

Der unerwartete Tod bei Epilepsiepatienten

Eine vollständige Anfallskontrolle bedeutet den besten Schutz

Andreas Schulze-Bonhage

Im folgenden Beitrag werden Definition des SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), Häufigkeit und Relevanz für die Lebenserwartung, das derzeitige pathophysiologische Verständnis, Risikofaktoren und Behandlungseffekte dargestellt und Konsequenzen für die Beratung der Patienten vorgeschlagen.

Einführung

Denkt man an Todesfälle bei Patienten, die unter einer Epilepsie leiden, so sind erste Assoziationen oft das Vorliegen prognostisch ungünstiger Grunderkrankungen, als deren Symptom epileptische Anfälle erscheinen, Unfälle im Rahmen epileptischer Anfälle oder auch Status epilepticus, die sich nicht erfolgreich durchbrechen lassen. Für die Gruppe Adoleszenter und jüngerer Erwachsener stellt jedoch der plötzliche, unerwartete Tod ohne aus den Umständen erkennbare Ursachen (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) nach aktuellen Statistiken die häufigste Todesursache dar (1). Er trägt zu einer auch in der Gesamtgruppe aller Epilepsiepatienten nennenswerten Minderung der mittleren Lebenserwartung bei, die bei fokalen Epilepsien im Bereich von zwei bis zehn Jahren liegt (2).

Definition des SUDEP

Verschiedene Definitionen des SUDEP stehen in der Literatur nebeneinander. In Anlehnung an Nashef (3) gelten als anerkannte Kriterien:

- Epilepsie als Grunderkrankung
- unerwartetes Auftreten aus inter-

iktal weitgehend unauffälligem Gesundheitszustand

- plötzlicher Tod (innerhalb von Minuten)
- Eintreten unter normalen Alltagsumständen
- keine anderweitige medizinisch ersichtliche Todesursache
- kein Status epilepticus.

Hierdurch werden zum Beispiel anfallsassoziierte oder hiervon unabhängige Unfälle, Todesfälle aufgrund unabhängiger Begleiterkrankungen (z.B. kardialer Erkrankungen), Suizide und Status epilepticus ausgeschlossen, nicht jedoch das Auftreten im Rahmen eines epileptischen Anfalls (s.u., Pathophysiologie).

In Abhängigkeit vom Umfang der verfügbaren Informationen wird ferner

- von einem «definitiven» SUDEP dann gesprochen, wenn neben der Erfüllung der Kriterienliste auch im Rahmen einer Autopsie keine andere Todesursache gefunden wurde,
- von einem «wahrscheinlichen» SUDEP bei Fehlen einer Autopsie und
- von einem «möglichen» SUDEP, wenn zusätzlich auch die Todes-

umstände nicht exakt dokumentiert sind.

Da Fremdbeobachtungen und Autopsien nur selten vorliegen, beziehen die meisten Statistiken wahrscheinliche, oft auch mögliche SUDEP-Fälle mit ein.

Wie häufig kommen SUDEP-Fälle vor?

SUDEP-Inzidenzraten liegen in Industrienationen bei etwa 0,35–2,7 pro 1000 Patientenjahren (4). Zur Abschätzung der relativen Bedeutung dieser Zahlen werden oft standardisierte Mortalitätsraten und das relative Risiko bezogen auf altersgematchte Kontrollgruppen angegeben. Der relative Anteil von SUDEP-Todesfällen schwankt erheblich in Abhängigkeit vom Alter – während er bei Kindern sehr gering ist (< 0,2/1000 Patientenjahre [5, 6]), stellen sie im Erwachsenenalter die häufigste Todesursache dar. Statistiken aus Medikamentenstudien und von epilepsiechirurgischen Zentren zeigen, dass insbesondere Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien ein hohes SUDEP-Risiko haben; standardisierte Mortalitätsraten zeigen in diesen Gruppen ein gegenüber der Normalbevölkerung um einen Faktor 4 bis 10 erhöhtes Risiko eines unerwarteten Todes.

Risikofaktoren

In einer Vielzahl von Studien wurde nach Faktoren gesucht, die das Risiko für das Auftreten eines SUDEP erhöhen. Überwiegend wurden hierbei folgende Einflussfaktoren gefunden (4, 7, 8):

- Alter (relativ hohe Bedeutung im jungen Erwachsenenalter)

- männliches Geschlecht
- mentale Retardierung
- fokale Epilepsien
- lange Epilepsiedauer
- hohe Anfallsfrequenz
- sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle
- Kombinationsbehandlungen
- häufige Medikamentenumstellungen
- schwankende Antiepileptikakonzentrationen.

