

# Epilepsie

## Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle stellen die klinischen Manifestationen von exzessiven und/oder hypersynchronen Entladungen von Nervenzellen des zerebralen Kortex dar.

Epileptische Anfälle können auftreten als

- akut symptomatische Anfälle
- unprovizierte Anfälle.

Akut symptomatische Anfälle sind definiert als Anfälle, die während eines systemischen Insults oder in enger zeitlicher Beziehung mit einer akuten Hirnerkrankung auftreten (Tab. 1). Anfälle nach Schlafentzug zählen nicht zu den akut symptomatischen Anfällen, weil das Rezidivrisiko hier wesentlich höher ist und jenem nach einem unprovizierten Anfall entspricht.

Die mediane Inzidenz von akut symptomatischen Anfällen liegt bei 29 bis 39 pro 100.000 pro Jahr. Von allen ersten Anfällen sind 25 bis 40 Prozent akut symptomatisch. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei nahezu zehn Prozent; in 20 bis 30 Prozent entwickelt sich nachfolgend eine Epilepsie. Die Entscheidung über eine Therapie mit Antiepileptika und deren Dauer bei akut symptomatischen Anfällen muss individuell erfolgen und hängt davon ab, ob die zum Anfall führenden Situationen oder Erkrankungen als behoben oder als fortbestehend zu betrachten sind.

Unprovizierte Anfälle ereignen sich ohne potentiell verantwortliche akute Ursache oder in einem Intervall jenseits der Zeitgrenze für akut symptomatische Anfälle. Somit gelten alle nicht akut symptomatischen Anfälle als unprovizierte Anfälle.

Die klinische Symptomatik der Anfälle wird durch die Funktion der jeweils betroffenen Nervenzellverbände bestimmt, wobei abnorme sensorische oder psychische Empfindungen, motorische Entäußerungen, Störungen höherer Hirnfunktionen, Störungen des Bewusstseins und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten können.

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (International League against Epilepsy – ILAE) hat eine operationale Anfallsklassifikation eingeführt (Abb. 1). Entscheidende Kriterien für die Klassifikation der Anfälle sind dabei

- 1) der Anfallsbeginn (fokaler Beginn, das heißt die Anfälle gehen von einem auf eine Großhirnhemisphäre beschränkten neuronalen Netzwerk aus; generalisierter Beginn, das heißt die Anfälle gehen von einem bestimmten Punkt eines beide Großhirnhemisphären beteiligenden neuronalen Netzwerks mit sehr rascher Ausbreitung aus; unbekannter Beginn, das heißt der Anfallsursprung ist auf Grund der vorliegenden Information unklar);
- 2) das Bewusstsein während der Anfälle (wird der Anfall bewusst oder nicht bewusst erlebt) und
- 3) das Vorhandensein prominenter motorischer Symptome.

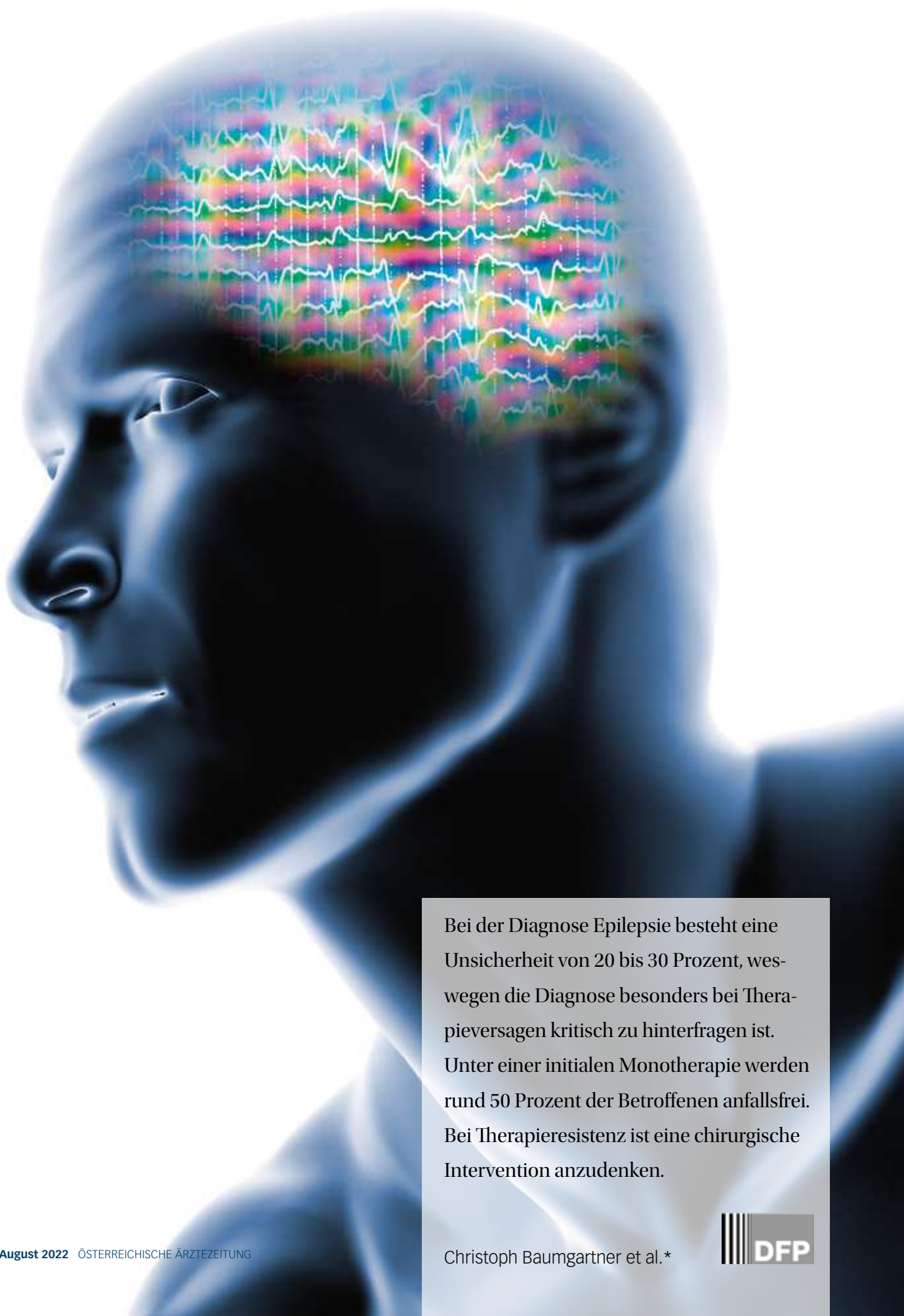
Die Anfälle sollten grundsätzlich möglichst umfassend in ihrer gesamten klinischen Symptomatik und zeitlichen Entwicklung beschrieben werden. Dafür steht auch eine Anleitung („instruction manual“) zur Anwendung der neuen Klassifikation zur Verfügung.

