen, weniger Gewicht auf die Lokalisation als auf die zugrundeliegenden strukturellen und metabolischen Ursachen zu legen.

3) Epilepsien unbekannter Ursache (die Art der zugrundeliegenden Ursache konnte bislang nicht aufgeklärt werden - entsprechen den früher als kryptogen bezeichneten Epilepsien).

## Diagnostik

### Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist die entscheidende Voraussetzung für eine richtige Diagnose. Letztlich erfolgt die Diagnose ‚Epilepsie‘ auf Grund 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. Epileptische Anfälle sind kurz und dauern weniger als zwei Minuten, wobei den Anfällen eine prolongierte postiktale Phase mit Bewusstseinsseinschränkung, Verwirrtheit oder fokalen neurologischen Ausfallserscheinungen wie Lähmungen oder Sprachstörungen folgen kann. Auch die unmittelbaren Folgen eines epileptischen Anfalls wie Muskelkater ►►



►► oder petechiale Blutungen können für die Diagnose hilfreich sein.

Außerdem sind allfällige auslösende Faktoren (Schlafmangel, Fieber, Alkohol, Drogen, Medikamente, Hypoglykämie etc.) zu erheben. Weitere Eckpunkte der Anamnese beinhalten die Abklärung möglicher disponierender Faktoren (sog. genannter präzipitierender Ereignisse) für das Auftreten einer Epilepsie (Schwangerschafts- beziehungsweise Geburtskomplikationen, Störung der frühkindlichen Entwicklung, Fieberkrämpfe, Schädelhirntraumen, Meningitiden oder Enzephalitiden) sowie die Familienanamnese hinsichtlich Anfallserkrankungen.

### **Elektroencephalographie (EEG)**

Die Elektroencephalographie (EEG) ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von sogenannten Epilepsie-typischen Entladungen (Spitzen, Spike-Wave-Komplexe etc.) einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände geben kann und somit für die Epilepsie spezifische Information liefert. Während Epilepsie-typische Veränderungen im ersten EEG nur bei 30 bis 50 Prozent der Betroffenen abgeleitet werden können, kann durch serielle EEGs die Sensitivität auf 80 bis 90 Prozent erhöht werden. 90 Prozent der Epilepsie-typischen Veränderungen können dabei in den ersten vier EEGs abgeleitet werden; danach ist die Chance dafür verschwindend gering. Es ist zu bedenken, dass sich bei zehn Prozent der Patienten mit einer Epilepsie keine Epilepsie-typischen 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 12 bis 24 Stunden am höchsten ist. Bei negativem Wach-EEG sollten ein Schlaf-EEG (Epilepsie-typische Entladungen treten im Schlaf signifikant häufiger auf als im Wachzustand) und/oder ein Schlafentzugs-EEG durchgeführt werden. Das EEG besitzt eine hohe Spezifität: 90 Prozent der Patienten mit

Epilepsie-typischen Entladungen im EEG leiden auch tatsächlich an einer Epilepsie.

### **Strukturelle Bildgebung**

Die Methode der Wahl zur strukturellen Abklärung ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT-Untersuchung hat nach einem speziellen Epilepsie-Protokoll zu erfolgen, da bei vielen Patienten mit einem unauffälligen Befund aus einer routinemäßig durchgeführten Magnetresonanztomographie erst bei entsprechend gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen (Tumoren, Gefäßmalformationen, Hippokampusatrophien beziehungsweise Hippokampusklerosen, fokale kortikale Dysplasien) nachgewiesen werden können.

### **Differentialdiagnose**

Die Diagnose Epilepsie wird anhand klinischer Kriterien mit Unterstützung von EEG und MRT gestellt, wobei eine diagnostische Unsicherheit von 20 bis 30 Prozent bestehen bleibt. Deshalb ist besonders bei Therapieversagen die Diagnose kritisch zu hinterfragen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tab. 1 zusammengefasst. 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.

### **Verlauf und Prognose**

In rezenten Studien konnten unterschiedliche Verlaufsformen von Epilepsien herauskristallisiert werden. Rund 50 bis 60 Prozent der Patienten zeigen einen sogenannten remittierenden Verlauf; das heißt die Betroffenen werden sofort nach Therapiebeginn oder nach einer gewissen Latenz (von bis zu mehr als einem Jahr) anhaltend anfallsfrei. Bei circa 20 bis 25 Prozent der Patienten besteht von Beginn an eine therapieresistente Epilepsie; das heißt die Anfälle können von Beginn an medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden.

