

Epileptologische Betreuung von Menschen mit Intelligenzminderung

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 einer nicht selten genetisch bedingten Hirnaffektion aufzufassen, die auch zur Minderintelligenz und gegebenenfalls anderen neuro-psychiatrischen Symptomen führt.

Im Folgenden werden die Besonderheiten der Diagnostik und Therapie in dieser Patientengruppe dargestellt, wobei auch die Grenzen der bis anhin nur in geringem Masse vorhandenen klinisch-wissenschaftlichen Evidenz der Therapieverfahren bei behinderten Patienten aufgezeigt werden. Es sei hierzu auf die Arbeit einer internationalen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Kerr verwiesen, die die Grundzüge der Epileptologie bei behinderten Patienten in Diagnostik und Therapie aufzeigt (21). Diese Richtlinien bilden die Grundlage für die folgenden Ausführungen, die noch aktuellere Literatur und die eigenen Erfahrungen des Autors berücksichtigen.

Identifikation der Ursache(n) von Epilepsie und geistiger Behinderung – nicht nur von akademischem Interesse

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

allfällige weitere neuropsychiatrische und von anderen Organsystemen herrührende Symptome Folge ein und derselben, sehr oft genetisch bedingten Grunderkrankung sind. In jedem Falle ist die Identifikation der Ursache der Minderintelligenz und der Epilepsie anzustreben (19). 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, die wegweisend für die Syndromdiagnose sein können, aber auch bei der Epilepsitherapie zu Komplikationen führen können, besonders wichtig. Oft sind auch andere Fachärzte (z.B. Dermatologen) mit ihrer jeweiligen Methodik erforderlich, um ein allfälliges Syndrom (z.B. eine Phakomatose) zu erkennen. Daneben können Stoffwechseluntersuchungen – auch bei erwachsenen Patienten – sowie natürlich (molekular-)genetische Untersuchungstechniken zur Anwendung kommen. Auch wenn für die überwiegende Zahl der hier relevanten Krankheitsbilder –

aber längst nicht mehr aller! (7) – keine kausale Therapie existiert, ermöglicht die genaue Kenntnis der Ätiologie der Epilepsie eine sicherere Epilepsitherapie (z.B. Vermeidung von Valproat bei einer mitochondrialen Zytopathie, da dies zu einem Lebersversagen führen kann [12]). Aus der Erfahrung des Verfassers führt eine unklare Diagnose der Grunderkrankung nicht selten zu ungeRechtfertigten Schuldzuweisungen gegenüber Ärzten, Familienangehörigen oder anderen Betreuungspersonen beziehungsweise Institutionen, die den Aufbau einer vertrauensvollen Zusammenarbeit mit den an der Patientenbetreuung beteiligten Personen und damit auch epileptologisch-therapeutische Bemühungen erheblich erschweren, verzögern oder gar verhindern.

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, Volkalisationen usw.) auf, die nicht einfach von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind. So ergibt sich also die Notwendigkeit für eine Video-EEG-Langzeitdiagnostik, 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 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 oft nur bei in der Beobachtung von paroxysmalen Symptomen geschultem Personal verwertbare Resultate liefert. 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. Auch wenn aufgrund der bei einer geistigen Behinderung anzunehmenden ausgeprägteren und ausgedehnteren Hirnpathologie ein schwererer Verlauf und eine geringere therapeutische Zugänglichkeit einer Epilepsie als bei nicht behinderten Patienten erwartet werden kann (1), ist dies bisher nicht durch eine Studie bewiesen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass

Das Therapieziel lautet – wie bei nicht behinderten Patienten auch – Anfallsfreiheit bei fehlenden beziehungsweise tolerablen Nebenwirkungen.

Die wichtigste Säule dabei ist die Pharmakotherapie.

bei einzelnen genetisch bedingten Syndromen Aussagen zur epileptologischen Prognose gemacht werden, die nahe legen, dass die einer Behinderung und Epilepsie zugrunde liegende Ätiologie die Chance auf Anfallsfreiheit massgeblich determiniert. So wird bei einer Trisomie 21 von einer relativ guten Prognose der dabei oft auftretenden BNS-Anfälle in der Kindheit berichtet (6), während Patienten mit einem Inv-dup-(15) Syndrom in der Regel eine im Vorschulalter einsetzende, pharmakotherapieresistente Epilepsie entwickeln (3). Dennoch sollte im Einzelfall eine mit einer ungünstigen epileptologischen Prognose behaftete Syndromdiagnose nicht zu therapeutischem Nihilismus führen.