## Definition

Gemäß der Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie handelt es sich um eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist:

- 1) Mindestens zwei unprovizierte Anfälle oder Reflexanfälle, die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten;
- 2) Ein unprovizierter Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten zehn Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60 Prozent) nach zwei unprovizierten Anfällen;
- 3) Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.

Allerdings ist das Rezidivrisiko nach einem ersten Anfall in vielen klinischen Situationen unklar und nicht durch entsprechende Studien belegt. Zu beachten ist ferner, dass bei vielen Patienten dem vermeintlich ersten Anfall (häufig ein fokaler zu bilateral tonisch-klonischer oder generalisierter tonisch-klonischer Anfall oder tonisch-klonischer Anfall mit unbekanntem Beginn) bereits fokale Anfälle, Absenzen oder Myoklonien vorangegangen sind. Diese Anfälle müssen systematisch erfragt werden, da sie von den betroffenen Personen und deren Angehörigen oft nicht wahrgenommen werden oder nicht als epileptische Anfälle interpretiert werden. »



Bei der Diagnose Epilepsie besteht eine Unsicherheit von 20 bis 30 Prozent, weswegen die Diagnose besonders bei Therapieversagen kritisch zu hinterfragen ist. Unter einer initialen Monotherapie werden rund 50 Prozent der Betroffenen anfallsfrei. Bei Therapieresistenz ist eine chirurgische Intervention anzudenken.

## » Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat eine mehrstufige Klassifikation entworfen, um Epilepsien in unterschiedlichen klinischen Kontexten einheitlich zu klassifizieren (Abb. 2). Grundsätzlich sollte eine Diagnose auf allen drei Stufen angestrebt werden. Je nach der verfügbaren Information können aber unter Umständen zunächst nur unterschiedliche Stufen der Klassifikation erreicht werden.

In der ersten Stufe erfolgt die Klassifikation nach Anfallsformen, wobei Anfälle mit fokalem, generalisiertem oder unklassiziertem Beginn unterschieden werden. In der zweiten Stufe wird die Art der Epilepsie klassifiziert, wobei hier zwischen fokalen, generalisierten, kombiniert generalisierten und fokalen sowie unklassifizierten Epilepsien unterschieden wird. Neben der klinischen Anfallssemiologie kommt hier den EEG-Veränderungen (fokale vs. generalisierte epilepsietypische Potentiale) eine entscheidende Bedeutung zu. Zu beachten ist dabei, dass einerseits eine Anfallsform bei unterschiedlichen Epilepsiesyndromen auftreten kann, andererseits sind bei einem Epilepsiesyndrom meistens mehrere verschiedene Anfallsformen zu beobachten (Tab. 2).

In der dritten Stufe erfolgt – falls möglich – die Klassifikation des Epilepsiesyndroms. Ein Epilepsiesyndrom ist ein charakteristischer Cluster von klinischen und EEG-Merkmalen, oft unterstützt durch spezifische ätiologische Befunde. Die Diagnose eines Epilepsiesyndroms hat vielfach wichtige Implikationen hinsichtlich Prognose und Therapie. Man unterscheidet 1) generalisierte Epilepsiesyndrome, 2) fokale Epilepsiesyndrome, 3) fokale und generalisierte Epilepsiesyndrome sowie 4) Epilepsiesyndrome mit Entwicklungsstörungen, epileptischen Encephalopathien und/oder progressiven neurologischen Verschlech-

terungen. Außerdem werden die Syndrome in den genannten Gruppen entsprechend dem Alter bei Erkrankungsbeginn weiter unterteilt. Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat in einer rezenten Serie von Positionspapieren die Charakteristika der einzelnen Epilepsiesyndrome zusammengefasst.

