

Epilepsie - Aktuelle Aspekte



Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner (Foto), Dr. Paolo Gallmetzer, Dr. Susanne Pirker

Epidemiologie

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 0,52 pro 1.000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die altersabhängige Inzidenz (Neuerkrankungsrate) zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit (ein Drittel der Epilepsien beginnt in der Kindheit) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (ein Drittel der Epilepsien beginnen nach dem 60. Lebensjahr!), wobei im Alter von über 70 Jahren sogar eine höhere Inzidenz als in den ersten 10 Lebensjahren besteht (Abb. 1).

Epilepsiedefinition

Die Internationale Liga gegen Epilepsie hat eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen (Fisher et al. *Epilepsia* 2005; 46: 470-2), wobei nunmehr für die Diagnose einer Epilepsie nur noch ein Anfall nötig ist, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG-Befund (z. B. 3/s Spike-Waves) oder einen MRT-Befund (z. B. Ammonshornsklerose oder Tumor) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann.

In diesem Fall ergibt sich bereits nach dem ersten Anfall die Indikation zur Einleitung einer antiepileptischen Therapie, weil ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht (generelles Rezidivrisiko für weitere Anfälle nach einem ersten Anfall 30-40%; EEG mit epilepsietypischen Veränderungen: 1,5-3-fach erhöhtes Risiko; MRT-Läsion: 2-fach erhöhtes Risiko).

Verlauf und Prognose

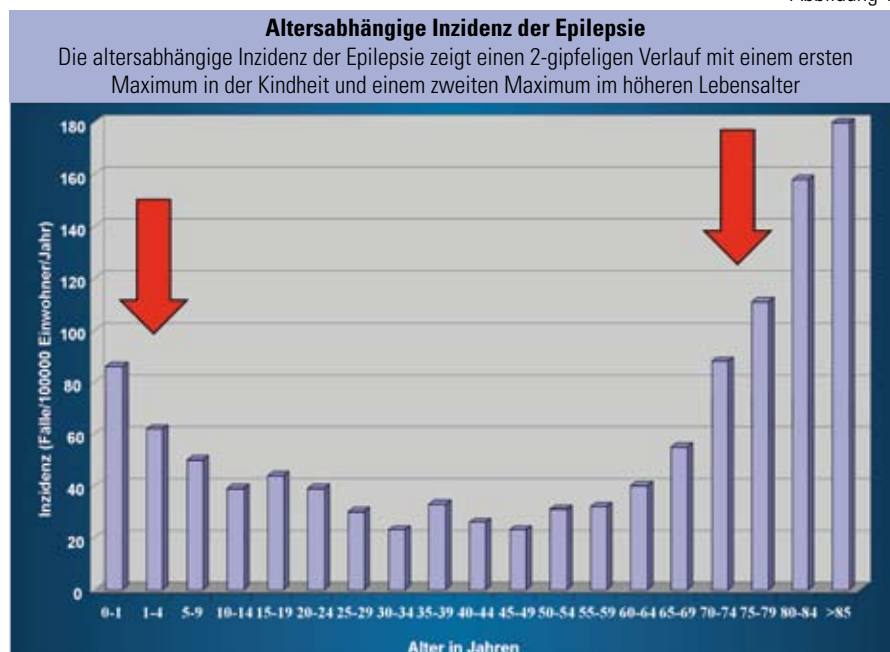
Bei ca. 65% der Epilepsiepatienten kann durch eine antikonvulsive Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, wobei bei ca. der Hälfte dieser Patienten die Therapie langfristig auch wieder abgesetzt werden kann. Bei den übrigen 35% entwickelt sich eine schwer behandelbare oder therapieresistente Epilepsie (Anfälle trotz maximaler Therapie). Insgesamt kann somit davon ausgegangen werden, dass ca. 60% der Patienten lebenslang ein Antiepileptikum einnehmen muss.

Diagnostik

Die Elektroencephalografie (EEG)

ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von sog. epilepsietypischen Entladungen (Spitzen, Spikes, Spike-Wave-Komplexe) einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände geben kann und somit für die Epilepsie spezifische Information liefert (Abb. 2). Während epilepsietypische Veränderungen im ersten EEG nur bei 30-50% der Epilepsiepatienten abgeleitet werden können, kann durch serielle EEGs die Sensitivität auf 80-90% erhöht werden (90% der epilepsietypischen Veränderungen können dabei in den ersten 4 EEGs abgeleitet werden, danach wird die Ausbeute verschwindend gering). Es ist jedoch zu bedenken, dass sich bei 10% der Epilepsiepatienten keine epilepsi-

Abbildung 1



etypischen 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 12-24 Stunden am höchsten ist.

