

Epilepsitherapie bei geistiger Behinderung

Eine besondere Herausforderung für Diagnostik und Therapie

Die Behandlung von Epilepsien bei Menschen mit einer geistigen Behinderung erfolgt nach denselben Grundprinzipien wie bei nicht behinderten. Diagnostik und Therapie bieten jedoch einige Besonderheiten.

THOMAS DORN

Bei Menschen mit Minderintelligenz treten häufiger als bei nicht behinderten Menschen Epilepsien auf. Die epileptischen Anfälle sind dabei in der Regel als eines unter mehreren Symptomen der Hirnaffektion aufzufassen, die auch zur Minderintelligenz und allenfalls anderen neuropsychiatrischen Symptomen führt. Nicht selten handelt es sich bei Patienten mit Minderintelligenz und Epilepsie um Menschen, die an genetisch bedingten, syndromatischen Erkrankungen leiden, zu denen neben neuropsychiatrischen auch von anderen Organ-systemen herrührende Symptome gehören können.

Wie bei nicht behinderten Patienten ist das Therapieziel Anfallsfreiheit mit keinen beziehungsweise tolerablen Nebenwirkungen. Bei der Therapie der Epilepsie kommt der Pharmakotherapie genau wie bei nicht behinderten Patienten eine herausragende Bedeutung zu, epilepsiechirurgische Verfahren inklusive Vagusnervstimulation sind aber bei pharmakotherapieresistenten Patienten nicht a priori ausgeschlossen.

Unterschiede zum Management von Epilepsien bei nicht behinderten Patienten ergeben sich vor allem durch die schwierigere Differenzialdiagnose paroxysmaler epileptischer und nicht-epileptischer Phänomene, die aufgrund der eingeschränkten bis nicht vorhandenen Rapportfähigkeit des Betroffenen schwerere Erkennung erwünschter und unerwünschter Effekte der Pharmakotherapie sowie die Polymorbidität oder psychiatrische Komorbidität. Hier sind bisweilen zum einen mehr apparative Untersuchungen (Video-EEG-Monitoring, Labor-diagnostik), zum anderen und vor allem aber auch die Beobachtungen Dritter und die intensive Kommunikation und Zusammenarbeit mit Angehörigen, Betreuern, dem Heimarzt, anderen Fachärzten und allenfalls auch weiteren Personen (z.B. Vormund) gefragt oder (heraus-)gefordert.

Im Folgenden werden diese Aspekte genauer dargestellt, wobei auf die Grenzen der bis anhin nur in geringem Masse vorhandenen klinisch-wissenschaftlichen Evidenz der Therapieverfahren bei dieser Patientengruppe hinzuweisen ist. Die Grundzüge der epileptologischen Behandlung von Menschen mit einer Intelligenzminderung wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Kerr publiziert (1). Eine ausführlichere deutschsprachige Publikation zu diesem Thema existiert ebenfalls (2).

Identifikation der Ursache(n) von Epilepsie und geistiger Behinderung

Bei der grossen Mehrzahl von Patienten mit Epilepsie und Intelligenzminderung ist davon auszugehen, dass die epileptischen Anfälle und die geistige Behinderung sowie allfällige

Merksätze

- Die Therapie einer Epilepsie erfordert zu Beginn die klare Diagnose und Klassifikation epileptischer Anfälle und deren Abgrenzung von anderen paroxysmalen, nicht epileptischen Ereignissen.
- Aufgrund der eingeschränkten Kommunikations- und Kooperationsfähigkeit von Epileptikern mit geistiger Behinderung kommt vor allem bei der Abklärung der Art der Anfälle den Beobachtungen von Drittpersonen eine besondere Bedeutung zu.
- Die Identifikation der epileptogenen Hirnpathologie beziehungsweise des der Epilepsie und der geistigen Behinderung zugrunde liegenden (genetischen) Syndroms sind anzustreben.
- Das Therapieziel lautet zunächst Anfallsfreiheit ohne beziehungsweise allenfalls mit tolerablen Nebenwirkungen.
- Die Pharmakotherapie stellt die wichtigste Säule der Therapie dar, epilepsiechirurgische Verfahren können bei Pharmakotherapieresistenz signifikante Verbesserungen erzielen.
- Medikamentöse Umstellungen bei fortgeschrittenem Behandlungsstand können unter Anleitung und Koordination eines erfahrenen Epileptologen zu deutlichen Verbesserungen der Anfallsituation und auch zu Anfallsfreiheit führen.

weitere neuropsychiatrische und von anderen Organsystemen herrührende Symptome Folge ein und derselben, sehr oft genetisch bedingten Grunderkrankung sind. Selbstverständlich gibt es auch Patienten, bei denen die Epilepsie Folge einer anderen, zusätzlichen Hirnaffektion (z.B. eines Schädel-Hirn-Traumas oder eines Hirntumors) ist, die nicht für die Minderintelligenz verantwortlich ist. In jedem Fall ist die Identifikation der Ursache der Minderintelligenz und der Epilepsie anzustreben (3).