Als wesentliche Säulen der Epilepsie-Klassifikation sind weiters Ursachen und Komorbiditäten zu berücksichtigen. Man unterscheidet genetische, strukturelle, infektiöse, metabolische, immun vermittelte und unbekannte Ursachen. Mehr als 50 Prozent der Personen mit Epilepsie leiden an psychiatrischen (Depressionen, Angststörungen, Psychosen und erhöhte Suizidrate) und/oder somatischen Komorbiditäten (Schlaganfall, Herzerkrankungen, Demenz, Migräne, Asthma, COPD, Magengeschwüre, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2 und Autoimmunerkrankungen), die bei Personen mit Epilepsie signifikant häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Diese Komorbiditäten sollten systematisch erhoben und behandelt werden und sind auch in der Auswahl der Antiepileptika zu berücksichtigen.

## Epidemiologie

Die Epilepsie ist mit einer Lebenszeitprävalenz (aktive Epilepsie und Epilepsie in Remission) von 7,60 pro 1.000 Einwohnern und einer Punktprävalenz (aktive Epilepsie) von 6,38 pro 1.000 Einwohnern eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz liegt bei 61,4/100.000 Personen pro Jahr. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen zwei-gipfeligen U-förmigen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit (ein Drittel der Epilepsien beginnt in der Kindheit mit absteigender Häufigkeit bis zum 18. Lebensjahr; Inzidenz im ersten Lebensjahr: 86/100.000 Personen pro Jahr), einem Plateau im mittleren Erwachsenenalter (Inzidenz im Alter von 30 bis 59 Jahren: 23 bis 31/100.000 Personen pro Jahr) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (ein Drittel der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr, die

**Tab. 1: Akut symptomatische Anfälle**

- akute Hirnerkrankung (innerhalb einer Woche)
  - zerebrovaskuläre Erkrankungen
  - Schädel-Hirn-Traumata inkl. intrakranielle neurochirurgische Eingriffe (längere Intervalle bei Subduralhämatomen ohne identifizierbares Trauma zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zulässig)
  - Blutungen bei arteriovenösen Malformationen
  - ZNS-Infektionen (längere Intervalle bei persistierenden klinischen Symptomen oder Laborveränderungen zulässig)
  - Multiple Sklerose (Erstsymptom oder Schub)
  - Autoimmunerkrankungen
  - zerebrale Hypoxie
- akute metabolische oder andere systemische Erkrankung
  - Blutzucker < 36 mg/dl (2 mmol/l) oder > 450 mg/dl (25 mmol/l) assoziiert mit einer Ketoacidose
  - Serum-Natrium < 115 mg/dl (50 mmol/l)
  - Serum-Calcium < 5 mg/dl (1.25 mmol/l)
  - Serum-Magnesium < 0.8 mg/dl (0.33 mmol/l)
  - Harnstoff-Stickstoff > 100 mg/dl (35.7 mmol/l)
  - Kreatinin > 10.0 mg/dl (884 mmol/l)
- Drogen oder toxische Substanzen
  - Alkoholintoxikation oder Alkoholentzug (innerhalb von 7–48 Stunden nach dem letzten alkoholischen Getränk)
  - Benzodiazepin- und Barbituratentzug
  - illegale Drogen (hohe Wahrscheinlichkeit bei Kokain und Crack, Normeperidin und Meperidin (Pethidin), Methaqualon, Glutarimid, Stimulantien (z.B. Methylenoxyamphetamin (MDA) und Inhalationsmittel)
- Fieberkrämpfe in der Kindheit
  - im Allgemeinen im Alter von unter 5 Jahren, aber auch später
  - minimale rektale Temperatur 38.5 Grad Celsius
  - bei Anwendung fiebersenkender Maßnahmen Modifikation der Temperaturgrenze möglich

Nach: Beghi et al. Epilepsia 2010;51(4):671-5

**Abb. 1: Anfallsklassifikation \***

fokaler Beginn		generalisierter Beginn	unbekannter Beginn
bewusst erlebt	nicht bewusst erlebt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorisch               <ul style="list-style-type: none"> <li>– tonisch-klonisch</li> <li>– klonisch</li> <li>– tonisch</li> <li>– myoklonisch</li> <li>– myoklonisch tonisch-klonisch</li> <li>– myoklonisch atonisch</li> <li>– atonisch</li> <li>– epileptische Spasmen</li> </ul> </li> <li>• nicht-motorisch (Absence)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– typisch</li> <li>– atypisch</li> <li>– myoklonisch</li> <li>– Lidmyoklonien</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorisch               <ul style="list-style-type: none"> <li>– tonisch-klonisch</li> <li>– epileptische Spasmen</li> </ul> </li> <li>• nicht-motorisch               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Innehalten</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorischer Beginn               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Automatismus</li> <li>– atonisch</li> <li>– klonisch</li> <li>– epileptische Spasmen</li> <li>– hyperkinetisch</li> <li>– myoklonisch</li> <li>– tonisch</li> </ul> </li> <li>• nicht motorischer Beginn               <ul style="list-style-type: none"> <li>– autonom</li> <li>– Innehalten</li> <li>– kognitiv</li> <li>– emotional</li> <li>– sensibel/sensorisch</li> </ul> </li> </ul>			nicht klassifiziert
fokal zu bilateral tonisch-klonisch		* operationale Klassifikation der Anfallsformen der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Nach Fisher et al. Epilepsia. 2017;58:522-530; Fisher et al. Z Epileptol. 2018;31:272-281	

Inzidenz nimmt mit zunehmendem Lebensalter weiter zu; Inzidenz bei über 85-Jährigen: 180/100.000 Personen pro Jahr). In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz bei Kindern auf Grund der besseren perinatalen Versorgung, einer besseren Kontrolle von Infektionskrankheiten und verbesserten hygienischen Bedingungen abgenommen, während die Inzidenz im höheren Lebensalter auf Grund der höheren Lebenserwartung zugenommen hat.