Bei negativem Wach-EEG sollten ein Schlaf-EEG (epilepsietypische Entladungen treten im Schlaf signifikant häufiger auf als im Wachzustand) und/oder ein Schlafentzugs-EEG (z.B. bei Verdacht auf juvenile myoklonische Epilepsie) durchgeführt werden. Das EEG besitzt eine hohe Spezifität - 90% der Patienten mit epilepsietypischen Entladungen im EEG leiden auch tatsächlich an einer Epilepsie.

Die Methode der Wahl zur strukturellen Abklärung ist die Magnetresonanztomografie (MRT) (Abb. 3). 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 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 kann.

Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsieklassifikation

Kürzlich wurde durch die Internationale Liga gegen Epilepsie eine neue Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien vorgestellt (Berg et al. *Epilepsia* 2010;51:676-685), die auch bereits in einer deutschen Übersetzung verfügbar ist (Berg et al. *Akt Neurol* 2010;37:120-130).

In der **Klassifikation der epileptischen Anfälle** werden weiterhin generalisierte und fokale Anfälle unterschieden: Während generalisierte Anfälle ihren Ausgang von bilateral verteilten Netzwerken nehmen, entstehen fokale Anfälle in Netzwerken, die auf eine Hemisphäre beschränkt sind (entweder umschrieben oder ausgedehnt). Die Klassifikation der generalisierten Anfälle wurde überarbeitet, bei den fokalen Anfällen wurde die Unterscheidung von fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik abhängig vom Auftreten einer Bewusstseinsstörung fallengelassen. Die Anfälle sollten vielmehr entsprechend ihrem klinischen Erscheinungsbild beschrieben werden.

Bei der **Ätiologie** wird nunmehr zwischen den folgenden Kategorien unterschieden: (1) Genetisch (Epilepsien mit bekanntem Gendefekt oder Evidenz für eine zentrale Bedeutung einer genetischen Komponente), (2) strukturell/metabolisch (z.B. Schlaganfall, Trauma, Infektion), (3) unbekannte Ursache (die Art der zugrunde liegenden Ursache konnte bislang nicht aufgeklärt werden).

In der **Klassifikation der Epilepsien** wurde die Unterscheidung von fokalen und generalisierten Epilepsien fallen gelassen. Die Klassifikation der

Epilepsien erfolgt in (1) Elektroklinische Syndrome (klinische Entitäten, die durch Cluster elektroklinischer Merkmale verlässlich identifiziert werden können), (2) unverwechselbare Konstellationen (Krankheitsentitäten, die auf der Basis spezifischer Läsionen oder anderer Ursachen klinisch unterscheidbare Konstellationen darstellen), (3) Strukturelle/metabolische Epilepsien (Epilepsien aufgrund spezifischer struktureller oder metabolischer Läsionen oder Zustände; bisher wurden viele dieser Epilepsien als symptomatische fokale Epilepsien zusammengefasst; es wird explizit empfohlen weniger Gewicht auf die Lokalisation als auf die zugrunde liegenden strukturellen und metabolischen Ursachen zu legen), (4) Epilepsien unbekannter Ursache (entsprechend den früher als kryptogen bezeichneten Epilepsien).

Festzuhalten bleibt, dass diese Klassifikation noch Gegenstand intensiver Diskussion ist und derzeit noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden hat.