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 behinderten Patienten auch – nach dem Scheitern des dritten Therapieregimes eine Pharmakotherapieresistenz angenommen werden beziehungsweise sollte das ursprüngliche Therapieziel Anfallsfreiheit 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 Pharmakotherapieresistenz 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, ist die chirurgische Thera-

pieoption 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-Langzeitdiagnostik 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 (15). Bei Kindern gibt es anekdotische Evidenz, dass ein früher erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff die Entwicklungsprognose verbessern kann (18). Bei tuberöser Sklerose sind erfolgreiche epilepsiechirurgische Eingriffe möglich, wenn die Epileptogenese auf einzelne Tuber bezogen werden kann, wie eine retrospektive Studie mit 70 Patienten zeigte (14). Grössere Studien zur resektiven Epilepsiechirurgie bei geistig behinderten erwachsenen Patienten existieren aber nicht. Es sollte im Zusammenhang chirurgischer Therapieverfahren bei Men-

schen 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 beziehungsweise deren Häufigkeit zu vermindern, ohne dass relevante zusätzliche kognitive Störungen dadurch induziert werden. Einer jüngsten indischen Studie mit 17 behinderten Kindern zufolge konnte bei zwei Dritteln von ihnen mit diesem Eingriff die Häufigkeit der Sturzanfälle um mindestens 90 Prozent vermindert werden, während sich das Verhalten besserte (17).

Schliesslich liegen auch Erfahrungen mit der Vagusnervstimulation (VNS) vor. Auch hier gibt es keine grossen Studien über die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Behandlungsverfahrens. 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 sechs Monaten, wobei bei den auswertbaren Patienten über keine nennenswerten Nebenwirkungen berichtet wurden (2).

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. Es gibt lediglich für die «neuen» Antiepileptika Lamotrigin (4, 16), Topiramat (9, 11, 20), Levetiracetam (10) und Gabapentin (4) offene Add-on-Studien, die die Wirksamkeit dieser Substanzen bei Epilepsien bei behinderten Patienten nahe legen. Die Verträglichkeit ist zum Teil aufgrund von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit der Basismedikation nicht ohne Weiteres beurteilbar, bei Lamotrigin ergeben sich Hinweise für positive psychotrope Effekte.

So bleibt man bei der Medikamentenauswahl auf die in der Epilepsietherapie bei nicht behinderten Patienten gültigen Kriterien angewiesen, das heisst, die Medikamentenauswahl richtet sich nach dem Epilepsiesyndrom und nach dem – überwiegend

anderer Antiepileptika oft gesenkt werden müssen und Blutbild- und Leberwertkontrollen im Abstand von 14 Tagen über die gesamte Dauer der Anwendung erfordert, was gewisse Anforderungen an die Kooperationsfähigkeit des Patienten stellt.

Aufgrund des weitgehenden Fehlens spezieller

Studien bleibt man bei der Medikamentenauswahl auf die in der Epilepsietherapie bei nicht behinderten Patienten gültigen Kriterien angewiesen.

für nicht behinderte Patienten – bekannten Nebenwirkungsprofil, Lebensalter und Begleiterkrankungen beziehungsweise Begleitmedikationen. Da bei behinderten Patienten die teratogenen Effekte des Valproats in der Regel keine Bedeutung haben, kann dieses Medikament bei behinderten Patientinnen mit (symptomatisch) generalisierten Epilepsien sicherlich grosszügiger eingesetzt werden als bei nicht behinderten Patientinnen, zumal ja zufolge einer randomisierten grossen Studie dieses Medikament wirksamer als andere Antiepileptika mit vergleichbarem Indikationsspektrum ist (15), wobei in dieser Studie das Levetiracetam noch nicht berücksichtigt wurde.

Unseren eigenen Erfahrungen zufolge erweist sich die Kombination aus Valproat und Lamotrigin bei behinderten Patienten mit schweren fokalen oder generalisierten Epilepsien oft als sehr wirksam, auch wenn schon viele andere Antiepileptika vorher zum Einsatz gelangt sind. Sollte diese Kombination nicht ausreichend wirksam sein, so kann das Hinzufügen eines weiteren Antiepileptikums ohne Effekt auf den Metabolismus von Lamotrigin beziehungsweise Valproat – das heisst von Topiramat, Levetiracetam bei fokalen/generalisierten und von Gabapentin, Pregabalin bei fokalen Epilepsien – sinnvoll sein. Als «ultima ratio» ist eine Therapie mit Felbammat möglich, bei dessen Eindosierung die Dosen

Praktische Aspekte der antiepileptischen Pharmakotherapie

Eine der Besonderheiten und Herausforderungen der Therapie mit Antiepileptika ist die schwierige Beurteilbarkeit des erwünschten Effekts auf die Anfallsituation. Hier spielen eine nicht vorhandene oder eingeschränkte Rapportfähigkeit des Patienten, viele verschiedene und/oder schwer erkennbare Anfallsformen sowie das Vorhandensein anderer paroxysmaler, nicht epileptischer Phänomene (z.B. Stereotypien) eine Rolle. Auch die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist erschwert. Ferner sind Überdosierungserscheinungen im Sinne einer Ataxie bei rollstuhlpflichtigen Betroffenen nicht ohne Weiteres erkennbar. Des Weiteren können bei behinderten Patienten auch Nebenwirkungen auftreten, die bei nicht behinderten Patienten unbekannt sind.