## Diagnostisches Vorgehen

### Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist die entscheidende Voraussetzung für eine richtige Diagnose. Letztlich erfolgt die Diagnose Epilepsie auf Grund der Anamnese. Epilepsie ist eine klinische Diagnose (Tab. 3).

### Elektroencephalografie (EEG)

Das EEG ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von sogenannten Epilepsie-typischen Potentialen (ETPs) einen direkten Hinweis auf epileptisch entladende Nervenzellverbände geben kann und somit Epilepsie-typische Informationen liefert. Das EEG sollte möglichst frühzeitig nach einem Anfall durchgeführt werden, da die Sensitivität innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten ist. Aktivierungsmethoden (Fotostimulation, Hyperventilation, Schlaf, Schlafenzug) können besonders bei jungen Patienten die Sensitivität erhöhen. Falls im ersten EEG keine ETPs nachgewiesen werden können, sollten bis zum Nachweis von ETPs bis zu drei weitere EEGs abgeleitet werden.

Ist der Befund noch immer negativ, sollte ein Langzeit-EEG über 24 Stunden erfolgen. Zu beachten ist, dass ein normales EEG eine Epilepsie nicht ausschließt.

### Strukturelle Bildgebung

Die Methode der Wahl zur strukturellen Abklärung einer Epilepsie ist die Magnetresonanztomografie (MRT). Die MRT-Untersuchung sollte nach einem speziellen Epilepsie-Protokoll erfolgen, da bei vielen Patienten mit einem unauffälligen Befund in einer routinemäßig durchgeführten MRT erst bei entsprechend gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen (Tumoren, Gefäßmalformationen, Hippokampus-Atrophien beziehungsweise Hippokampus-Sklerosen, fokale kortikale Dysplasien etc.) nachgewiesen werden können. Mittlerweile hat sich ein Epilepsieprotokoll etabliert, das mit sechs Sequenzen nahezu alle epileptogenen Läsionen detektieren kann und eine vernünftige Balance von diagnostischer Genauigkeit und klinischer Anwendbarkeit gewährleistet. Die Neuroimaging Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat Empfehlungen zu Indikationen und zur Durchführung von strukturellen MRTs bei Patienten mit Epilepsie publiziert, wobei auch ein entsprechendes, universell anwendbares Untersuchungsprotokoll, das HARNESS (harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences)-MRI Protokoll vorgestellt wurde.

### Laborparameter

Nach einer Bewusstlosigkeit unklarer Genese kann die zeitnahe Bestimmung der Kreatin-Kinase und des Laktats zur Differential- »

- » diagnose beitragen, die Kreatin-Kinase sollte dann am nächsten Tag nochmals bestimmt werden.

### Differentialdiagnose

Die Diagnose Epilepsie wird anhand klinischer Kriterien mit Unterstützung von EEG und MRT gestellt, wobei auch bei sorgfältiger Evaluation 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. 4 zusammengefasst. Generell ist die rein klinische Differentialdiagnose jedoch schwierig. In diagnostisch unklaren Fällen sollte deshalb zur Diagnosesicherung die Aufzeichnung eines Anfalls und des korrespondierenden EEGs mittels intensivem Video-EEG-Monitoring angestrebt werden. Hilfreich können auch Handyaufzeichnungen des Anfalls sein.

#### Tab. 2: Anfalls- versus Epilepsieklassifikation

- Anfallsklassifikation
  - klinische Anfallssymptomatologie (ev. EEG)
- Epilepsieklassifikation
  - Klassifikation unter Berücksichtigung von
    - klinischer Anfallssymptomatologie
    - EEG
    - Ätiologie (Anamnese, klinisch-neurologische Untersuchung und Zusatzuntersuchungen)

Eine Anfallsform kann bei verschiedenen Epilepsiesyndromen vorkommen: Beispiel: typische Absencen

- Absence-Epilepsie des Kindesalters
- Juvenile Absence-Epilepsie
- Juvenile myoklonische Epilepsie

Bei einem Epilepsie-Syndrom können verschiedene Anfallsformen vorkommen: Beispiel: Juvenile myoklonische Epilepsie

- myoklonische Anfälle
- generalisierte tonisch-klonische Anfälle
- typische Absencen

#### Tab. 3: Anamnese bei Epilepsie

- Anfallsbeschreibung
  - durch den Patienten selbst (Prodromi, Auren, motorische Entäußerungen bei erhaltenem Bewusstsein)
  - insbesondere Außenanamnese (zumeist besteht entweder für die gesamte Dauer des Anfalls oder für Teile davon eine Erinnerungslücke seitens des Patienten)
- Symptome nach dem Anfall
  - Dämmerzustand bzw. anhaltende Gedächtnisstörung, Verwirrtheit bzw. Unruhe, Amnesie länger als Bewusstseinsstörung, fokale neurologische Ausfallserscheinungen wie Lähmungen oder Sprachstörungen, lateraler Zungen- oder