Rund 15 bis 35 Prozent der Patienten zeigen einen sogenannten remittierenden-rezidivierenden Verlauf, das heißt es besteht ein Wechsel von anfallsfreien Phasen und Phasen mit Anfallsrezidiven. Bei der Hälfte dieser Patienten kann im Langzeitverlauf anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden; bei der anderen Hälfte entwickelt sich langfristig eine therapieresistente Epilepsie. Insgesamt kann somit bei rund zwei Drittel der Patienten langfristig anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, während sich bei einem Drittel der Betroffenen eine therapieresistente Epilepsie entwickelt.

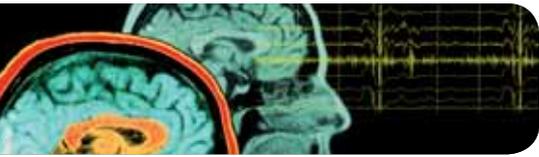
### **Behandlungsziele**

In den letzten Jahren hat man erkannt, dass eine optimale Epilepsiebehandlung über die bloße Anfallskontrolle hinausgeht und auch die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, eine günstige Pharmakokinetik, die Berücksichtigung von Komorbiditäten und die Bedürfnisse spezieller Patientengruppen ganz entscheidend sind.

Die optimale Anfallskontrolle ist sicherlich das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung. Optimale Anfallskontrolle bedeutet Anfallsfreiheit. Anfallsfreie Patienten haben keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität und eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Beschäftigungsrate. Anfallsfreiheit muss deshalb bereits von Beginn der Behandlung an 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.

Die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie trägt wesentlich zur Lebensqualität von Patienten, die an Epilepsie leiden, bei. Speziell bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien wird die Lebensqualität nicht durch die Anfallsfre-

►►



quenz, sondern durch das Ausmaß der Nebenwirkungen determiniert. Allfällige Nebenwirkungen sollten deshalb systematisch - am besten mit einem strukturierten Fragebogen wie zum Beispiel dem Liverpool Adverse Events Profile - erfasst werden. Durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie (zum Beispiel Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) können Nebenwirkungen oft minimiert oder beseitigt werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Anfallskontrolle kommt - ‚Weniger ist manchmal mehr‘.

Aus pharmakokinetischen Überlegungen sind Enzym-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Pheno-barbital und Primidon) zu vermeiden, da sie zu einer verminderten Wirkung von oralen Kontrazeptiva, Antidepressiva, Neuroleptika, oralen Antikoagulantien, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Lipidsenkern, Kortikosteroiden, Immunsuppressiva, antiretroviralen Substanzen und Chemotherapeutika führen können. Außerdem beeinflussen sie - ebenso wie Enzym-inhibierende Antiepileptika (Valproinsäure) - vaskuläre Risikofaktoren wie Blutfette, Homocystein und CRP sowie die Intimadicke der Arteria carotis communis (CCA-IMT), einen Surrogatmarker für Herzinfarkt und Schlaganfall, negativ. Auch der Knochenstoffwechsel wird durch Enzym-induzierende Antiepileptika ungünstig beeinflusst (verminderte Knochendichte, er-

höhte Frakturnrate). Bei Lebererkrankungen sollten generell Antiepileptika mit fehlender hepataler Metabolisierung (Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam und Pregabalin) verwendet werden. Bei Einschränkungen der Nierenfunktion muss bei vorwiegend renal eliminierten Antiepileptika (Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam und Pregabalin) eine Dosisanpassung gemäß der Kreatinin-Clearance erfolgen.