Einige dieser Faktoren sind nicht unabhängig voneinander: So können langer Verlauf der Epilepsie, hohe Anfallsfrequenz, die fehlende Kontrolle generalisiert tonisch-klonischer Anfälle, Medikamentenwechsel und die Verwendung von Kombinationstherapien insgesamt auf das Vorliegen schwerer, pharmakoresistenter Epilepsien hinweisen. Eine mögliche Rolle der gewählten Therapie wurde nicht nur aufgrund der Assoziation von Polytherapien und häufigen Medikamentenwechseln mit SUDEP-Fällen, sondern auch für einzelne Therapieformen diskutiert. So wurde das Carbamazepin in einer Case-control-Studie (9) mit einem höheren SUDEP-Risiko assoziiert, die weiterer Bestätigung bedarf. Unter Vagusnervstimulation wurde kürzlich ein Fall potenziell gefährlicher AV-Blockierungen berichtet (10), Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven konnten jedoch auch hier keine signifikanten Effekte nachweisen (11).

Ein wichtiger Beleg für die wiederholt thematisierte Rolle einer unzureichenden Compliance bei der Medikamenteneinnahme wurde in einer kürzlich publizierten Haaranalyse bei SUDEP-Patienten und in einer Kontrollgruppe gefunden. Schwankungen der mit den Serumspiegeln korrelierenden Antiepileptika-Einlagerungen in Haaren korrelierten mit einem höheren SUDEP-Risiko (12).

Pathomechanismen

SUDEP-Fälle gelten definitionsgemäss als ohne offenkundige medizinische

Erklärung. So wurde früher auch von plötzlichen unerklärten Todesfällen gesprochen. In den letzten Jahren hat sich jedoch, basierend auf der Analyse von Risikofaktoren (15), aufgrund von fremdbeobachteten Assoziationen von Anfällen und SUDEP-Fällen (14) und Video-EEG-Registrierungen anfallsassoziierter kardialer Arrhythmien und Apnoen (15–19) die Auffassung verfestigt, dass es sich bei SUDEP um ein anfallsassoziertes Ereignis mit vegetativen Begleiterscheinungen handelt (20). Dies entspricht auch autoptischen Befunden mit Nachweis pulmonaler Ödeme und dilatierter Herzen (21). Pathologische Effekte iktaler epileptischer Aktivität können über eine Störung respiratorischer Funktionen oder über kardiale Effekte zu einem SUDEP führen. Respiratorisch werden zentrale oder obstruktive Apnoen, eine gesteigerte bronchiale Sekretion und ein neurogenes pulmonales Ödem diskutiert; kardial können anfallsassozierte myokardiale Schädigungen, Elektrolytstörungen, eine Imbalance zwischen Sympathiko- und Parasympathikotonus, hypoxische Myokardschädigungen und proarrhythmogene Medikamente eine Rolle spielen. Es wird weiterer Studien unter Einschluss von Analysen im Rahmen von Langzeit-Monitoring-Untersuchungen bedürfen, um die Rolle dieser Faktoren zu klären.

Lässt sich das SUDEP-Risiko beeinflussen?

Wie oben erwähnt, sind Polytherapie und häufige Wechsel der Medikation Risikofaktoren für das Auftreten von Epilepsien. Die Hinweise auf die Involvierung kardialer Mechanismen sollte Anlass sein, potenziell proarrhythmogene Antiepileptika genauer zu untersuchen; bis heute wird ihre Bedeutung für die SUDEP-Entstehung jedoch mangels ausreichender Daten kontrovers diskutiert (vgl. zur Debatte um Carbamazepin Schmidt und Krämer [22]).

Aus übereinstimmenden Studienergebnissen lässt sich jedoch die

Schlussfolgerung ziehen, dass eine gute Compliance bei der Medikamenteneinnahme und das Erzielen einer vollständigen Anfallskontrolle das SUDEP-Risiko mindern. Wenn sich eine Pharmakoresistenz abzeichnet, kann die Wahl eines epilepsiechirurgischen Eingriffes bei geeigneten Kandidaten das SUDEP-Risiko erheblich senken (25). So sinkt die Gesamt mortalität gegenüber medikamentös behandelten Patienten (z.B. [24]), und postoperativ anfallsfreie Patienten haben ein geringeres SUDEP-Risiko als solche, die nicht anfallsfrei werden (25, 26). Auch wenn noch Fragen hinsichtlich der genauen Patientensubgruppen offenstehen, die von der Epilepsiechirurgie hinsichtlich des SUDEP-Risikos am meisten profitieren, ist die epilepsiechirurgisch erzielte Anfallskontrolle auch unter dem Gesichtspunkt des SUDEP relevant.

Schlussfolgerung – Empfehlungen für Ärzte und Patienten

SUDEP ist ein unerwartetes Ereignis, doch Untersuchungen der letzten Dekade ermöglichen zunehmend ein besseres Verständnis von Risikofaktoren, möglichen Pathomechanismen und Effekten der Behandlung. Es ist daher an der Zeit, dass diese Kenntnisse auch in die Beratung der Epilepsiepatienten Eingang finden. Während Erhebungen zeigen, dass das Thema SUDEP nur von einer geringen Zahl von Ärzten im Beratungsgespräch thematisiert wird (27, 28), sind erste therapeutische Konsequenzen aus der derzeitigen Datenlage zu ziehen, die das Thema SUDEP in therapeutische Weichenstellungen und in die Patientenführung einfließen lassen.

Wichtige Aspekte sind hierbei:

- das Risiko kann bis heute nicht patientenindividuell aus interiktalen Registrierungen des EEG, des EKG oder anderer physiologischer Parameter abgeschätzt werden
- die Wahl der Therapie (medikamentös, durch Vagusnervstimulation oder epilepsiechirurgisch)

scheint prinzipiell keine eigenen Risiken zu beinhalten, für Carbamazepin und für die Vagusnervstimulation bedürfen einzelne Berichte eines erhöhten Risikos einer Bestätigung

- eine Therapieoptimierung mit dem Ziel einer vollständigen Anfallskontrolle bedeutet den besten Schutz
- die Compliance bei der regelmäßigen Medikamenteneinnahme ist ein wichtiger Baustein zum Schutz der Patienten
- bei Pharmakoresistenz einer fokalen Epilepsie gegen zwei Antiepileptika ist eine prächirurgische Diagnostik indiziert
- eine verbesserte personelle oder apparative Supervision von Patienten während Anfällen und das Vermeiden einer Bauchlage und grosser Bettkissen können wahrscheinlich zu einer Reduktion von apnoebedingten SUDEP-Fällen beitragen.

Entsprechend ist die Diskussion des SUDEP-Risikos bei Patienten mit schwer behandelbaren fokalen Epilepsien nicht nur unter dem Aspekt der Aufklärung, sondern auch hinsichtlich der Therapieführung aus Sicht des Autors in der Regel angemessen, um dem Patienten eine adäquate Risikoabschätzung seiner Entscheidungen für oder gegen eine Therapie zu ermöglichen. Ein offener Umgang mit Mortalitätsrisiken entspricht aktuellen Wünschen von Patienten-Selbsthilfe-Organisationen, wie der Initiative «epilepsy bereaved» in Grossbritannien (www.sudep.org), (vgl. auch [29]). Patienteninformationen werden daher zunehmend auch von Epilepsiezentren angeboten (z.B. www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/infos/patienteninfo/sudep.html). ■



Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage
Sektionsleiter Epileptologie
Neurozentrum
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Strasse 64
D-79106 Freiburg

Interessenskonflikte: keine

Literatur (Auswahl):

1. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 141-146.
2. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain* 2004; 127: 2427-2432.
3. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38, Suppl 1: S6-S8.
4. Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of its incidence and risk factors. *Epilepsia (fourth series)* 2005; 46, Suppl 11: 54-61.
5. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PF. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 1891-1895.
6. Donner EJ, Smith CR, Snead OC. Sudden unexpected death in children with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 430-443.
7. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005; 65: 101-115.
8. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia* 2007; 48: 859-871.
9. Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2001; 42: 667-673.
10. Amark P, Stöttberg T, Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2000; 41: 1023-1025.
11. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-553.
12. Williams J, Lawthom C, Dunstan FD, Dawson TP, Kerr MP, Wilson JF, Smith PE. Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 481-484.
13. Opeskin K, Berkovic. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12: 456-464.
14. Langan Y. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 211-213.
15. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, v. Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179-185.
16. Altenmüller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia* 2004; 45: 1640-1644.
17. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364: 2212-2219.
18. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoe and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 297-300.
19. So EL, Sam MC, Lagerlund TL. Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia* 2000; 41: 1494-1497.
20. Dütsch M, Kerling F, Stefan H. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Pathophysiologische Überlegungen. *Z Epileptol* 2006; 19: 71-76.
21. Codrea Tiganar S, Dalager-Pedersen S, Baandrup U, Dam M, Vesterby-Carles A. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26: 99-105.
22. Schmidt H, Krämer G. SUDEP - Pharmakologische Einflüsse. *Z Epileptol* 2006; 19: 89-92.
23. Schulze-Bonhage A. SUDEP bei epilepsiechirurgisch behandelten Patienten. *Z Epileptol* 2006; 19: 77-83.
24. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J Jr, Visscher BR, Ary CM, Rogers WH, Brook RH. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346 (2): 1445-1449.
25. Nilsson L, Ahlborn A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003; 44: 575-578.
26. Sperling MR, Harris A, Nei M, Liporace JD, O'Connor MJ. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46 (S 11): 49-53.
27. Black A. SUDEP - whether to tell and when? *Med Law* 2005; 24: 41-49.
28. Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77: 199-202.
29. Parschen T. SUDEP: Risiken und Prävention. Ausblicke für eine wirkungsvolle Zusammenarbeit. *Z Epileptol* 2006; 19: 93-94.