### Verlauf und Prognose

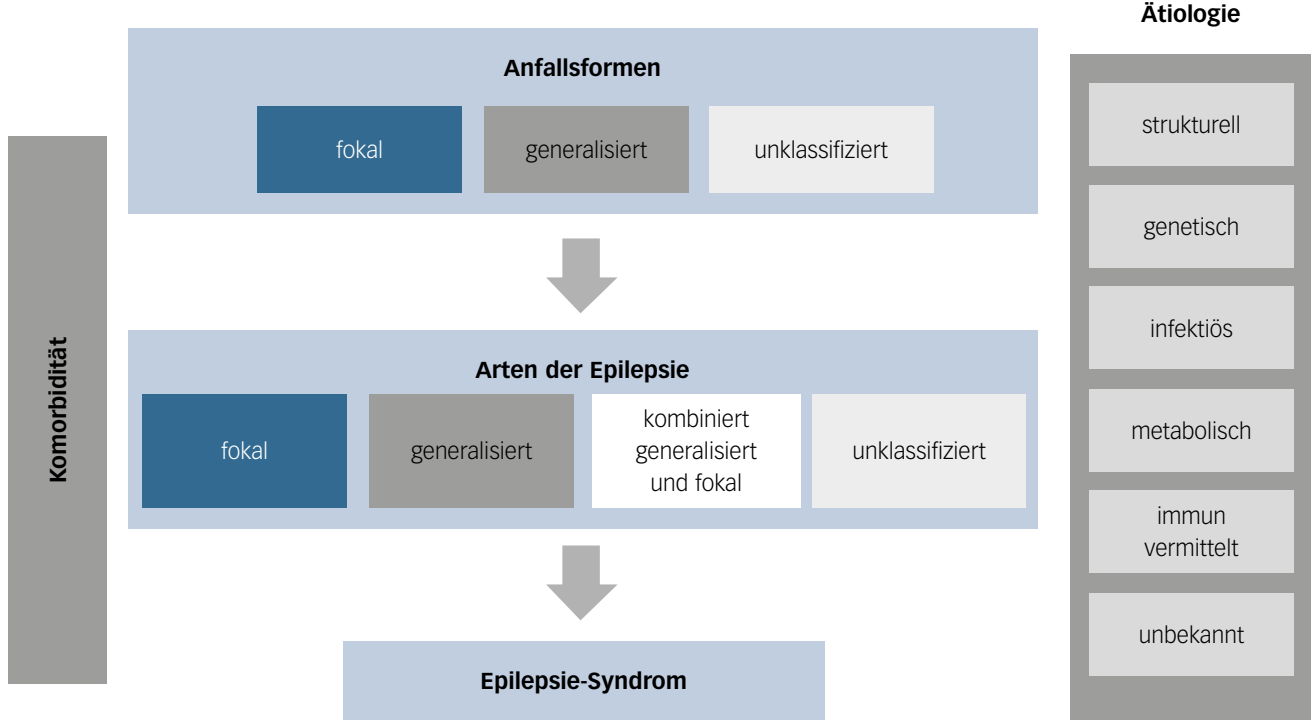
Die Ätiologie ist ein wichtiger prognostischer Faktor, strukturelle und metabolische (früher symptomatische) Epilepsien haben eine signifikant schlechtere Prognose als genetische (früher idiopathische) Epilepsien. Weitere prognostische Faktoren sind die Anfallsfrequenz beziehungsweise zu Therapiebeginn (Anfallsdichte), psychiatrische Komorbidität und kognitive Beeinträchtigungen beziehungsweise neuropsychologische Auffälligkeiten bei Erkrankungsbeginn. Wesentliche prognostische Faktoren sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Bei Epilepsien unbekannter Ursache und bei strukturellen Epilepsien hängt die Prognose vom Vorhandensein und der Art einer strukturellen Läsion ab. Patienten mit fokalen Epilepsien bei unauffälliger MRT (Epilepsie unbekannter Ursache) haben eine bessere Prognose als Patienten mit strukturellen fokalen Epilepsien; Patienten mit Hippokampus-Atrophien oder fokalen kortikalen Dysplasien leiden mit einem wesentlich höheren Prozentsatz an therapierefraktären Epilepsien als Patienten mit anderen strukturellen Läsionen. Entscheidend für die Prognose ist auch das Epilepsiesyndrom. Somit ist eine möglichst genaue Charakterisierung des Epilepsiesyndroms von entscheidender prognostischer Bedeutung, um die Patienten auch hinreichend gut beraten zu können.

### Behandlungsziele

Die wesentlichen Behandlungsziele der Epilepsiebehandlung sind in Tab. 6 zusammengefasst. Die optimale Anfallskontrolle ist dabei für das Erreichen der meisten anderen Therapieziele eine entscheidende Voraussetzung. Optimale Anfallskontrolle heißt zunächst immer Anfallsfreiheit. Anfallsfrei zu sein oder nicht bedeutet für den Patienten einen entscheidenden Unterschied. Denn nur bei bestehender Anfallsfreiheit können die negativen psychosozialen Konsequenzen der Epilepsie vermieden werden, weshalb dieses Ziel bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden sollte. Nur anfallsfreie Patienten haben eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Lebensqualität. »

**Abb. 2: Epilepsieklassifikation \***



\* der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Nach Scheffer et al. Epilepsia 2017; 58:512-521; Scheffer et al. Z Epileptol 2018;31:296-306

» **Medikamentöse Therapie**

Generell sollte zunächst immer eine Monotherapie mit dem für die jeweilige Epilepsieform am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden: initiale Monotherapie.

