

Epilepsie: Diagnostik und Therapie

Die genaue Klassifikation einer Epilepsie bestimmt wesentlich die Therapiestrategie. Die verfügbaren Therapieoptionen ermöglichen heute eine individuelle Behandlung der Epilepsien. Bei Pharmakotherapie-resistenz kann ein Teil der Patienten durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei werden.



Thomas Dorn

von Thomas Dorn

Definitionen und Klassifikation

Unter einem *epileptischen Anfall* versteht man eine vorübergehende Funktionsstörung des Gehirns. Es kommt zu einer abnormen Synchronisierung der neuronalen Aktivität in der Grosshirnrinde, die in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation und Ausdehnung zu unterschiedlichen Symptomen führt. Mit *Epilepsie* bezeichnet man die pathologische Bereitschaft des Gehirns, unter normalen Bedingungen epileptische Anfälle zu generieren. Eine Epilepsie kann somit durch zahlreiche verschiedene, genetisch verursachte oder erworbene Hirnveränderungen beziehungsweise Erkrankungen bedingt sein. Neben epileptischen Anfällen können dabei andere neurologische, neuropsychologische (z.B. Gedächtnisstörungen) oder auch psychiatrische Symptome (z.B. eine depressive Verstimmung) auftreten (1).

Würden nach der alten Definition mindestens zwei unprovizierte epileptische Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden zur Diagnose einer Epilepsie gefordert, verlangt die neue Definition der ILAE (International League Against Epilepsy) und der IBE (International Bureau for Epilepsy) das Auftreten mindestens eines, nicht zwingend unprovizierten Anfalles, eine dauerhafte Veränderung im Gehirn, welche die Anfallswahrscheinlichkeit erhöht (z.B. ein Anfall mehr als zwei Wochen nach einem Hirninfarkt) und eventuell assoziierte neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Störungen (2). Die Prävalenz von Epilepsien wird in diversen Studien mit 0,5 bis 0,9 Prozent angegeben. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens einen provizierten oder unprovizierten Anfall zu erleiden, beträgt rund 5 Prozent (3).

Anfälle werden in zwei Hauptkategorien eingeteilt (4), nämlich in die fokalen und die generalisierten Anfälle (*Kasten 1 und 2*). *Fokale Anfälle* beginnen in einem Areal in einer Hirnhemisphäre und breiten sich dann unterschiedlich schnell und weit im Gehirn aus. In Abhängigkeit von den involvierten Hirnregionen zeigen sie sehr unterschiedliche Semiologien. Sie werden weiter

unterteilt in solche, die ohne Bewusstseinsverlust einhergehen (einfach-fokale Anfälle), und solche, bei denen das Bewusstsein beeinträchtigt ist (komplex-fokale Anfälle). Bei den einfach-fokalen werden motorische, sensible, sensorische, psychische und vegetative Anfälle unterschieden. Die verschiedenen Anfallsformen können je nach Ausbreitung der epileptischen Aktivität ineinander und in einen (sekundär) generalisierten tonisch-klinischen Anfall übergehen.

Von *generalisierten Anfällen* spricht man, wenn aufgrund der klinischen Merkmale und im Elektroenzephalogramm (EEG) von Beginn an beide Hirnhälften einbezogen sind. Sie werden weiter unterteilt in Absenzen, Myoklonien, klonische, tonische und atonische Anfälle, die vorwiegend im Kindesalter auftretenden epileptischen Spasmen sowie die (primär) generalisierten tonisch-klonischen Anfälle.

Epilepsien werden laut der aktuell gültigen Klassifikation der ILAE sowohl hinsichtlich der Art der dabei auftretenden Anfälle in generalisierte und fokale als auch hinsichtlich der Pathogenese in idiopathische, symptomatische oder kryptogene (= wahrscheinlich symptomatische) eingeteilt (5). Bei den *idiopathischen Epilepsien* finden sich ausser den epileptischen Anfällen selbst keine weiteren neurologischen Symptome. Ein typisches Manifestationsalter der Anfälle beziehungsweise verschiedenen Anfallstypen sind weiterhin charakteristisch. Oft findet sich eine positive Familienanamnese. Eine genetische Ursache wird angenommen.