Leber- und Nierenerkrankungen können die Indikation eines Antiepileptikums einschränken beziehungsweise Dosisanpassungen erfordern. Die Verabreichung eines Medikaments kann zum Beispiel aufgrund einer Schluckstörung oder einer eingeschränkten Kooperationsfähigkeit erheblich erschwert sein. Schliesslich findet die antiepileptische Therapie nicht selten in einem schwierigen psychosozialen Umfeld statt, das in die Therapieentscheidungen mit einbezogen werden muss.

Es gilt also, die von Fall zu Fall sehr unterschiedliche komplexe Beziehung

Begleiterkrankungen, besonders psychiatrische, können das Spektrum von Nebenwirkungen eines Medikaments erweitern.

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, müssen aufgrund der schwierigeren klinischen Erkennbarkeit von Nebenwirkungen, der öfters vorhandenen (psychiatrischen) Begleitmedikation mit zum Teil noch unbekanntem Interaktionen bei behinderten Patienten eine grössere Rolle spielen als bei nicht behinderten Patienten. Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Antiepileptika – und auch der Psychopharmaka – sollten 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 für sich zu betrachten, sondern sind erst durch den Vergleich mit früher oder manchmal auch erst später bestimmten Werten sinnvoll, in

dem sie dann die Grundlage für eine Dosisanpassung eines Antiepileptikums liefern. ■



Dr. med. Thomas Dorn
Leitender Arzt
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
8008 Zürich

Bei diesem Artikel handelt es sich um die gekürzte Fassung einer Arbeit gleichen Titels, die demnächst in der Zeitschrift «Medizin für Menschen mit geistiger oder Mehrfachbehinderung», Edition Bentheim erscheint.

Literatur:

1. Altunbasak S, Herguner O, Burgut HR (2007) Risk factors predicting refractoriness in epileptic children with partial seizures. *J Child Neurol* 22: 195–199.
2. Andriola MR, Vitale SA (2001) Vagus Nerve Stimulation in the Developmentally Disabled. *Epilepsy Behav* 2: 129–134.
3. Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, Mazza S, Neri G (1997) The inv dup (15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* 48: 1081–1086.
4. Crawford P, Brown S, Kerr M; Parke Davis Clinical Trials Group (2001) A randomized open-label study of gabapentin and lamotrigine in adults with learning disability and resistant epilepsy. *Seizure* 10: 107–115.
5. Egli M, O'Kane M, Mothersill I, O'Kane F, Rai VP (1985) Monitoring at the Swiss Epilepsy Center. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 37: 371–84.
6. Eisermann MM, DeLaRaillère A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C (2003) Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 55: 21–27.

7. Grabowski GA (2003) Perspectives on gene therapy for lysosomal storage diseases that affect hematopoiesis. *Curr Hematol Rep* 2: 356–362.
8. Hermanns G, Noachtar S, Tuxhorn I, Holthausen H, Ebner A, Wolf P (1996) Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia* 37: 675–679.
9. Huber B (2002) (Effects of topiramate in patients with epilepsy and intellectual deficits). *Nervenarzt* 73: 525–532.
10. Kelly K, Stephen LJ, Brodie MJ (2004) Levetiracetam for people with mental retardation and refractory epilepsy. *Epilepsy* 5: 878–883.
11. Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ (2002) Topiramate in patients with learning disability and refractory epilepsy. *Epilepsia* 43: 399–402.
12. Krähenbühl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D (2000) Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 20: 346–348.
13. Levison PM (2000) Epilepsy surgery in children with developmental disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 7: 194–203.
14. Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, Arzimanoglou A, Renaldo F, Zaroff CM, LaJoie J, Weiner HL, Andermann E, Franz DN, Leonard J, Connolly M, Cascino GD, Devinsky O (2007). Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 48: 1625–1628.
15. 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, Kellelt 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 (2007) The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 369: 1016–26.
16. McKee JR, Sunder TR, Fine-Smith R, Vuong A, Varner JA, Hammer AE, Barrett PS (2003). Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* 4: 386–394.
17. Rathore C, Abraham M, Rao RM, George A, Sankara Sarma P, Radhakrishnan K (2007) Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation. *Brain Dev* 29: 577–585.
18. Saneto RP, Wyllie E (2000). Epilepsy surgery in infancy. *Semin Pediatr Neurol* 7:187–193.
19. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (2007) Medizinische Behandlung und Betreuung von Menschen mit Behinderung – Medizinisch-ethische Richtlinien und Empfehlungen. www.samw.ch/docs/Richtlinien/RLBeh_29_9_07_Senat.pfd.
20. Singh BK, White-Scott S (2002) Role of topiramate in adults with intractable epilepsy, mental retardation, and developmental disabilities. *Seizure* 11: 47–50.
21. Working group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability (2001) Clinical Guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure* 10: 401–409.