Hierbei sind das MRI – gegebenenfalls in Narkose – sowie andere bildgebende Verfahren nicht nur für die Erfassung der zerebralen Situation, sondern auch bei der Diagnose und Erfassung von Begleiterkrankungen besonders wichtig. Oft sind auch andere Fachärzte (z.B. Dermatologen) erforderlich, um ein Syndrom (z.B. eine Phakomatose) zu erkennen. Daneben können Stoffwechseluntersuchungen sowie natürlich (molekular-)genetische Untersuchungstechniken zur Anwendung kommen.

Auch wenn für die überwiegende Zahl der hier relevanten Krankheitsbilder keine kausale Therapie existiert, ermöglicht die genaue Kenntnis der Ätiologie eine sicherere Epilepsitherapie, da bei bestimmten Stoffwechselerkrankungen und Epilepsiesyndromen einzelne Antiepileptika kontraindiziert sein können (4). Aus der Erfahrung des Verfassers führt eine unklare Diagnose der Grunderkrankung nicht selten zu ungerechtfertigten Schuldzuweisungen gegenüber Ärzten, Geburtshelfern, Familienangehörigen et cetera, die den Aufbau einer vertrauensvollen Zusammenarbeit mit den an der Patientenbetreuung beteiligten Personen erheblich erschweren oder gar verhindern können.

Besonderheiten der Diagnostik von epileptischen Anfällen und Epilepsien – Bedeutung und Möglichkeiten einer technisch assistierten Anfallsbeobachtung

Bei behinderten Patienten mit Epilepsien begegnen uns häufiger schwerer verlaufende Formen als bei nicht behinderten Patienten. Oft treten bei einem Patienten mehrere verschiedene Anfallsformen auf. Nicht selten haben wir es mit Anfällen zu tun, die zu Stürzen führen. Neben epileptischen Anfällen treten oft auch andere paroxysmale motorische Phänomene (Stereotypien, Vokalisationen etc.) auf, die nicht einfach von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind. So ergibt sich also die Notwendigkeit für eine Video-EEG-Langzeit-Diagnostik, wobei sich die bei uns im Hause seit mehreren Jahrzehnten etablierte Radiotelemetrie, die dem Patienten sehr viel Freiräume bietet und eine Beobachtung in einer Art Alltagsumfeld mit vertrauten Bezugspersonen zulässt, bewährt hat (5). Sollte eine derartige Untersuchung aufgrund einer mangelnden Kooperationsfähigkeit des Patienten nicht möglich sein, kann auch eine Videoüberwachung sinnvoll sein. Schliesslich erlaubt die heute fast überall verfügbare digitale Videotechnik – zum Beispiel in Mobiltelefonen – das rasche Erfassen von paroxysmalen Symptomen durch Betreuungspersonal und Angehörige, was präzisere Erkenntnisse liefert

als die Erhebung einer Anamnese. Die technisch assistierte Beobachtung liefert neben Hinweisen zur Differenzialdiagnose paroxysmaler Symptome auch eine bessere Einschätzung der Bedeutung der Anfälle für die Lebensqualität des Betroffenen, welche etwa bei der Planung und Indikation von schwierigen Umstellungen der Pharmakotherapie bei fortgeschrittenem Behandlungsstand von grosser Bedeutung ist und bei nicht kommunikationsfähigen Patienten nicht einfach den Angehörigen oder Betreuungspersonen alleine überlassen werden sollte.

Prinzipien der Epilepsitherapie – Pharmakotherapie und chirurgische Behandlungsverfahren

Wie bei nicht behinderten Patienten lautet das Therapieziel Anfallsfreiheit bei fehlenden beziehungsweise tolerablen Nebenwirkungen. Die wichtigste Säule ist die Pharmakotherapie. Wie eine grosse Studie für eine hinsichtlich der Ätiologie nicht näher definierte Gruppe von Epilepsiepatienten zeigte, können mit einer systematisch durchgeführten Pharmakotherapie – Monotherapie, alternative Monotherapie, Zweierkombination oder weitere alternative Monotherapie – zwei Drittel aller Patienten anfallsfrei werden (6). Auch wenn aufgrund der bei einer geistigen Behinderung anzunehmenden ausgeprägteren und ausgedehnteren Hirnpathologie ein schwererer Verlauf und eine geringere therapeutische Zugänglichkeit einer Epilepsie erwartet werden kann (7), ist dies bis anhin nicht durch eine ähnliche Studie wie die oben erwähnte für diese Patientengruppe bewiesen.

So ist das Prinzip der antiepileptischen Pharmakotherapie eine systematische Erprobung einer initialen Monotherapie, alternativer Monotherapien und schliesslich von Kombinationstherapien, welche bis zur individuellen Nebenwirkungsgrenze ausdosiert werden sollten (8). Hierbei kann – wie bei nicht

Tabelle: Prinzipien der antiepileptischen Pharmakotherapie bei geistig behinderten Patienten

- Therapieziel zunächst: **Anfallsfreiheit** ohne beziehungsweise mit tolerablen Nebenwirkungen
- **Initiale Monotherapie**, bei deren Scheitern **alternative Monotherapie**, bei deren Scheitern weitere alternative Monotherapie oder **Kombinationstherapie**
- **Ausdosieren** jedes Therapieregimes bis zur individuellen Toxizitätsgrenze
- **Serumkonzentrationsbestimmungen** an jedem Wendepunkt der Therapie, vor allem zur Beurteilung der Adhärenz und Erfassung pharmakokinetischer Interaktionen
- (Psychiatrische) **Komorbidität** im Auge behalten
- Beurteilung erwünschter wie unerwünschter Effekte erfordert **Zusammenarbeit** des Neurologen mit Heimarzt, Betreuern, Angehörigen, gesetzlichen Vertretern und allenfalls weiteren Fachärzten und -personen

behinderten Patienten auch – nach dem Scheitern des dritten Therapieregimes eine Pharmakotherapie-resistenz angenommen werden, und das ursprüngliche Therapieziel Anfallsfreiheit sollte nicht mehr als sehr realistisch angesehen werden. Trotzdem ist es im Einzelfall oft schwer zu entscheiden, wann von dem Ziel Anfallsfreiheit endgültig abgerückt werden sollte. Während bei Pharmakotherapie-resistenz bei nicht behinderten Patienten und insbesondere bei jenen, die eine epileptogene Läsion in nicht eloquentem Kortex haben, ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff mit dem Ziel Anfallsfreiheit erwogen werden muss (8), ist die chirurgische Therapieoption bei erwachsenen Menschen mit Intelligenzminderung ein oft nicht ohne Weiteres gangbarer Weg. Da es sich bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff ja um eine eingreifende medizinische Massnahme handelt, die nicht der Abwendung einer unmittelbaren vitalen Gefährdung dient, bedarf es einer rechtsgültigen Einwilligung in den Eingriff beziehungsweise in eine dafür notwendige invasive Diagnostik, die bei einem nicht einwilligungsfähigen Patienten von einem gesetzlichen Vertreter gegeben werden muss, wobei versucht werden sollte, den Patienten so gut wie möglich einzubinden. Zudem könnte ein epilepsiechirurgischer Eingriff auch durch eine mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten bei der dafür notwendigen Video-EEG-Langzeit-Diagnostik verunmöglicht werden. Auch wird bei diffuseren Hirnpathologien, zum Beispiel einer ausgedehnten Polymikrokyrie im Rahmen eines genetischen Syndroms, a priori kein epilepsiechirurgischer Eingriff erwogen werden. Dabei ist aber das Ergebnis der Epilepsiechirurgie bei sorgfältig selektierten behinderten Patienten nicht notwendig schlechter als bei nicht behinderten Patienten (9).

Es sollte im Zusammenhang chirurgischer Therapieverfahren bei Menschen mit Intelligenzminderung noch auf die «palliative», nicht resektive, sondern diskonnektive anteriore Kallosotomie hingewiesen werden, mit der es gelingt, Sturzanfälle mit hohem (Hirn-)Verletzungspotenzial zu verhindern oder ihre Häufigkeit zu vermindern, ohne dass relevante zusätzliche kognitive Störungen induziert werden. Laut einer jüngsten indischen Studie mit 17 behinderten Kindern konnte bei zwei Dritteln mit diesem Eingriff die Häufigkeit der Sturzanfälle um mindestens 90 Prozent vermindert werden, während sich das Verhalten besserte (10).

Schliesslich liegen auch Erfahrungen mit der Vagusnervstimulation (VNS) vor. Eine retrospektive Studie mit 21 Patienten im Alter von 3 bis 56 Jahren, wovon nur 16 auswertbar waren, zeigte bei 11 eine mehr als 50-prozentige Reduktion der Anfallshäufigkeit nach 6 Monaten, wobei bei den auswertbaren Patienten keine nennenswerten Nebenwirkungen berichtet wurden (11).

**Medikamentenauswahl
bei der antiepileptischen Pharmakotherapie**

Für die antiepileptische Pharmakotherapie stehen bei behinderten Patienten dieselben Substanzen zur Verfügung wie bei nicht behinderten Patienten. Für behinderte Patienten liegen aber keine randomisierten, plazebokontrollierten und verblindeten Studien vor.

So bleibt man bei der Medikamentenauswahl auf die in der Epilepsitherapie bei nicht behinderten Patienten gültigen Kriterien angewiesen, das heisst, die Medikamentenauswahl richtet sich nach dem Epilepsiesyndrom und nach dem – überwiegend für nicht behinderte Patienten – bekannten Nebenwirkungsprofil, Lebensalter und Begleiterkrankungen beziehungsweise Begleitmedikationen, da ja hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Antiepileptika vor allem bei fokalen Epilepsien nur marginale Unterschiede bestehen dürften (12). Nach unseren eigenen Erfahrungen erweist sich die Kombination aus Valproat (Depakine® oder Generika) und Lamotrigin (Lamictal® oder Generika) bei behinderten Patienten mit schweren fokalen oder generalisierten Epilepsien oft als sehr wirksam, auch wenn schon viele andere Antiepileptika vorher zum Einsatz gelangt sind. Dies legen auch offene, nicht-kontrollierte Studien nahe (13, 14).

**Praktische Aspekte
einer antiepileptischen Pharmakotherapie**

Eine der Besonderheiten und Herausforderungen der Therapie mit Antiepileptika ist die schwierige Beurteilbarkeit des erwünschten Effektes auf die Anfallsituation bei den oft nicht selbst ausreichend rapportfähigen Patienten, bei denen ja neben epileptischen Anfällen auch nicht epileptische Paroxysmen auftreten können. Auch die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist erschwert. Ferner sind Überdosierungserscheinungen im Sinne einer Ataxie bei rollstuhlpflichtigen Betroffenen nicht ohne Weiteres erkennbar. Ferner können bei behinderten Patienten auch Nebenwirkungen auftreten, die bei nicht behinderten Patienten unbekannt sind. Begleiterkrankungen, besonders psychiatrische, können das Spektrum von Nebenwirkungen eines Medikaments beeinflussen. Leber- und Nierenerkrankungen können die Indikation eines Antiepileptikums einschränken oder Dosisanpassungen erfordern. Die Verabreichung eines Medikaments kann beispielsweise aufgrund einer Schluckstörung oder einer eingeschränkten Kooperationsfähigkeit erheblich erschwert sein. Schliesslich findet die antiepileptische Therapie nicht selten in einem schwierigen psychosozialen Umfeld statt. Da sind ängstliche und verunsicherte Angehörige und verschiedene Betreuungspersonen mit sehr unterschiedlichem Ausbildungshintergrund und Blickwinkel, die in die Therapie und die damit assoziierten Entscheidungen mit einbezogen werden müssen.

Es gilt also, die von Fall zu Fall sehr unterschiedliche komplexe Beziehung zwischen Grundkrankheit, Epilepsie, Verhaltensstörungen und Therapie zu analysieren und die Therapie entsprechend den Ergebnissen dieser Analyse zu beginnen beziehungsweise weiterzugestalten. Dies setzt in erster Linie eine intensive Kommunikation zwischen allen Beteiligten voraus, wobei versucht werden sollte, den Patienten selbst so gut wie möglich einzubeziehen. Bei mehreren unterschiedlichen epileptischen und nicht epileptischen paroxysmalen Symptomen muss den Betreuenden am besten anhand entsprechender Videodokumente verdeutlicht werden, welche anfallsartigen Phänomene durch die Therapie beeinflusst werden sollen.

Ferner muss kommuniziert werden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Eine sorgfältige Dokumentation von Anfallsituation, Allgemeinbefinden und Verhalten ist eine unabdingbare Voraussetzung. Laboruntersuchungen, insbesondere Medikamentenspiegelbestimmungen, spielen bei behinderten Patienten eine grössere Rolle als bei nicht behinderten Patienten.

Zum oft diskutierten und hinterfragten Sinn von Medikamentenspiegelbestimmungen (15) sei hier angemerkt: Auch wenn bezogen auf eine Population von Epilepsiepatienten, die mit einem bestimmten Medikament behandelt werden, keine Grenzwerte für Serumkonzentrationen genannt werden können, ab denen mit einem Effekt auf die Anfallsituation respektive mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden muss, können solche Bereiche für jeden einzelnen Patienten im Verlauf einer Behandlung ermittelt werden (16). Bei Umstellungen von Begleitmedikamenten – seien es andere Antiepileptika, Psychopharmaka oder andere Medikamente – kann es aufgrund veränderter pharmakokinetischer Bedingungen zu Veränderungen der Serumkonzentration eines Antiepileptikums mit klinischen Auswirkungen, das heisst dem Wieder- oder vermehrten Auftreten von Anfällen oder auch zu Nebenwirkungen kommen, denen mit entsprechenden Dosisanpassungen zu begegnen ist. Noch längst sind nicht alle diese Interaktionen bekannt und die bekannten in ihrem Ausmass im einzelnen Patienten nicht vorhersehbar. Auch bei behinderten Patienten kann die Compliance des Betroffenen selbst oder aber auch seiner Angehörigen und Betreuer eingeschränkt sein, was oft nur durch den Vergleich postiktaler Serumkonzentrationen mit den in anfallsfreien Phasen gewonnenen Werten erkennbar wird. Somit sollten Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Antiepileptika – und auch der Psychopharmaka – an jedem «Wendepunkt» erfolgen, also immer dann, wenn die (Begleit-)Medikation verändert wird oder klinisch neue Gesichtspunkte (mehr oder weniger Anfälle, Nebenwirkungen, Verhaltensänderung, Änderung des Allgemeinbefindens) auftreten. Die Ergebnisse dieser Bestimmungen sind dann nicht isoliert zu betrachten, sondern ergeben erst durch den Vergleich mit früher oder manchmal auch erst später bestimmten Werten einen Sinn, indem sie dann eine solide Grundlage für eine Dosisanpassung eines Antiepileptikums liefern.

Umstellungen der Pharmakotherapie bei fortgeschrittenem Behandlungsstand

Immer wieder begegnen dem Epileptologen behinderte (und nicht behinderte) Patienten mit fortgeschrittenem Behandlungsstand und der Frage nach weiteren Therapiemöglichkeiten. In Ermangelung von Studiendaten seien hierzu im Folgenden die von den persönlichen Erfahrungen des Autors geprägten Empfehlungen gegeben.

Nicht selten heisst es in solchen Situationen ja, ein Patient habe schon viele Antiepileptika gehabt, diese hätten sämtlich nichts genutzt und manche sogar nur Nebenwirkungen verursacht. Die Erfassung der Therapieanamnese darf sich hier nicht auf die Auflistung der Namen der Antiepileptika und der

jeweiligen Maximaldosierungen beschränken, vielmehr ist eine genaue Rekonstruktion der Behandlungsvorgeschichte mit Berücksichtigung der Begleitmedikationen erforderlich, für die das Gespräch mit dem Betroffenen – wenn möglich –, den Angehörigen und Betreuern nur den Einstieg darstellt. Diese erinnern die oft komplexen Therapievorgeschichten nur sehr unvollständig. Man ist also auf entsprechende ärztliche Unterlagen angewiesen, deren Beschaffung aufwendig und bisweilen leider gar nicht möglich ist, insbesondere wenn sie mehr als 10 Jahre zurückdatieren. Bei genauer Durchsicht solcher Unterlagen in chronologischer Reihenfolge zeigt sich zum Beispiel, dass eine in der Anamnese geschilderte «Allergie» auf ein bestimmtes Medikament gar keine war, sondern ein viraler Infekt mit kutaner Beteiligung vorlag. Oft scheiterte auch eine Behandlung mit einem bestimmten Medikament, weil es retrospektiv nicht richtig angewendet wurde.

Ein weiteres Ziel bei der Rekonstruktion der Vorgeschichte ist, herauszufinden, ob der Patient und sein Umfeld adhärent sind. Hierbei ist eine Aufstellung von unter den verschiedenen Medikationen bestimmten Serumkonzentrationen unter Berücksichtigung von Dosis und Interaktionspotenzial hilfreich. Wenn nun nach sorgfältiger Analyse der gegenwärtigen Situation im Hinblick auf die rekonstruierte Vorgeschichte ein Konzept für eine medikamentöse Umstellung erstellt wird, gilt es, in einem ausführlichen Gespräch mit den Verantwortlichen, Angehörigen und Betreuern darzulegen, was das Ziel der Therapieumstellung ist – Anfallsfreiheit, Verbesserung der Anfallsituation und/oder Verminderung von Nebenwirkungen –, welche Outcome-Szenarien prinzipiell möglich sind und welche Komplikationen auftreten können und wie dann allenfalls vorzugehen ist. Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass es bei Therapieumstellungen oft so ist, dass das Ziel nicht sofort, sondern erst nach mehreren Wochen oder gar Monaten erreicht wird und dass es in der Zeit bis zum Erreichen des Ziels zu einer Verschlechterung der Anfallsituation und/oder des Allgemeinbefindens kommen kann und sogar eine Hospitalisation in einem spezialisierten Spital von vornherein in einer bestimmten Phase der Umstellung vorzusehen ist, insbesondere dann, wenn das Betreuungspersonal keine grosse epileptologische Erfahrung besitzt.

Eine Untersuchung an 155 erwachsenen, über mindestens 5 Jahre erfolglos behandelten Patienten, bei denen insgesamt 265 neue Therapieversuche unternommen wurden, worunter 16 Prozent der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei wurden, sollte Mut zu Therapieumstellungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Behandlungsstand machen (17). ■

Dr. med. Thomas Dorn
Leitender Arzt, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich
E-Mail: Thomas.Dorn@swissepi.ch

Interessenlage: Der Verfasser erhielt Vortragshonorare der Firmen GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, UCB, Desitin und Eisai und war an einer von der Fa. GlaxoSmithKline finanzierten Studie im Bereich der epileptologischen Grundlagenforschung beteiligt.

Das Literaturverzeichnis ist im Internet einsehbar unter www.arsmedici.ch

Literatur:

1. Working group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability. Clinical Guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure* 2001; 10: 401-409.
2. Dorn T. Epileptologische Betreuung von Menschen mit einer Intelligenzminderung. *Medizin für Menschen mit geistiger oder Mehrfachbehinderung* 2008; 1: 13-21.
3. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Medizinische Behandlung und Betreuung von Menschen mit Behinderung – Medizinisch-ethische Richtlinien und Empfehlungen. 2007 www.samw.ch/docs/Richtlinien/RLBeh_29_9_07_Senat.pdf
4. Krähenbühl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000; 20: 346-348.
5. Egli M, O’Kane M, Mothersill I, O’Kane F, Rai VP. Monitoring at the Swiss Epilepsy Center. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; Suppl. 37: 371-384.
6. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 314-319.
7. Altunbasak S, Herguner O, Burgut HR (2007) Risk factors predicting refractoriness in epileptic children with partial seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 195-199.
8. Dorn T, Huppertz HJ, Vogt H, Ganz R, Sälke-Kellermann RA, Krämer G. Diagnostik und Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 278-283.
9. Levison PM. Epilepsy surgery in children with developmental disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 194-203.
10. Rathore C, Abraham M, Rao RM, George A, Sankara Sarma P, Radhakrishnan K. Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation. *Brain Dev* 2007; 29: 577-585.
11. Andriola MR, Vitale SA. Vagus Nerve Stimulation in the Developmentally Disabled. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 129-134.
12. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-1015.
13. McKee JR, Sunder TR, FineSmith R, Vuong A, Varner JA, Hammer AE, Barrett PS. Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 386-394.
14. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141-1146.
15. Fröscher W, Krämer G, Schmidt D, Stefan H. Serum concentration of anticonvulsants. Practical guidelines for measuring and useful interpretation. Therapy Committee of the German Section of the International Epilepsy League. *Nervenarzt* 1999; 70: 172-177.
16. Wolf P. Antiepileptics have no therapeutic range. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991; 116: 631-633.
17. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-381.