Bei den *symptomatischen Epilepsien* sind die epileptischen Anfälle das Symptom einer erworbenen oder genetisch bedingten Erkrankung, die neben epileptischen Anfällen noch andere auf das ZNS oder auch auf andere Organsysteme beziehbare Symptome zeitigt. *Kryptogen* sind Epilepsien, die nach dem heutigen Stand der Diagnostik weder eindeutig als symptomatisch noch als idiopathisch eingestuft werden können.

Diagnostik

Die Anfallsanamnese ist ein entscheidender Pfeiler in der Diagnostik. Angehörige, Arbeitskollegen und Bekannte können die Anfälle beschreiben. Zudem gehö-

ren das Langzeit-EEG oder das Video-EEG-Monitoring zur Objektivierung dazu, mit dem Ziel, einen patiententypischen Anfall im (Video-)EEG zu beobachten oder zumindest durch den Nachweis interiktaler epilepsietypischer Potenziale im EEG eine Epilepsiediagnose zu untermauern, weil die Anamnese alleine die wichtige Differenzialdiagnose epileptischer versus dis-

tisch bedingte Erkrankung bedarf es möglicherweise einer genetischen Abklärung und Beratung (von Familienangehörigen) [1].

Therapieprinzipien

Anfallsfreiheit – ohne oder allenfalls mit tolerablen Nebenwirkungen – ist das Ziel bei der Behandlung der Epilepsie. Die antiepileptische Pharmakotherapie ist der wichtigste Pfeiler der Epilepsiebehandlung. Mit den heutigen Antiepileptika werden 60 bis 70 Prozent aller Patienten anfallsfrei (3). Wenn zwei adäquat eingesetzte und gut vertragene Antiepileptika nicht zur Anfallsfreiheit führen (Pharmakotherapieresistenz, s.u.), ist bei fokalen Epilepsien die Frage einer epilepsiechirurgischen Behandlungsmöglichkeit zu klären (6).

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff hat zunächst das Ziel, eine medikamentös nicht ausreichend behandelbare in eine medikamentös anfallsfrei zu haltende Epilepsie zu verwandeln. Ein Teil – in diesem Sinne erfolgreich operierter Patienten – bleibt dann aber auch nach Absetzen der Medikamente anfallsfrei (7). Menschen mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen ein resektiver Eingriff nicht infrage kommt, profitieren möglicherweise von der Vagus-Nerv-Stimulation. In der Regel wird allerdings hierdurch nur eine Senkung der Anfallsfrequenz erwartet. Neben einer Pharmakotherapie ist eine auf die Krankheit abgestimmte Lebensführung für die Erlangung der Anfallsfreiheit wichtig. Dazu gehören ausreichend und regelmässiger Schlaf sowie ein Verzicht auf Alkohol und andere Suchtmittel, wobei einige Patienten kleinere Mengen Alkohol ohne negativen Effekt auf ihre Anfallskontrolle tolerieren. Nur in Einzelfällen profitieren Patienten von komplementären Verfahren wie zum Beispiel Biofeedback oder Anfallsunterbechung.

Bei der Auswahl eines Antiepileptikums ist zunächst die Epilepsieform zu beachten. So können bestimmte, bei fokalen Epilepsien gut wirksame Medikamente zu einer Verschlechterung der Anfallssituation bei generalisierten Epilepsien führen (z.B. Exazerbation myoklonischer Anfälle unter Carbamazepin bei juveniler myoklonischer Epilepsie). Daneben sind das Alter, Geschlecht, Familienplanung sowie Komorbiditäten (auch psychiatrische) und ihre Behandlung zu beachten.

Ein immer wieder unterschätzter Aspekt ist die mangelnde Adhärenz des Patienten. Werden Adhärenzmängel nicht erkannt und nicht mit dem Patienten thematisiert, kann dies dazu führen, dass der Patient mit einer unnötig hohen Dosis oder auch mit nebenwirkungsträchtigeren Medikamenten beziehungsweise -kombinationen behandelt wird, als es eigentlich erforderlich ist. Gegebenenfalls ist die Adhärenz durch den Vergleich postiktaler Serumkonzentrationen mit routinemässig gewonnenen Werten zu evaluieren (8). Einigkeit herrscht gegenwärtig darüber, dass die initiale antiepileptische Pharmakotherapie aus einer Monotherapie mit dem Medikament besteht, das für den entsprechenden Anfallstyp beziehungsweise die entsprechende Epilepsieform zugelassen ist und im Hinblick auf die anderen genannten Kriterien die beste Verträglichkeit aufweist. Seit Jahren wird aber kontrovers diskutiert, ob nach dem Scheitern einer ausreichend dosierten Monotherapie eine beziehungsweise weitere alternative Monotherapien oder Kombinationstherapien zum Einsatz kommen sollen (1).

Kasten 1:

ILAE-Klassifikation epileptischer Anfälle (3)

ILAE: International League Against Epilepsy

Fokale Anfälle

Einfach-fokale Anfälle (erhaltenes Bewusstsein)

- motorische Anfälle
- somatosensibel/spezifisch sensorisch (auditorische/visuelle) Anfälle
- autonome Anfälle
- psychische Anfälle

Komplex-fokale Anfälle (gestörtes Bewusstsein)

- einfach-fokal beginnend mit nachfolgender Bewusstseinsstörung
- mit initialer Bewusstseinsstörung

Generalisierte Anfälle

- Absenzen
- myoklonische Anfälle
- klonische Anfälle
- tonisch-klonische Anfälle
- atonische Anfälle

Nicht klassifizierbare Anfälle

Kasten 2:

ILAE-Klassifikation der Epilepsien (4)

E.= Epilepsie

	Idiopathisch	Kryptogen	Symptomatisch
Fokal	z.B. benigne Partial-epilepsie des Kindesalter	z.B. MRI-negative Frontallappenepilepsie	z.B. Temporallappen-E. mit mesiotemporaler Sklerose z.B. posttraumatische E.
Generalisiert	z.B. infantile/juvenile Absenzen-E. z.B. juvenile myoklonische E. z.B. Aufwach-Grand-mal-E.		z.B. progressive Myoklonus-E. z.B. E. bei bilateraler Polymikrogyrie

soziativer Anfall oft nicht eindeutig klären kann. Bezüglich der Klärung der Ursache einer Epilepsie ist die Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRI) nach einem speziellen Epilepsieprotokoll heute unerlässlich. Die Computertomografie (CT) kann selten (z.B. bei mit Verkalkungen einhergehenden Hirnprozessen) komplementäre Informationen liefern. Nach einem ersten Anfall oder wenigen Anfällen ist vor allem nach behandlungsbedürftigen akuten Hirnerkrankungen (z.B. Hirntumor, blutende Gefässmissbildung) zu fahnden, wobei hier auch die Immun- und Liquordiagnostik grosszügig eingesetzt werden sollten, um zum Beispiel eine limbische Enzephalitis frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Bei Hinweisen für eine gene-

Monotherapie

Das Prinzip der Monotherapie als Ersttherapie bei Epilepsien hat sich in den Jahren 1970 bis 1990 weltweit durchgesetzt. Als Vorteile der Monotherapie werden/wurden immer wieder genannt: Sie ist einfacher, die Adhärenz ist besser, sie hat weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten, kostet meist weniger und hat weniger Nebenwirkungen.

Ist die Monotherapie mit dem Medikament erfolgreich und der Patient anfallsfrei, kann die Behandlung mit dem Medikament in der Dosierung fortgesetzt werden. Die Medikamentenserkonzentration in der «erfolgreichen» Dosierung sollte einmalig bestimmt werden, danach sollte der Patient einmal pro Jahr zum Neurologen – falls unter der Monotherapie keine Anfälle auftreten. Nach drei- bis fünfjähriger Therapie kann das Ausschleichen erwogen werden (9). Wird mit einer Monotherapie keine Anfallsfreiheit erreicht, ist die Ursache dafür zu suchen. Dazu gehört die Abklärung der Lebensführung ebenso wie die Erfassung der Adhärenz. Bei gesicherter Adhärenz ist die Dosissteigerung bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze möglich beziehungsweise sinnvoll, bevor auf eine alternative Monotherapie oder allenfalls eine Kombination übergegangen wird (1).