Für die verschiedenen Epilepsieformen gibt es folgende Therapieempfehlungen:

- Fokale Epilepsien im Erwachsenenalter:
  1. Wahl: Lamotrigin
  2. Wahl: Lacosamid oder Levetiracetam
  3. Wahl: Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin, Zonisamid
- Generalisierte Epilepsien mit überwiegend Myoklonien und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Männern und Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann:
  1. Wahl: Valproinsäure
  2. Wahl: Lamotrigin oder Levetiracetam
- Generalisierte Epilepsien mit ausschließlich Absencen bei Männern und Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann:
  1. Wahl: Ethosuximid
- Generalisierte Epilepsien bei Frauen, bei denen eine Konzeption nicht ausgeschlossen werden kann:
  1. Wahl: Lamotrigin oder Levetiracetam

- Unklassifizierbare Epilepsien:
  1. Wahl: Lamotrigin, Levetiracetam oder Valproinsäure (nur bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann)
- Fokale Epilepsien bei älteren Patienten:
  1. Wahl: Lamotrigin
  2. Wahl: Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam oder Zonisamid

Die hohe Wirksamkeit von Valproinsäure bei generalisierten Epilepsien und bei unklassifizierbaren Epilepsien wird durch das hohe teratogene Risiko sowie die negativen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproinsäure exponiert wurden, relativiert, sodass Valproinsäure bei Frauen, bei denen eine Konzeption nicht ausgeschlossen werden kann, entsprechend einer Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Fälle zu beschränken ist, bei denen Valproinsäure unverzichtbar ist. Eine regelmäßige Aufklärung der Patientinnen ist obligat und schriftlich mittels entsprechenden Formularen zu dokumentieren (z.B. <https://gl-pharma.at/wp-content/uploads/2014/12/Valproat-Formular-zur-Bestätigung-der-Risikoaufklärung.pdf>).

Die gute Verträglichkeit der Medikamente ist von ganz entscheidender Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen. Allfällige Nebenwirkungen sollten deshalb systematisch erfasst

werden. Durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie (zum Beispiel Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) gelingt oft eine Beseitigung oder Minimierung der Nebenwirkungen ohne wesentliche Verschlechterung der Anfallskontrolle nach dem Prinzip „Weniger ist manchmal mehr“. Auch sind individuelle Patientenfaktoren (Patientenwunsch, Körpergewicht, Geschlecht, Alter, Kinderwunsch, Komorbidität, Komedikation etc.) bei der Medikamentenwahl zu berücksichtigen.

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann und/oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen bestehen, sollte überlappend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum (alternative Monotherapie) oder auf eine (frühe) Kombinationstherapie umgestellt werden.

Für die Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien können neben den genannten Substanzen auch Perampanel, Brivaracetam oder Cenobamat eingesetzt werden. In einer Meta-Analyse wurden Brivaracetam, Cenobamat, Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Perampanel indirekt verglichen. Dabei war Cenobamat am wirksamsten; Brivaracetam, und Lacosamid waren am besten verträglich. Bei der Kombinationstherapie bei generalisierten Epilepsien konnte die Wirksamkeit von Perampanel, Lacosamid und Brivaracetam nachgewiesen werden.

## Epilepsiechirurgie

### Resektive Epilepsiechirurgie

Bei rund 30 bis 40 Prozent der Patienten mit fokalen Epilepsien besteht eine medikamentös therapieresistente Epilepsie, das heißt die Anfälle persistieren trotz optimierter Pharmakotherapie: Versagen von zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten medikamentösen Therapieversuchen in Mono- oder Kombinationstherapie. Für circa zehn bis 50 Prozent dieser Patienten stellt ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff, bei dem das epileptogene Hirnareal entfernt wird, eine mögliche und effektive Behand-

lungsoption dar. Die chirurgische Therapie ist der fortgesetzten medikamentösen Therapie signifikant überlegen. 60 bis 80 Prozent werden dadurch anfallsfrei. Die Number-needed-to-treat liegt bei zwei, was die außerordentliche Effektivität dieser Behandlungsmethode unterstreicht. Die Zuweisung zur präoperativen Diagnostik erfolgt oft zu spät oder gar nicht. So wird weniger als ein Prozent der Patienten mit therapieresistenten Epilepsien an ein epilepsiechirurgisches Zentrum überwiesen. Das Zeitintervall zwischen Erkrankungsbeginn und operativer Therapie beträgt nach wie vor mehr als 20 Jahre und hat sich in den letzten Jahren nicht verkürzt. Eine frühzeitige Epilepsiechirurgie eröffnet allerdings die besten Chancen für eine Anfallsremission, minimiert die negativen sozialen und psychologischen Konsequenzen einer langjährigen therapieresistenten Epilepsie und führt zur signifikanten Reduktion des Risikos für Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) und damit der Mortalität. Es wird deshalb empfohlen, alle Patienten mit therapieresistenten Epilepsien an einem Epilepsiezentrum zu evaluieren. Dabei sollte einerseits die Frage der Operabilität geklärt werden, andererseits profitieren die Patienten jedenfalls von einer weiterführenden diagnostischen Abklärung.