Psychiatrische Begleiterkrankungen treten bei Patienten, die an Epilepsie leiden, signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung, aber auch häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen. Hier sind besonders Depressionen (20 bis 55 Prozent bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien), Angststörungen (15 bis 25 Prozent) und Psychosen (zwei bis acht Prozent) zu erwähnen. Außerdem besteht bei Betroffenen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zehnfach erhöhte Suizidrate. Obwohl das Vorliegen und der Schweregrad einer Depression die wichtigsten Prädiktoren für die Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie darstellen, werden Depressionen unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Ein einfach anzuwendendes Screening zur Diagnose einer Depression bei Epilepsie ist das sogenannte Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). Bei Vorliegen einer Begleitdepression sollte eine psychopharmakologische Behandlung

unverzüglich eingeleitet werden. Die neuen Antidepressiva wie SSRIs und SNRIs sind bezüglich einer möglichen Anfallsauslösung oder Anfallsverschlechterung als unbedenklich einzustufen. Umgekehrt sollten Levetiracetam, Retigabin, Tiagabin, Topiramat und Zonisamid bei Patienten mit einer psychiatrischen Komorbidität zurückhaltend eingesetzt werden, da durch diese Anti-Epileptika psychiatrische Störungen ausgelöst oder aggraviert werden können.

Außerdem sind die Bedürfnisse von speziellen Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten und retardierte Patienten (wie zum Beispiel paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Möglichkeit der Patienten, allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren)) zu berücksichtigen. Es sollte eine möglichst individualisierte, auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Pharmakotherapie erfolgen - ‚Individuelle Medikamente für individuelle Patienten‘.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

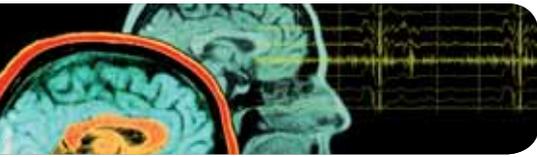
Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind einerseits Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva und andererseits eine mögliche Schwangerschaft bei der Wahl des Antiepileptikums zu berücksichtigen. Folgende Anti-Epileptika vermindern die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Perampnol, Phenytoin, Primidon, Topiramat (ab einer Dosis > 200 mg/d). Für andere Anti-Epileptika (Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid) ergeben sich hingegen keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva. Zu beachten ist außerdem, dass Lamotrigin zwar keinen Einfluss auf orale Kontrazeptiva hat, 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 kein signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (nicht-

### Wichtige Differentialdiagnosen von Epilepsien

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**
  - Konvulsive Synkopen, orthostatische Dysregulation
- **Psychogene nicht-epileptische Anfälle**
- **Neurologische Erkrankungen**
  - TIA, TGA, Migräne
- **Parasomnien**
  - NREM-Parasomnien (Somnambulismus, Pavor nocturnus)
  - REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
  - Nächtliche Panikattacken
  - Obstruktive Schlafapnoe, Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom
- **Endokrine/metabolische Störungen**
  - Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie

Tab. 1



▶▶ 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 speziell in der Schwangerschaft eine optimale Anfallskontrolle anzustreben. Eine niedrig dosierte Monotherapie ist im Allgemeinen nicht mit einem 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 stellt Valproinsäure dar: Bei einer Tagesdosis von mehr als 800 bis 1.000mg besteht ein erhöhtes teratogenes Risiko. Grundsätzlich sollte immer Folsäure in einer Tagesdosis von 5 mg verabreicht werden.

Eine Schwangerschaft führt zu einem signifikanten Abfall des Lamotrigin-Spiegels, eine entsprechende Dosisanpassung (eine Verdoppelung der Dosis) ist deshalb erforderlich. Auch für Oxcarbazepin und Levetiracetam konnten signifikante Reduktionen der Serumspiegel nachgewiesen werden, sodass regelmäßige Serumspiegelkontrollen während der Schwangerschaft angeraten werden.

Eine Epilepsie ist keine Indikation für eine Sectio. Stillen ist erlaubt, die Frauen sollten dazu ermutigt werden. Weiters müssen die negativen Effekte auf die langfristige kognitive Entwicklung von Kindern, die in utero gegenüber Valproinsäure in einer Dosis von über 1.000 mg/Tag exponiert wurden, erwähnt werden.

## Behandlungsstrategien

### Medikamentöse

#### Behandlungsstrategien

Vor Beginn einer Pharmakotherapie kommt der möglichst genauen Eingrenzung der Epilepsieform entscheidende

Bedeutung zu. Generell sollte zunächst immer eine Monotherapie mit dem für die jeweilige Epilepsieform am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden (initiale Monotherapie). Bei den meisten Patienten kann bereits mit einer relativ niedrigen Dosis das Therapieziel ‚Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen‘ erreicht werden. 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, Topiramamat, Valproinsäure und Zonisamid zugelassen, wobei die genannten Substanzen eine vergleichbare antikonvulsive Wirksamkeit zeigen (Ausnahmen: Gabapentin war weniger wirksam als Carbamazepin; Pregabalin war weniger wirksam als Lamotrigin). Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate waren die neuen Antiepileptika in den meisten Fällen besser verträglich als nicht-retardiertes Carbamazepin, wobei in rezenten Studien kein signifikanter Vorteil in der Verträglichkeit von Levetiracetam und Zonisamid gegenüber retardiertem Carbamazepin gefunden werden konnte. Ein entscheidender Vorteil der neueren Substanzen ist allerdings die Pharmakokinetik mit fehlender Enzyminduktion. Entsprechend den aktuellen Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie sollten deshalb Lamotrigin und Levetiracetam für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter bevorzugt werden.

Für die Altersepilepsie gelten Lamotrigin, Levetiracetam und Gabapentin als Mittel der ersten Wahl.

Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien ist Valproinsäure nach

wie vor das Mittel der ersten Wahl. Valproinsäure ist wirksamer als Lamotrigin und besser verträglich als Topiramamat. In einer rezenten Studie zeigte Valproinsäure einen geringen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Levetiracetam bei vergleichbarer Verträglichkeit, wobei allerdings die Studienabbruchrate vergleichbar war. Die hohe Effektivität von Valproinsäure wird allerdings durch die Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potential, negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproinsäure exponiert wurden) relativiert, sodass Valproinsäure - besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter - zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

Für die vier wichtigsten genetischen Epilepsiesyndrome (Absence-Epilepsie des Schulalters, juvenile Absence-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie) ist ebenfalls Valproinsäure mit den genannten Einschränkungen das Mittel der ersten Wahl. Lamotrigin ist eine Alternative bei der Absence-Epilepsie des Schulalters und bei der juvenilen Absence-Epilepsie. In einer rezenten doppelblinden Studie bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters mit isolierten Absencen schnitt Ethosuximid am besten ab (Ethosuximid und Valproinsäure waren wirksamer als Lamotrigin, Ethosuximid war besser verträglich als Valproinsäure (signifikant weniger Aufmerksamkeitsstörungen als unter Valproinsäure)). Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie sind Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam und Zonisamid mögliche Alternativen zu Valproinsäure, wobei Lamotrigin myoklonische Anfälle verschlechtern kann.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom erweist sich in 80 bis 95 Prozent der Fälle als therapieresistent. Therapeutische Optionen umfassen Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Zonisamid, Felbamat und Rufinamid.

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen bestehen, sollte überlap- pend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum (alternative Monotherapie) oder auf eine Kombina- onstherapie (frühe Kombinationstherapie) umgestellt werden. Ob eine alternative Monotherapie oder eine frühe Kombina- onstherapie nach Versagen der initialen Monotherapie verordnet wird, hängt von der individuellen Behandlungssituation ab (Tab. 2). Für die Kombinationstherapie wurden in den letzten Jahren Lacosamid, Retigabin und zuletzt Perampnel zugelassen. Für Retigabin wurde allerdings kürz- lich ein Warnung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA ausgesprochen: Retigabin kann nach längerer Einnahme zu einer Blaufärbung der Haut (vor allem der Lippen und Nägel) führen, deren Re- versibilität derzeit unklar ist. Auf Grund von Pigmentstörungen der Retina kann zudem ein bleibender Sehverlust derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Wenn mit der genannten Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle er- reicht werden kann, sollte man die mög- lichen Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle systematisch analysieren:

1) Der Betroffene leidet nicht an einer Epilepsie, sondern an nicht-epilep- tischen Anfällen. Die Indikation zur weiterführenden Diagnose mittels sta- tionärem Video-EEG-Monitoring sollte großzügig gestellt werden, da nur so lang dauernde Fehldiagnosen und falsche Behandlungen vermei- den werden können. Circa 15 Pro- zent der Patienten, die wegen einer vermeintlich therapieresistenten Epi- lepsie an ein Epilepsiezentrum zuge- wiesen werden, leiden tatsächlich nicht an einer Epilepsie, sondern an nicht- epileptischen Anfällen. Die Latenz vom Erkrankungsbeginn bis zur korrekten Diagnosestellung beträgt beispielsweise bei psychogenen, nicht-epileptischen Anfällen durchschnittlich acht Jahre.

## Sequentielle Monotherapie vs. Kombinationstherapie\*

### Argumente für eine sequentielle Monotherapie

- Versagen der ersten Monotherapie bei angemessener Dosierung
- Schlechte Verträglichkeit der ersten Monotherapie
- Nachteile des bisher verwendeten Antiepileptikums (zum Beispiel häufige Laborkontrollen erforderlich, hohe Kosten, teratogenes Potential bei Frauen im gebärfähigen Alter)
- Geplante Schwangerschaft
- Interaktionen mit dem hinzugefügten Antiepileptikum sind zu erwarten
- Anfallsexazerbation unwahrscheinlich

### Argumente für eine Kombinationstherapie

- Unzureichende Anfallskontrolle mit zwei sequentiellen Monotherapien
- Erste Monotherapie geeignet, erbrachte eine partielle Anfallskontrolle
- Gute Verträglichkeit der ersten Monotherapie
- Interaktionen mit dem hinzugefügten Antiepileptikum sind nicht zu erwarten
- Patient hat Angst vor einer Anfallsexazerbation
- Gravierende Konsequenzen einer Anfallsexazerbation

\*Modifiziert nach French und Faught. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 8):63-68

Tab. 2

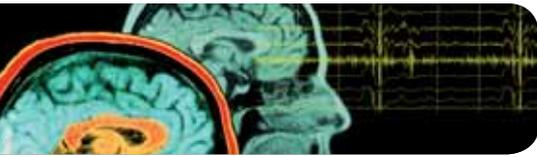
- 2) Der Behandlungsversuch war nicht informativ beziehungsweise aussage- kräftig. Er kann nur dann als solcher gewertet werden, wenn er geeignet („appropriate“) und angemessen („ade- quate“) war beziehungsweise die Me- dikamente auch vertragen wurden. Ein Behandlungsversuch ist dann geeignet („appropriate“), wenn für die vorlie- genden Anfallstypen beziehungsweise für das vorliegende Epilepsiesyndrom ein geeignetes Medikament gewählt wurde; das heißt die Wirksamkeit wurde bereits gezeigt, am besten in einer randomisierten kontrollierten Studie. Ein Behandlungsversuch ist dann angemessen („adequate“), wenn die Behandlung in einer ausreichenden Dosierung für eine ausreichend lange Zeit durchgeführt wurde. Anhaltende Anfallsfreiheit ist dabei definiert als mindestens zwölf Monate oder drei Mal das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention, was immer länger ist.
- 3) Es bestehen Probleme bei der Lebens- führung und bei der Adhärenz. Hier sind anfallsprovozierende Faktoren wie Alko- hol, Drogen, Schlafentzug und Stress sowie die Notwendigkeit der Adhärenz

(Compliance) mit dem Patienten zu erörtern. Mangelnde Adhärenz ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert und führt signifikant häufiger zu Verletzungen, ambulanten Begut- achtungen und Spitalsaufenthalten.

- 4) Der Patient leidet an einer schwer behandelbaren Epilepsie. Wenn mit zwei angemessen angewendeten Anti- epileptika-Therapieplänen (als Mono- oder Kombinationstherapie), die auch vertragen wurden, keine anhaltende Anfallsfreiheit erzielt werden konnte, liegt definitionsgemäß eine therapie- resistente Epilepsie vor.

In diesem Fall bestehen für das weitere Vorgehen folgende Möglichkeiten:

- Im Fall einer fokalen Epilepsie: Durch- führung einer prächirurgischen Epi- lepsiediagnostik mit der Frage nach der Möglichkeit eines Epilepsie-chirur- gischen Eingriffs.
- Falls dieser nicht möglich ist: palliative Neurostimulationsverfahren wie Vagus- Nerv-Stimulation, tiefe Hirnstimulation (Stimulation des Nucleus anterior tha- lami) oder responsive Hirnstimulation.
- Jedenfalls eine weitere Optimierung der medikamentösen Therapie zur ►►



►► Verbesserung von Anfallskontrolle und Verträglichkeit. Auch bei therapieresistenten Patienten kann durch eine Optimierung der Pharmakotherapie in vier bis 20 Prozent eine länger dauernde Anfallsfreiheit erzielt werden.

### Epilepsie-Chirurgie

Circa 35 Prozent aller Patienten mit einer Epilepsie leiden an medikamentös Therapie-resistenten Anfällen. Falls bei diesen Patienten im Rahmen der prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik die Lokalisation derjenigen Hirnregion gelingt, von der die Anfälle ihren Ausgang nehmen („Fokuslokalisation“), kann durch einen Epilepsie-chirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit erreicht werden. Die überwiegende Mehrzahl der chirurgischen Eingriffe erfolgt am Temporallappen, wobei hier Anfallsfreiheit bei 60 bis 70 Prozent der Patienten erzielt werden kann. Die überlegene Wirksamkeit der Epilepsie-Chirurgie bei Temporallappen-Epilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung ist durch eine randomisierte Studie belegt. Die Erfolgsraten bei den extratemporalen Epilepsien sind wesentlich ungünstiger, insbesondere wenn

keine Läsion identifiziert werden kann. Die Zuweisung zur Epilepsie-Chirurgie erfolgt durchschnittlich erst 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Die Patienten sollten deshalb bei nachgewiesener Therapie-resistenz, das heißt nach dem Versagen von zwei geeigneten und angemessen angewendeten medikamentösen Therapieversuchen (in Mono- oder Kombinations-therapie), die vertragen werden, einem Spezialzentrum zugewiesen werden, um einen möglichen chirurgischen Eingriff zu klären. Nur so können die negativen sozialen und kognitiven Effekte einer langjährigen therapieresistenten Epilepsie vermieden werden.

### Neurostimulation

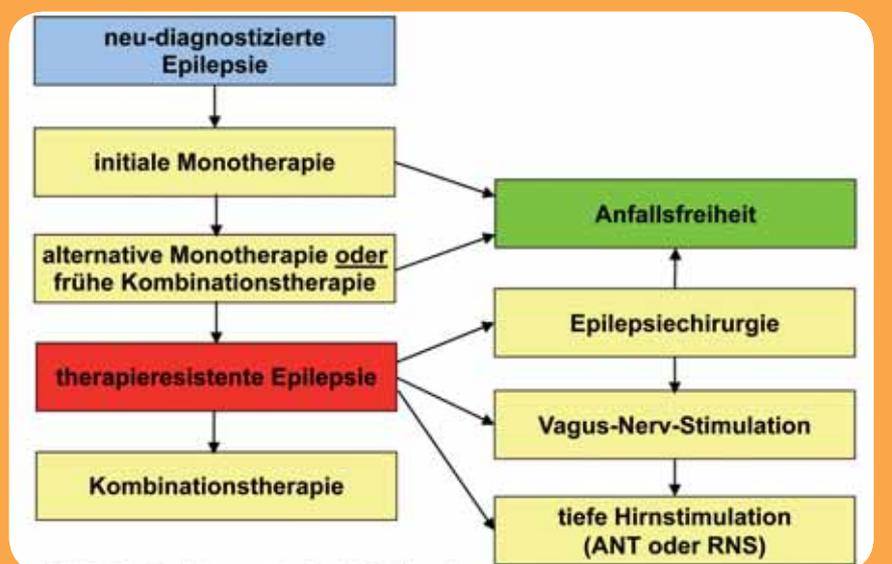
Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) stellt bei Patienten mit medikamentös Therapie-refraktären Epilepsien, die für einen Epilepsie-chirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen beziehungsweise bei denen eine Operation keinen Erfolg brachte, eine mögliche therapeutische Option dar. Die VNS ist ein palliatives Verfahren und führt bei circa 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 potentiellen Vorteil, dass damit ein antidepressiver Effekt erzielt wird.