Kombinationstherapie

Nach Einführung zahlreicher neuer Antiepileptika hat die Kombinationstherapie eine Wiederbelebung erfahren, nicht zuletzt auch deswegen, weil die meisten dieser Wirkstoffe zunächst nur zur Kombinationstherapie zugelassen wurden. Ist die Monotherapie nicht ausreichend, kann eine Kombinationstherapie effektiver sein. Das ist der Fall, wenn zwei Monotherapien versagen, die erste Monotherapie vertragen wird, aber die zweite nur unzureichend wirkt und wenn die initiale Kombination der alternativen Monotherapie überlegen ist. Allerdings setzt die Kombinationstherapie vertiefte Kenntnisse der epileptologischen Pharmakologie voraus. Wissenschaftlich ist bis anhin nicht erwiesen, dass irgendeine Kombinationstherapie besser wirksam ist als die Aufdosierung ihrer Einzelkomponenten. Einzig die Kombination aus Lamotrigin und Valproat scheint wirksamer zu sein als die Aufdosierung ihrer einzelnen Komponenten (10). Die Kombinationstherapie stellt zudem höhere Anforderungen an die Adhärenz.

Pharmakoresistenz

Rund 30 bis 40 Prozent der Patienten werden mit Antiepileptika nicht anfallsfrei. In diesem Zusammenhang wird immer wieder von Pharmakoresistenz gesprochen. Der Begriff wurde unlängst von der ILAE präzisiert und operationalisiert in dem Sinne, dass adäquat durchgeführte Versuche mit zwei prinzipiell geeigneten und vom Patienten vertragenen Antiepileptika in Mono- oder Kombinationstherapie nicht zur Anfallsfreiheit geführt haben (6)

Sinnvoll ist dieser Begriff aber nur, wenn es um die Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei einer fokalen Epilepsie geht (s.o.). Ansonsten sollte der Begriff sehr vorsichtig benutzt werden, weil er für den Patienten zu therapeutischem Nihilismus und so zum Nachteil geraten kann. Denn eine medikamentöse Um-

Kasten 3:

In der Schweiz zugelassene Antiepileptika zur Monotherapie

	Idiopathisch	Symptomatisch/kryptogen
Fokal	Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin ¹ , Levetiracetam ² , Lamotrigin ¹ , Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Sultiam ⁴ , Topiramate ⁶ , Valproat	Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin ¹ , Levetiracetam ² , Lamotrigin ¹ , Mesuximid, Oxcarbazepin Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Primidon, Topiramate ⁶ , Valproat
Generalisiert	Carbamazepin, Clonazepam, Ethosuximid, Lamotrigin ¹ , Mesuximid, Oxcarbazepin ³ , Phenobarbital, Primidon Topiramate ⁶ , Valproat	Carbamazepin, Clonazepam, Felbamat, Levetiracetam ² , Lamotrigin ¹ , Mesuximid, Oxcarbazepin ³ , Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rufinamid, Tetracosactid ⁵ , Topiramate ⁶ , Vigabatrin ⁷ , Valproat

¹ ab 12 Jahren, ² ab 16 Jahren, ³ nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle, ⁴ nur Rolando-Epilepsie, ⁵ nur infantile Spasmen (West-Syndrom), ⁶ nur ab 7 Jahren

stellung kann auch bei einem fortgeschrittenen Behandlungsstand durchaus im Hinblick auf das Therapieziel Anfallsfreiheit sinnvoll sein (11).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Dorn

Leitender Arzt

Schweizerisches Epilepsiezentrum

Bleulerstrasse 60

8008 Zürich

E-Mail: thomas.dorn@swissep.ch

Literatur:

- Dorn T, Huppertz HJ, Vogt H, Ganz R, Sälke-Kellermann RA, Krämer G: Diagnostik und Therapie von Epilepsie. Schweiz Med Forum 2009; 9(14): 278–283, 278.
- Fisher RS, et al.: Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46: 470–2.
- Baumgartner C., Hrsg. Handbuch der Epilepsien. Wien, New York Springer; 2001.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22: 489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389–99.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J.: Epilepsia 2010 Jun; 51(6): 1069–77. Epub 2009 Nov 3. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.
- Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich: Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. Schweiz Med Forum 2008; 8(44): 836–843.
- Schmutz M, Dorn T, Ganz RE. Psychiatrische und psychologische Komponenten der Epilepsiebehandlung. Epileptologie 2008; 1: 28–34.
- Vogt H: Aktuelle medikamentöse Epilepsiebehandlung. Psychiatrie&Neurologie 2005; 10–19.
- 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: 1141–6.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 2007; 62: 375–81.