### Ablative chirurgische Verfahren

Hier sind die stereotaktisch-geführten Radiofrequenz-Thermokoagulation und die Laser-Thermoablation zu nennen. Bei diesen minimal invasiven Verfahren wird über ein Bohrloch eine Elektrode oder Sonde stereotaktisch über Trajekturen unter Schonung von eloquenten Hirnregionen in das epileptogene Zielgewebe eingebracht, das dann durch Hitzeapplikation destruiert wird. Die wesentlichen Vorteile der Laser-Thermoablation bestehen darin, dass einerseits größere Volumina mit einem Durchmesser von fünf bis 20 Millimeter abliert werden können und andererseits dass die abgegebene Energie mittels MR-Thermographie in Echtzeit montiert werden kann. Die Laser-Thermoablation konnte für die Behandlung von unterschiedlichen epileptogenen Pathologien (mesiale Temporallappensklerose, hypothalamische Hamartome, periventriculären noduläre Heterotopien, tuberöse Sklerose, fokale kortikale Dysplasien, Kavernome und insuläre Encephalomalazien) sehr erfolgreich eingesetzt werden.

## Neurostimulation

Neurostimulationsverfahren stellen für Patienten mit medikamentös therapieresistenten Epilepsien, bei denen ein epilepsiechirurgischer Eingriff aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich ist (keine konklusive Lokalisation der epileptogenen Zone möglich, Überlappung der epileptogenen Zone mit eloquenten Hirnregionen, multiple, räumlich distinkte epileptogene Zonen) oder die einem resektiven Eingriff zögerlich beziehungsweise ablehnend gegenüberstehen, eine mögliche Therapieoption dar.

Grundsätzlich unterscheidet man folgende Neurostimulationsverfahren:

- Vagus-Nerv-Stimulation;
- nicht-invasive Stimulationsverfahren wie die transkutane Vagus-Nerv-Stimulation, die Trigemini-Nerv-Stimulation (TNS), die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Direct Current Stimulation (tDCS);

»

**Tab. 4: Differenzialdiagnosen\***

– kardiovaskuläre Erkrankungen	– NREM-Parasomnien (Somnambulismus, Pavor nocturnus, etc.)
– (konvulsive) Synkopen	– REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD)
– orthostatische Dysregulation	– nächtliche Panikattacken
– psychogene nicht-epileptische (dissoziative) Anfälle	– obstruktive Schlafapnoe
– neurologische Erkrankungen	– Narkolepsie
– transitorische ischämische Attacke (TIA)	– Restless-Legs-Syndrom
– transiente globale Amnesie (TGA)	– endokrine/metabolische Störungen
– Migräne	– Hypoglykämie
– Parasomnien	– Hyperglykämie
	– Hypokaliämie

\* von epileptischen Anfällen

**Tab. 5: Prognosefaktoren für den Verlauf von Epilepsien**

- ungünstige Prognosefaktoren
- symptomatische Ätiologie
  - Intelligenzminderung, kognitive Beeinträchtigungen und neuropsychologische Auffälligkeiten
  - psychiatrische Komorbidität
  - tonische oder fokale bewusst erlebte Anfälle
  - fokale nicht bewusst erlebte Anfälle oder atonische Anfälle
  - Erkrankungsbeginn in der frühen Kindheit
  - vorangehende neonatale Anfälle
  - hohe Anfallsfrequenz vor Therapiebeginn
  - hohe Anfallsfrequenz in der frühen Behandlungsphase
  - schlechtes Therapieansprechen
  - neurologische Auffälligkeiten
  - abnormes interiktales EEG
  - lange Zeit bis zur ersten Remission

Nach: Mohanraj und Brodie. *Seizure* 2013;22:333-44; Beghi et al. *Epileptic Disord* 2015;17:243-53

**Tab. 6: Ziele der Epilepsiebehandlung**

- Anfallsfreiheit bzw. bestmögliche Reduktion der Anfallsfrequenz
- Vermeidung bzw. Minimierung von Nebenwirkungen der Therapie
- Vermeidung von pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Optimierung der psychosozialen Situation
- Berücksichtigung und Behandlung von komorbiden Störungen
- Minimierung von Sekundärfolgen von Anfällen und der Erkrankung
- Berücksichtigung von Bedürfnissen spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Personen, Personen mit Mehrfachbehinderung)

Nach: Schmidt und Elger, 2002; Rémi und Noachtar, 2018

- » – tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation – DBS) des Nucleus anterior des Thalamus (ANT) sowie
- responsive Neurostimulation (RNS).

Alle Neurostimulationsverfahren sind allerdings palliative Verfahren, das heißt sie führen zwar zu einer signifikanten Anfallsreduktion, aber nur in Ausnahmefällen zur Anfallsfreiheit.

### Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) ist definiert als ein plötzlicher, unerwarteter, von anderen beobachteter oder nicht-beobachteter, nicht-traumatischer und nicht durch Ertrinken verursachter Tod einer Person mit Epilepsie, mit oder ohne Evidenz für einen stattgehabten Anfall (ein konvulsiver Status epilepticus ist auszuschließen), wobei sich in der Autopsie keine Hinweise für eine toxikologische oder anatomische Todesursache ergeben. Die Inzidenz von SUDEP liegt bei Erwachsenen um 1,2/1.000 Personenjahre; bei Kindern um 0,22/1.000 Personenjahre. Die Inzidenzzahlen variieren allerdings für verschiedene Patientenpopulationen um einen Faktor von bis zu 100. Die höchsten Inzidenzraten bestehen für Patienten, die auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff warten oder bei denen ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht zum Erfolg führte mit 9,3/1.000 Personenjahre und bei Patienten mit häufigen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit 18/1.000 Personenjahre.