Zuletzt wurde in randomisierten Studien die Wirksamkeit von zwei weiteren Neurostimulations-Verfahren, nämlich der Stimulation des anterioren Thalamus (ANT) und der responsiven Neurostimulation (RNS), nachgewiesen. Beide Verfahren sind ebenfalls rein palliative Methoden mit ähnlichen Erfolgsraten wie die Vagus-Nerv-Stimulation. Beide Verfahren können auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen bereits ein VNS implantiert wurde und nicht zu einer befriedigenden Anfallskontrolle geführt hat. Die Indikationsstellung und praktische Durchführung sollte Epilepsiechirurgischen Zentren vorbehalten bleiben. Der endgültige klinische Stellenwert von ANT und VNS bleibt jedenfalls abzuwarten. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

## Behandlungsstrategie bei Epilepsie



\*) Univ. Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner; Dr. Susanne Pirker; beide:

2. Neurologische Abteilung/Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Riedelgasse 5, 1130 Wien; Tel.: 01/88000/266;

E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

Herausgeber: 2. Neurologische Abteilung/Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

### Lecture Board:

Univ. Prof. Dr. Gerhard Luef,

Universitätsklinik für Neurologie/

Medizinische Universität Innsbruck

Univ. Prof. Dr. Ekaterina Patarai,

Universitätsklinik für Neurologie/

Medizinische Universität Wien

Univ. Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka,

Universitätsklinik für Neurologie/Salzburg

## > Epilepsie

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH  
z. H. Frau Claudia Chromy,  
1010 Wien, Nibelungengasse 13,  
Fax: 01/512 44 86/24  
Wir ersuchen Sie, uns den ausgefüllten Fragebogen bis zum 30. Oktober 2013 zu retournieren.

**Ab sofort online** unter:  
[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)



### Fragen:

**1. Eine Epilepsie liegt vor, wenn** (drei Antworten richtig)

- a) wiederholte, nicht-provozierte Anfälle aufgetreten sind.
- b) ein einzelner provoziertes oder akut symptomatischer Anfall aufgetreten ist.
- c) ein einzelner nicht-provoziertes Anfall aufgetreten ist und im EEG Epilepsie-typische Potentiale nachgewiesen werden können.
- d) mehrere provozierte Anfälle aufgetreten sind.
- e) ein einzelner nicht-provoziertes Anfall aufgetreten ist und sich im MRT ein Kavernom (Gefäßmissbildung) zeigt.

**2. Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie der Epilepsie sind richtig** (zwei Antworten richtig)

- a) Die Prävalenz der Epilepsie liegt bei 0,7 bis 0,8 Prozent.
- b) Mehr als 70 Prozent der Epilepsien beginnen bereits in der Kindheit.
- c) Das Neuauftreten einer Epilepsie im höheren Lebensalter ist selten.
- d) Die Wahrscheinlichkeit, im Lauf des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei unter einem Prozent.
- e) Die Wahrscheinlichkeit, im Lauf des Lebens einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden, liegt bei über zehn Prozent.

**3. Die diagnostische Abklärung einer Epilepsie gründet sich auf** (drei Antworten richtig)

- a) Blutuntersuchung
- b) Anamnese
- c) EEG
- d) Magnetresonanztomografie (MRT)
- e) Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

**4. Wesentliche Ziele der Epilepsiebehandlung umfassen** (3 Antworten richtig)

- a) Anfallsfreiheit
- b) Serumspiegel der Antiepileptika im Referenzbereich
- c) Gute Verträglichkeit der Medikamente
- d) Normalisierung des EEGs
- e) Günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen.

**5. Für die initiale Therapie von Erwachsenen mit fokaler Epilepsie sind die folgenden Antiepileptika Mittel der ersten Wahl** (zwei Antworten richtig)

- a) Carbamazepin
- b) Gabapentin
- c) Lamotrigin
- d) Levetiracetam
- e) Valproinsäure

**6. Die folgenden Antiepileptika führen zu einer Wirkungsabschwächung von oralen Kontrazeptiva** (zwei Antworten richtig)

- a) Carbamazepin
- b) Gabapentin
- c) Lacosamid
- d) Levetiracetam
- e) Oxcarbazepin

### Absender:

**Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!**

Name: \_\_\_\_\_

Meine ÖÄK-Arztnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Adresse: \_\_\_\_\_

E-Mail-Adresse: \_\_\_\_\_

**Zutreffendes bitte ankreuzen:**

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für
- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.

**Altersgruppe:**

- |                       |                       |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30                  | 31-40                 | 41-50                 | 51-60                 | > 60                  |
| <input type="radio"/> |