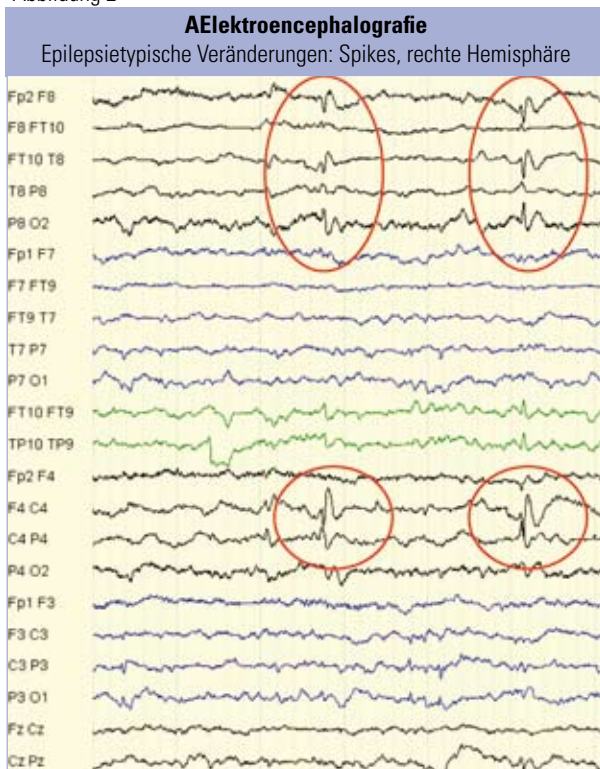
Behandlungsziele

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

Die **optimale Anfallskontrolle** ist sicherlich das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung. Optimale Anfallskontrolle bedeutet Anfallsfreiheit. So bestehen bei anfallsfreien Patienten keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität und eine der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Beschäftigungsrate. Anfallsfreiheit muss deshalb bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden, einer Bagatellisierung von sog. 'seltenen, lediglich leichten oder nächtlichen' Anfällen seitens des Patienten oder des Arztes ist deshalb entschieden entgegenzutreten. Kann innerhalb von 3 Monaten keine Anfallsfreiheit erreicht werden, ist der Patient an eine Spezialambulanz zu überweisen.

Die **gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie** ist von entscheiden

Abbildung 2



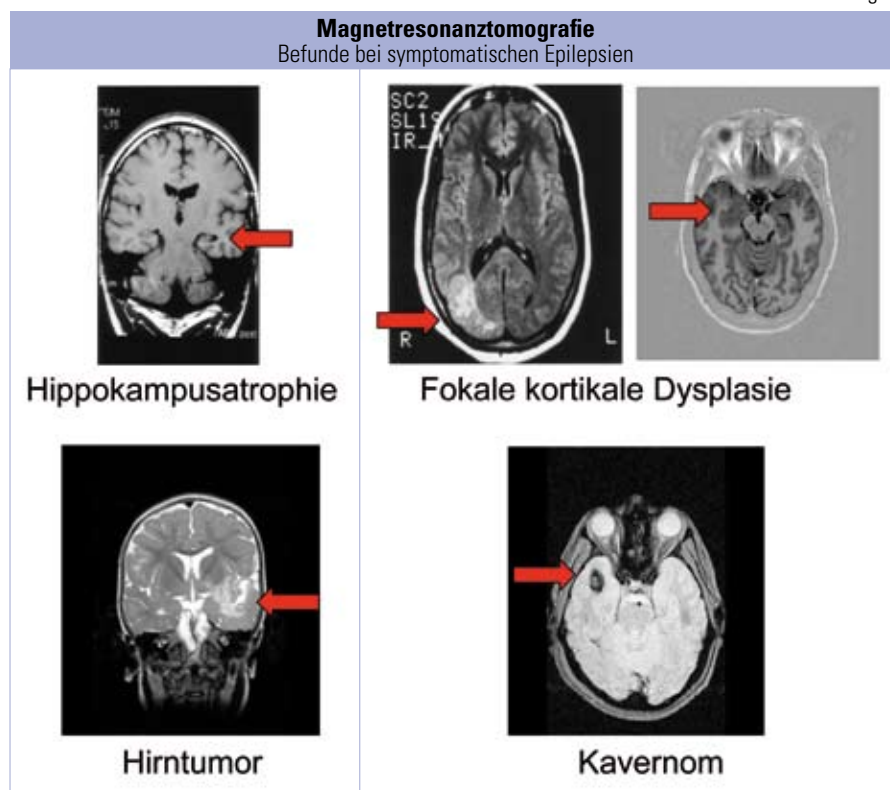
der Bedeutung für die Lebensqualität von Epilepsiepatienten. Insbesondere bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien wird die Lebensqualität nicht durch die Anfallsfrequenz, sondern durch das Ausmaß der Nebenwirkungen determiniert. Allfällige Nebenwirkungen sollten deshalb systematisch – am besten mit einem strukturierten Fragebogen - erfasst werden. Durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie (z.B. Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) gelingt oft eine Beseitigung oder Minimierung der Nebenwirkungen ohne wesentliche Verschlechterung der Anfallskontrolle – „Weniger ist manchmal mehr“.

Aus **pharmakokinetischen Überlegungen** sind Antiepileptika mit fehlendem oder geringem Interaktionspotenzial gegenüber enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon), die den Abbau von oralen Antikoagulantien, Kortikosteroiden, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und Lipidsenkern in der Leber signifikant beschleunigen können, zu bevorzugen. Bei Lebererkrankungen sollten generell Antiepileptika mit fehlender hepataler Metabolisierung verwendet werden. Bei Einschränkungen der Nierenfunktion muss bei vorwiegend renal eliminierten Antiepileptika (Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin) eine Dosisanpassung gemäß der Kreatinin-Clearance erfolgen.

Immer sind auch die **Bedürfnisse spezieller Patientengruppen** (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten und retardierte Patienten (z. B. paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Möglichkeit der Patienten allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren) zu berücksichtigen. Es sollte somit eine möglichst individualisierte Pharmakotherapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt wird – „Individuelle Medikamente für individuelle Patienten“.

Behandlungsstrategien (Abb. 4)

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 Com-



pliance, geringere Kosten) zunächst immer eine Monotherapie mit dem für die jeweilige Epilepsieform am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden – **initiale Monotherapie**. Vor Beginn einer Pharmakotherapie kommt der möglichst genauen Eingrenzung der Epilepsieform entscheidende Bedeutung zu. Bei den meisten Patienten kann bereits mit einer relativ niedrigen Dosis das Therapieziel – Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen – erreicht werden, weshalb die grundsätzliche Strategie als „**start low, go slow**“ zusammengefasst werden kann.

Ca. 40-50% der Patienten werden und bleiben unter einer initialen Monotherapie anfallsfrei. Deshalb kommt insbesondere 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, Topiramata und Valproinsäure zugelassen. In den Zulassungsstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der antikonvulsiven Wirksamkeit zwischen

den neuen Antiepileptika und der jeweiligen Referenzsubstanz (zumeist Carbamazepin) gefunden werden (mit Ausnahme von Gabapentin, das weniger wirksam war). Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate waren die neuen Antiepileptika in den meisten Fällen allerdings besser verträglich als die Referenzsubstanz.

Entsprechend den Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Neurologie sollten deshalb 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 für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien bevorzugt werden.

Bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien richtet sich die Therapie nach den vorliegenden Anfallsformen und dem zugrunde liegenden Epilepsiesyndrom. Für die 4 wichtigsten idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndrome (Absence-Epilepsie des Schulalters, juvenile Absence-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie) ist

Abbildung 4

Valproinsäure nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Die hohe Effektivität der Substanz wird allerdings durch die Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial, negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproinsäure exponiert wurden) relativiert, sodass Valproinsäure - insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter - zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

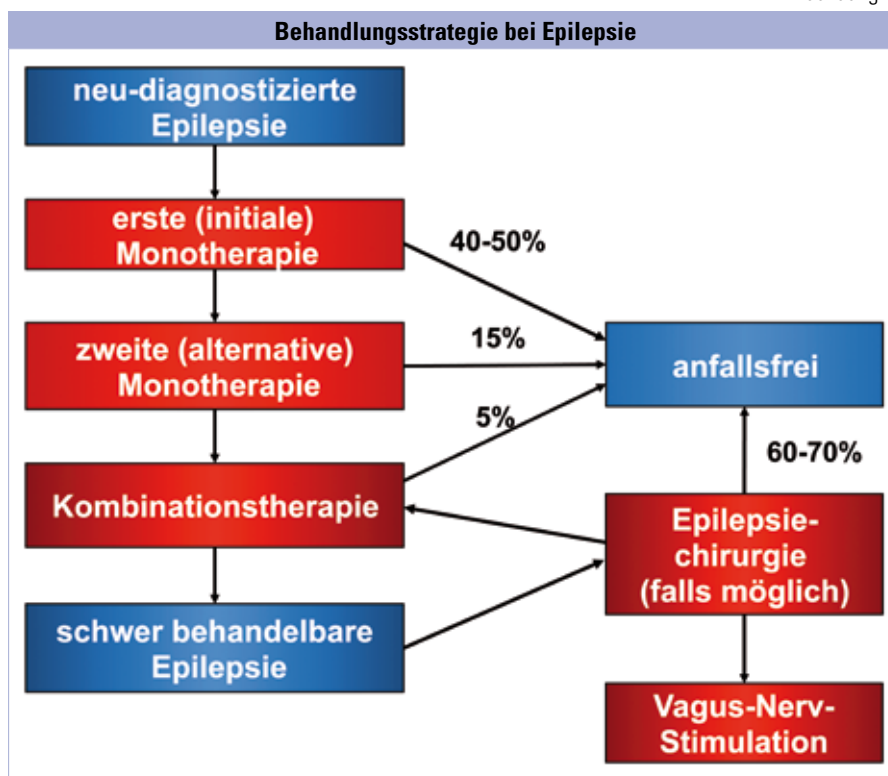
Lamotrigin ist eine Alternative bei der Absence-Epilepsie des Schulalters und bei der juvenilen Absence-Epilepsie. In einer rezenten doppelblinden Studie bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters mit isolierten Absencen waren Valproinsäure und Ethosuximid wirksamer als Lamotrigin, zudem waren unter Ethosuximid signifikant weniger Aufmerksamkeitsstörungen zu beobachten als unter Valproinsäure.

Bei der juvenilen myoklonische Epilepsie und der Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie sind Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam und Zonisamid mögliche Alternativen, wobei Lamotrigin allerdings myoklonische Anfälle verschlechtern kann.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom erweist sich in 80-95% der Fälle als therapieresistent. Therapeutische Optionen beinhalten Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Zonisamid, Felbammat und Rufinamid.

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

Mit einer alternativen Monotherapie kann bei 15% der Patienten eine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden. Bei ca. 40% der Patienten kann weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 6%) kann durch eine Kombinationstherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Dennoch kann bei ca. 20-50% der Patienten eine signifikante (mehr als 50%-ige Anfalls-



reduktion) erreicht werden (sog. ‚Responder‘), wobei die klinische Relevanz dieses Parameters fraglich ist. Bei ca. 35% der Patienten gelingt keine befriedigende medikamentöse Einstellung – es besteht eine therapieresistente bzw. schwer behandelbare Epilepsie.

Wenn mit der genannten Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann, sollte man sich zunächst die möglichen **Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle** vergegenwärtigen: schwer behandelbare Epilepsie; der Patient hat keine Epilepsie oder leidet neben epileptischen auch nicht-epileptischen, psychogenen Anfällen; falsche Klassifikation des Anfallsleidens; unzureichende Dosierung der Medikamente; Fehler bei der Kombination von mehreren Antiepileptika; mangelnde Compliance

Im Falle einer schwer behandelbaren Epilepsie bestehen für das weitere Vorgehen dann folgende Möglichkeiten:

- im Falle einer fokalen Epilepsie: Ist der Patient ein möglicher Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff? ==> Zuweisung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik
- Umstellung von der Kombinationstherapie auf eine Monotherapie:

Durch Umstellung einer erfolglosen Kombinationstherapie auf eine Monotherapie kann bei über 80% der Patienten bei gleicher Anfallskontrolle eine Verringerung der Nebenwirkungen erzielt werden

- Umstellung auf eine andere Kombinationstherapie.

Epilepsiechirurgie

Bei ca. 40-50% 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 („Fokuslokalisierung“), kann durch einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit erreicht werden. Die überwiegende Mehrzahl der chirurgischen Eingriffe erfolgt am Schläfenlappen, wobei hier Anfallsfreiheit bei über 60-70% der Patienten erzielt werden kann.

Die überlegene Wirksamkeit epilepsiechirurgischer Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung ist durch eine randomisierte Studie belegt. Die Erfolgsraten bei den extratempora-

len Epilepsien sind wesentlich ungünstiger, insbesondere wenn keine Läsion identifiziert werden kann. 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 5 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 bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte, eine mögliche therapeutische Option dar. Die VNS ist ein palliatives Verfahren und führt bei ca. 20-40% der Patienten (in offenen Studien bei bis zu 50% der Patienten) zu einer mehr als 50%-igen Anfallsreduktion. Anfallsfreiheit kann jedoch nur in

Ausnahmefällen erreicht werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation hat zusätzlich den potenziellen Vorteil eines antidepressiven Effekts.

Zusammenfassung

Eine Epilepsie liegt dann vor, wenn mindestens 2 unprovokierte Anfälle aufgetreten sind oder wenn nach einem Anfall durch einen entsprechenden EEG- oder MRT-Befund eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann. Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter.

Bei ca. 65% der Epilepsiepatienten kann durch eine antikonvulsive Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35% entwickelt sich eine therapieresistente bzw. schwer behandelbare Epilepsie. Die wichtigsten Behandlungsziele sind neben der optimalen Anfallskontrolle (im Idealfall Anfallsfreiheit) die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, eine günstige Pharmakokinetik

und Berücksichtigung der Bedürfnisse spezielle Patientengruppen.

Generell sollte eine möglichst individualisierte Therapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Die Epilepsiechirurgie stellt eine sichere und effektive Behandlungsmethode für selektierte

Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien dar. Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist ein palliatives Verfahren für Patienten, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte.

Univ.Prof. DI
Dr. Christoph Baumgartner
Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien
Riedelgasse 5, 1130 Wien
Tel: +43 1 88000 266
Fax: +43 1 88000 384
christoph.baumgartner@wienkav.at

Fachkurzinformationen und Referenzen siehe Seite 27