Obwohl die dem SUDEP zugrunde liegende Pathophysiologie nach wie vor letztlich unklar ist, nimmt man folgende typische SUDEP-Kaskade an: generalisierter tonisch-klonischer Anfall → generalisierte Suppression der Hirnaktivität mit EEG-Suppression (‘postictal generalised EEG suppression’ – PGES) → Suppression von Hirnstammfunktionen mit ‚Koma‘, verminderten Schutzreflexen, verminderter Arousalfunktion, supprimierter beziehungsweise verminderter Atemantrieb → zentrale Apnoe

→ schwere Hypoxämie → Bradykardie und terminale Asystolie durch direkte Effekte der Hypoxämie auf das Herz. Die bedeutendsten Risikofaktoren für SUDEP sind das Auftreten und die Frequenz von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie besonders nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die Anwesenheit von Bett- beziehungsweise Zimmernachbarn (‘nicht alleine schlafen’) sowie nächtliche Überwachungsmaßnahmen wie akustische Geräte (Babyphone), Bewegungssensoren am Bett (Matratzensensoren), Videoüberwachung sowie besonders verschiedene mittlerweile kommerziell verfügbare Wearables können zur SUDEP-Prävention beitragen. Außerdem sollte das Schlafen in Bauchlage durch entsprechende Maßnahmen vermieden werden. Bauchlage kann zu Beginn eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls das Risiko, zum Ende des Anfalls in dieser zu verbleiben, erhöhen. Eine frühzeitige umfassende Aufklärung über SUDEP sollte bei der Erstdiagnose oder jedenfalls früh im Krankheitsverlauf erfolgen. ☉

#### *Literatur bei den Verfassern*

*\* Univ. Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner, Dr. Linda Asamoah-Ackwona, Dr. Johannes Koren, Dr. Susanne Pirker; alle: Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Wolkersbergenstrasse 1, 1130 Wien; Tel. 01/80 110/2505; E-Mail: christoph.baumgartner@gesundheitsverbund.at*

#### **Lecture Board**

*Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Silvia Bonelli-Nauer, Universitätsklinik für Neurologie/Medizinische Universität Wien*

*Priv. Doz. Dr. Michael Feichtinger, Neurologische Abteilung/LKH Hochsteiermark*

#### **Fortbildungsanbieter**

*Klinik Hietzing Wien, 2. Neurologische Abteilung – Rosenhügel*



Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)

E-Mail: [dfp@aerzteverlagshaus.at](mailto:dfp@aerzteverlagshaus.at)

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

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....

E-Mail-Adresse:

.....

**Zutreffendes bitte ankreuzen:**

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.  
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30    31–40    41–50    51–60    > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an [office@aerzteverlagshaus.at](mailto:office@aerzteverlagshaus.at) widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 40 oder unter [www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum](http://www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum)

<b>1. Ein akut symptomatischer Anfall liegt in den folgenden Situationen vor: (zwei Antworten richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) Anfall bei Serum-Natrium von 120 mg/dl
<input type="checkbox"/>	b) Anfall nach Schlafentzug
<input type="checkbox"/>	c) Anfall einen Tag nach einem ischämischen Schlaganfall
<input type="checkbox"/>	d) Anfall bei Alkoholentzug
<b>2. Für die initiale Monotherapie von fokalen Epilepsie im Erwachsenenalter ist das folgende Antiepileptikum Mittel der ersten Wahl: (eine Antwort richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) Lacosamid
<input type="checkbox"/>	b) Lamotrigin
<input type="checkbox"/>	c) Levetiracetam
<input type="checkbox"/>	d) Oxcarbazepin
<b>3. Für die initiale Monotherapie von generalisierten Epilepsien mit überwiegend Myoklonien und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Männern und Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist das folgende Antiepileptikum Mittel der ersten Wahl: (eine Antwort richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) Lamotrigin
<input type="checkbox"/>	b) Levetiracetam
<input type="checkbox"/>	c) Valproinsäure
<input type="checkbox"/>	d) Zonisamid
<b>4. Für die initiale Monotherapie von generalisierten Epilepsien bei Frauen, bei denen eine Konzeption nicht ausgeschlossen werden kann, sind die folgenden Antiepileptika Mittel der ersten Wahl: (zwei Antworten richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) Lamotrigin
<input type="checkbox"/>	b) Levetiracetam
<input type="checkbox"/>	c) Topiramate
<input type="checkbox"/>	d) Valproinsäure
<b>5. Welches Antiepileptikum ist mit einem hohen teratogenen Risiko sowie mit negativen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber diesem Antiepileptikum exponiert wurden, assoziiert? (eine Antwort richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) Lamotrigin
<input type="checkbox"/>	b) Levetiracetam
<input type="checkbox"/>	c) Oxcarbazepin
<input type="checkbox"/>	d) Valproinsäure
<b>6. Die wichtigsten Risikofaktoren für Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) sind: (eine Antwort richtig)</b>	
<input type="checkbox"/>	a) fokale nicht bewusst erlebte Anfälle
<input type="checkbox"/>	b) generalisierte atonische Anfälle
<input type="checkbox"/>	c) generalisierte tonisch-klonische Anfälle untertags
<input type="checkbox"/>	d) nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle