Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

DFP: Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie

Baumgartner C, Pirker S

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2012; 13 (2), 64-80

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

76. Jahrestagung
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DGNC
Joint Meeting mit der Französischen Gesellschaft für Neurochirurgie
© Westend61; naka – stock.adobe.com
2025
1.–4. Juni
HANNOVER
www.dgnc-kongress.de
Im Spannungsfeld zwischen Forschung und Patientenversorgung
PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
64. JAHRESTAGUNG
der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
10.–13. Juni 2026
Würzburg

Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie

C. Baumgartner, S. Pirker

Kurzfassung: Eine Epilepsie liegt dann vor, wenn mindestens 2 unprovozierte 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 im höheren Lebensalter ($^1/_3$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr). Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische 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, die Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen, die einfache Handhabung der Medikation für Arzt und Patient, die günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen sowie die Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen. Generell sollte eine möglichst individualisierte Therapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Die Epilepsiechirurgie stellt eine effektive und sichere 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 infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Epilepsietherapie, Antiepileptika, Epilepsiechirurgie, Vagus-Nerv-Stimulation

Abstract: Recent Aspects in Epilepsy Diagnosis and Treatment. Epilepsy is defined as a condition with at least 2 unprovoked seizures or one seizure associated with epileptiform discharges on EEG and/or an epileptogenic lesion on MRI indicating an increased epileptogenicity. Epilepsy represents one of the most frequent neurological diseases. Age-specific incidence shows 2 peaks, one in early childhood and one at an older age $^1/_3$ of epilepsies start after the age of 60 years. While sustained seizure control can be achieved in approximately 65 % of patients with antiepileptic drugs, the remaining 35 % suffer from medically refractory epilepsy. While optimal seizure control and ideally seizure freedom are of course essential, recently other important treatment goals including tolerability of antiepileptic drugs, avoidance of chronic side effects, easy use of medications both for patients and physicians, positive effects on frequent comorbidities, and the needs of special patient populations have emerged as equally important for the patient's optimal quality of life. Thus, epilepsy treatment should be individualized in every patient. Epilepsy surgery represents an effective and safe treatment option in many patients with medically refractory focal epilepsies. Vagal nerve stimulation (VNS) is a palliative procedure for patients with medically refractory epilepsies who are not candidates for epilepsy surgery or in whom epilepsy surgery did not result in satisfactory seizure control. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (2): 64–80.**

Key words: epilepsy, epilepsy treatment, antiepileptic drugs, epilepsy surgery, vagal nerve stimulation

Einleitung und Definitionen

Epileptische Anfälle stellen die klinische Manifestation von exzessiven hypersynchronen Entladungen von Nervenzellen des zerebralen Kortex dar. Die klinische Symptomatik der Anfälle wird durch die Funktion der jeweils betroffenen Nervenzellverbände bestimmt, wobei Störungen höherer Hirnfunktionen, Bewusstseinseinschränkungen, abnorme sensorische oder psychische Empfindungen, motorische Entäußerungen und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten können [1, 2].

Epileptische Anfälle können auftreten als
- provozierte oder akut symptomatische Anfälle
- unprovozierte Anfälle

Provozierte oder akut symptomatische Anfälle

Provozierte oder akut symptomatische Anfälle, die aufgrund einer akuten Erkrankung des Zentralnervensystems (Infektionen, Traumen, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc.) oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung bzw. Störung (Alkohol, Schlafentzug, Medikamente, metabolische Störungen etc.) auftreten, sind durch einen erkennbaren, unmittelbaren Auslöser und einen günstigen Verlauf gekennzeichnet, d. h. bei Behebung, Wegfall oder Vermeidung der auslösenden Ursache treten im Allgemeinen keine weiteren Anfälle auf. Aufgrund dieses niedrigen Rezidivrisikos besteht deshalb im Allgemeinen auch keine Indikation zur Einleitung einer antiepileptischen Therapie [3].

Unprovozierte Anfälle

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem ersten unprovozierten Anfall einen weiteren Anfall zu erleiden, liegt für Erwachsene bei 33 % [4] sowie für Kinder zwischen 42 und 54 % [4]. Risikofaktoren für das Auftreten weiterer Anfälle sind dabei das Vorhandensein von epilepsietypischen Veränderungen im EEG und das Vorliegen einer – für die Anfälle ursächlichen – strukturellen Veränderung in der Magnetresonanztomographie (MRT) (EEG mit epilepsietypischen Veränderungen: 1,5–3-fach erhöhtes Risiko; MRT-Läsion: 2-fach erhöhtes Risiko) [5, 6]. Demgemäß hat die „Internationale Liga gegen Epilepsie" im Jahr 2005 eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen, 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 [7].

Eingelangt am 10. Jänner 2011; angenommen am 13. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 31. Jänner 2012

Aus dem Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DI Dr. med. Christoph Baumgartner, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, A-1130 Wien, Riedelgasse 5;
E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

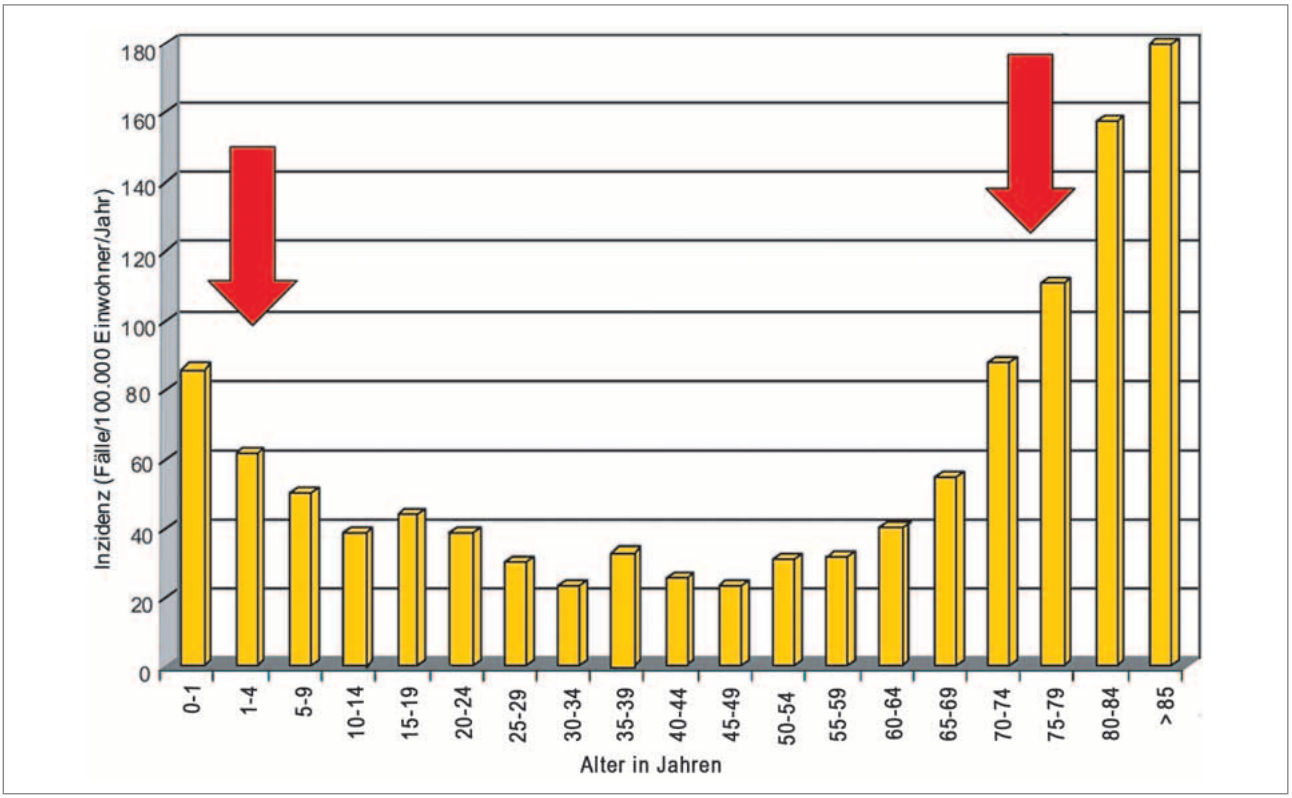

Abbildung 1: Altersabhängige Inzidenz der Epilepsie. Die altersabhängige Inzidenz der Epilepsie zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (rote Pfeile).

Epidemiologie

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 7–8/1000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) liegt bei 46/100.000 Einwohner pro Jahr. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit ($^1/_3$ der Epilepsien beginnt in der Kindheit) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter ($^1/_3$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!), wobei im Alter von > 70 Jahren sogar eine höhere Inzidenz als in den ersten 10 Lebensjahren besteht (Abb. 1). Während sich bei Erwachsenen eine höhere Inzidenz von fokalen Anfällen zeigt, treten bei Kindern häufiger generalisierte Anfälle auf. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei > 5 %, die Wahrscheinlichkeit eines einmaligen epileptischen Anfalls im Laufe des Lebens liegt bei > 10 % [8, 9].

Verlauf und Prognose

Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, wobei bei manchen 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) [10–12]. Die Prognose hängt dabei entscheidend von den folgenden Faktoren ab:

– Ätiologie: Symptomatische und kryptogene Epilepsien haben eine schlechtere Prognose als idiopathische Epilepsien [13, 14] (Abb. 2).
– Vorhandensein und Art einer strukturellen Läsion: Patienten mit kryptogenen fokalen Epilepsien haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit symptomatischen fokalen Epilepsien; Patienten mit Hippokampusatrophie oder kortikalen Dysplasien leiden zu einem wesentlich höheren Prozentsatz an therapieresistenten Epilepsien als Patienten mit anderen strukturellen Läsionen [16] (Abb. 3).
– Anfallsart: Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sprechen besser auf die Therapie an als fokale Anfälle [17].
– Alter zu Beginn der Epilepsie: Ein früher Beginn, insbesondere im Alter von < 1 Jahr ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [13].

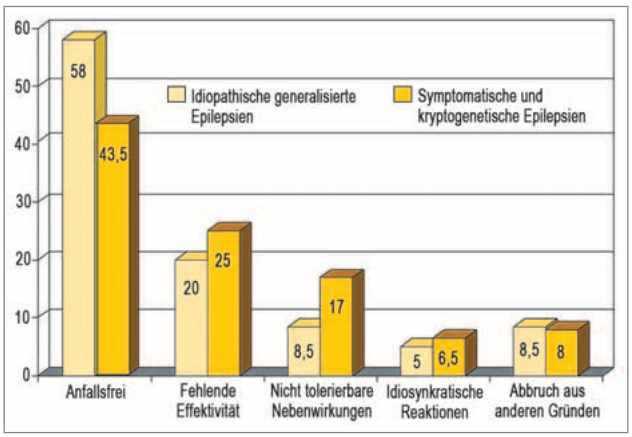

Abbildung 2: Anfallskontrolle in Abhängigkeit von der Ätiologie. Symptomatische und kryptogenetische Epilepsien haben eine schlechtere Prognose als idiopathische Epilepsien. Mod. nach [15].

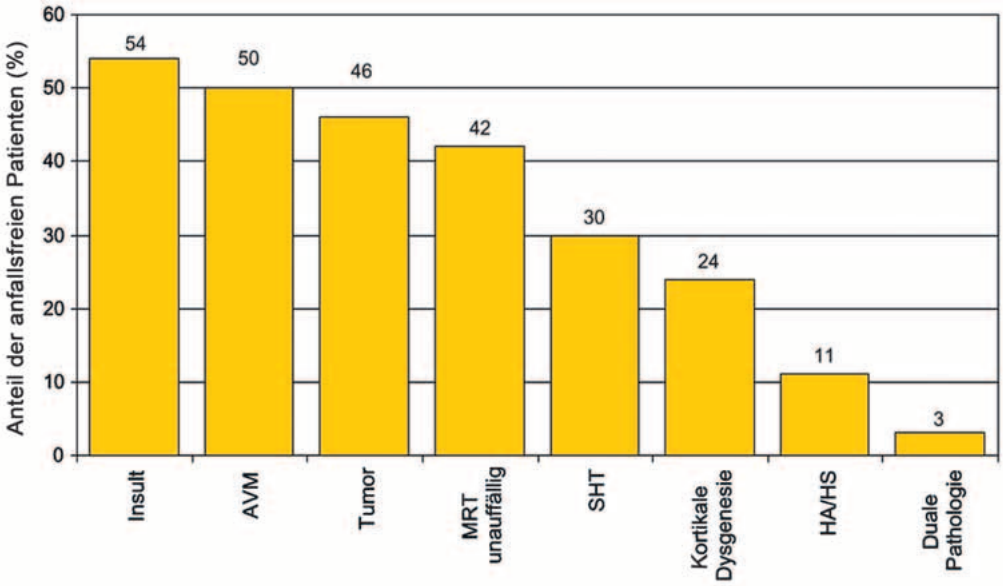

Abbildung 3: Anfallskontrolle in Abhängigkeit von der Art einer strukturellen Läsion. Patienten mit Hippokampusatrophie oder kortikalen Dysplasien leiden zu einem wesentlich höheren Prozentsatz an therapierefraktären Epilepsien als Patienten mit anderen strukturellen Läsionen. Mod. nach [16].

– Zahl der Anfälle vor Therapiebeginn: Patienten mit > 10 Anfällen vor Therapiebeginn entwickeln doppelt so häufig eine therapieresistente Epilepsie wie Patienten mit < 10 Anfällen vor Therapiebeginn [14, 18].
– Kognitive Beeinträchtigungen bei Erkrankungsbeginn (insbesondere Gedächtnisstörungen) sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [19].
– Eine vorbestehende psychiatrische Komorbidität, insbesondere eine Depression, ist ebenfalls ein ungünstiger prognostischer Faktor für die langfristige Anfallskontrolle [18].

Diagnostik (Abb. 4)

Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist die entscheidende Voraussetzung für eine richtige Diagnose. Letztlich erfolgt die Diagnose „Epilepsie“ aufgrund der Anamnese. An erster Stelle steht hier die Anfallsbeschreibung einerseits durch den Patienten selbst (Prodromi, Aura, motorische Entäußerungen bei erhaltenem Bewusstsein) sowie insbesondere die Außenanamnese (diese ist von entscheidender Bedeutung, da zumeist entweder für die gesamte Dauer des Anfalls oder für Teile davon eine Amnesie seitens des Patienten besteht). Auch postiktale Symptome sind für die Differenzialdiagnose wichtig (Dämmerzustand bzw. anhaltende Amnesie, postiktale Verwirrung bzw. Agitation, Muskelkater, petechiale Blutungen etc.). Zudem sind allfällige auslösende Faktoren (Schlafmangel, Fieber, Alkohol, Drogen, Medikamente, Hypoglykämie etc.) zu erheben. Weitere Eckpunkte der Anamnese beinhalten die Abklärung möglicher disponierender Faktoren (so genannter präzipitierender Ereignisse) für das Auftreten einer Epilepsie (Schwangerschafts- bzw. Geburtskomplikationen, Störung der frühkindlichen Entwicklung, Fieberkrämpfe, Schädel-Hirn-Traumen, Meningitiden oder Enzephalitiden) sowie die Familienanamnese hinsichtlich Anfallserkrankungen. Grundsätzlich sollte immer nach einer möglichen symptomatischen Ursache für den Anfall gesucht werden (anhaltende Bewusstseinsstörung, anhaltende psychische Auffälligkeiten, fokale neurologische Ausfallserscheinungen, Fieber, Meningismus etc.). In diesem Fall ist eine stationäre Aufnahme erforderlich [1, 2, 9, 20, 21].

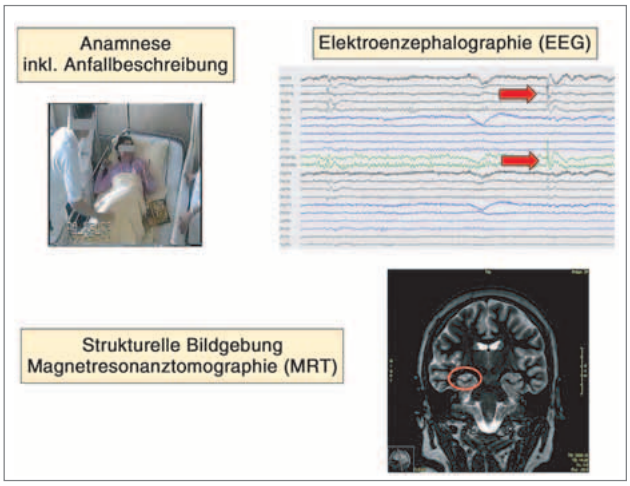

Abbildung 4: Diagnostische Schritte bei Epilepsie: Das EEG zeigt einen Spike rechts temporal, die MRT eine Hippokampusatrophie rechts.

Allgemeinmedizinische und klinisch-neurologische Untersuchung

Hier ist nach internistischen und neurologischen Auffälligkeiten zu fahnden.

Laborchemische Untersuchungen

Nach dem ersten Anfall und vor Einleitung einer antiepileptischen Therapie sollte eine Laboruntersuchung erfolgen (Blutbild, Blutchemie inkl. Blutzucker, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, CK [wichtig für die Differenzialdiagnose!]), eine Prolaktinbestimmung ist hingegen nur in Ausnahmefällen sinnvoll (beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen, erhöhte Prolaktinwerte findet man auch nach Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen). In Abhängigkeit von der Anamnese sind gegebenenfalls noch weitere Blutuntersuchungen notwendig [1, 2, 9, 20, 21].

Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von so genannten epilepsietypischen Veränderungen („spikes" oder Spitzen) einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände geben kann und somit für die Epilepsie spezifische Information liefert. Das EEG ist somit einerseits wichtig für die Differenzialdiagnose epileptische vs. nicht-epileptische Anfälle, andererseits kann das EEG bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen bei der Zuordnung zu einer bestimmten Epilepsieform helfen. 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 epilepsietypischen 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 Veränderungen im EEG leiden auch tatsächlich an einer Epilepsie.

In differenzialdiagnostisch unklaren Fällen sollte zur Diagnosesicherung die Aufzeichnung eines Anfalls und des korrespondierenden EEGs mittels intensivem Video-EEG-Monitoring unter stationären Bedingungen angestrebt werden. Im Vorfeld können hier Videoaufzeichnungen mit privaten Videokameras oder Mobiltelefonen hilfreich sein, sie sind für die endgültige Diagnostik jedoch zumeist nicht ausreichend [9, 22–25].

Strukturelle Bildgebung

Die Methode der Wahl ist hier die Magnetresonanztomographie (MRT). Eine kraniale Computertomographie (CCT) kann in der Akutsituation zum Ausschluss von akut bedrohlichen Erkrankungen (Blutungen, Ischämien oder Raumforderungen) durchgeführt werden, jedenfalls ist dann im Intervall ergänzend eine MRT anzuschließen. Die Sensitivität der MRT für den Nachweis struktureller Läsionen (Tumoren, Gefäßmalformationen, Hippokampusatrophien bzw. -sklerosen, kortikale Dysplasien; Abb. 5) ist wesentlich höher als jene der CCT. Eine CCT als alleinige Methode zur strukturellen Abklärung ist somit nicht ausreichend! Die MRT-Untersuchung hat nach einem speziellen Epilepsieprotokoll zu erfolgen, da bei vielen Patienten mit unauffälligem Befund aus einer routinemäßig durchgeführten Magnetresonanztomographie erst bei entsprechend gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden können [26]. Von der „Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie" und der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie" wurden deshalb Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll bei Epilepsiepatienten publiziert [9, 27]. 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 [9].

Differenzialdiagnose

Die diagnostische Unsicherheit bei Epilepsie beträgt ca. 15–20 %, d. h. bei diesen Patienten wird die Diagnose Epilepsie fälschlich gestellt. Differenzialdiagnostisch sind hier in erster Linie konvulsive Synkopen, psychogene nicht-epileptische Anfälle und Parasomnien zu erwähnen.

Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsieklassifikation

Eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Epilepsiebehandlung ist die möglichst genaue Charakterisierung der klinischen Anfallssymptomatologie und die Zuordnung zu einer bestimmten Epilepsieform. Hier ist es wichtig, sich den Unterschied der Klassifikation nach epileptischen Anfällen und nach Epilepsien zu vergegenwärtigen. Während epileptische Anfälle prinzipiell anhand der klinischen Anfallscharakteristik (teilweise unter Zuhilfenahme von EEG-Befunden) eingeteilt werden, gehen in die Diagnose einer Epilepsie bzw. eines Epilepsiesyndroms neben der Art der Anfälle auch die Anamnese, der EEG-Befund, das Ergebnis der bildgebenden Verfahren (MRT) und die Ätiologie des Anfallsleidens ein [1, 2].

Bei den epileptischen Anfällen kann man grundsätzlich unterscheiden zwischen fokalen Anfällen, die von einer umschriebenen Hirnregion ausgehen, und generalisierten Anfällen, die primär beide Hirnhälften erfassen [28]. Grundsätzlich sollten die Anfallssymptome möglichst genau beschrieben werden, da sich daraus wichtige diagnostische Hinweise ergeben. Durch die Ausbreitung epileptischer Entladungen ist auch ein Übergang von einem fokalen Anfall in einen (sekundär) generalisierten tonisch-klonischen Anfall möglich. Im letzteren Fall ist die initiale fokale Phase dem Patienten zumeist nicht mehr erinnerlich, sodass das Symptom generalisierter tonisch-klonischer Anfall („Grand-mal-Anfall") sowohl einem sekundär generalisierten Anfall im Rahmen einer fokalen Epilepsie als auch einem primär generalisierten Anfall bei einer generalisierten Epilepsie entsprechen kann und somit keine definitive Zuordnung erlaubt.

In die Klassifikation der Epilepsien bzw. der Epilepsiesyndrome fließen die folgenden 3 Kriterien ein:

1. Fokale vs. generalisierte Epilepsien,
2. Ätiologie (idiopathische [genetische] vs. symptomatische vs. kryptogene [unbekannte Ursache] Epilepsien) und
3. Alter zu Beginn der Erkrankung [29].

Grundsätzlich leiden ca. $^2/_3$ der Patienten an fokalen Epilepsien und $^1/_3$ an generalisierten Epilepsien. 60 % der Patienten mit einer fokalen Epilepsie leiden wiederum an einer Temporallappenepilepsie, die somit die häufigste Epilepsieform darstellt.

Kürzlich wurde durch die „Internationale Liga gegen Epilepsie" eine neue Klassifikation von epileptischen Anfällen und

Epilepsien vorgestellt [30], die auch bereits in einer deutschen Übersetzung verfügbar ist (Tab. 1, 2) [31].

Klassifikation epileptischer Anfälle

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). Neonatale Anfälle als eigene Entität wurden gestrichen, da sie entsprechend der vorliegenden Klassifikation ausreichend charakterisiert werden können. Epileptische Spasmen, deren Zuordnung zu generalisierten und fokalen Anfällen unklar ist, wurden als eigene Gruppe in die Klassifikation aufgenommen. Die Klassifikation der generalisierten Anfälle wurde überarbeitet: Die Subklassifikation der Absencen wurde vereinfacht, myoklonisch-atonische Anfälle wurden neu als Kategorie aufgenommen. Bei den fokalen Anfällen erfolgt keine weitere Unterteilung, insbesondere die Unterscheidung von fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik abhängig vom Auftreten einer Bewusstseinsstörung wurde fallengelassen. Die Anfälle sollten vielmehr entsprechend ihrem klinischen Erscheinungsbild beschrieben werden, wobei hier das Glossar der iktalen Semiologie zuhilfe genommen werden kann [32].

Epilepsieklassifikation

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

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) und
4. Epilepsien unbekannter Ursache (entsprechend den früher als kryptogen bezeichneten Epilepsien).

Zudem können in die Klassifikation eines Epilepsiesyndroms (und jedes individuellen Patienten) auch andere Merkmale

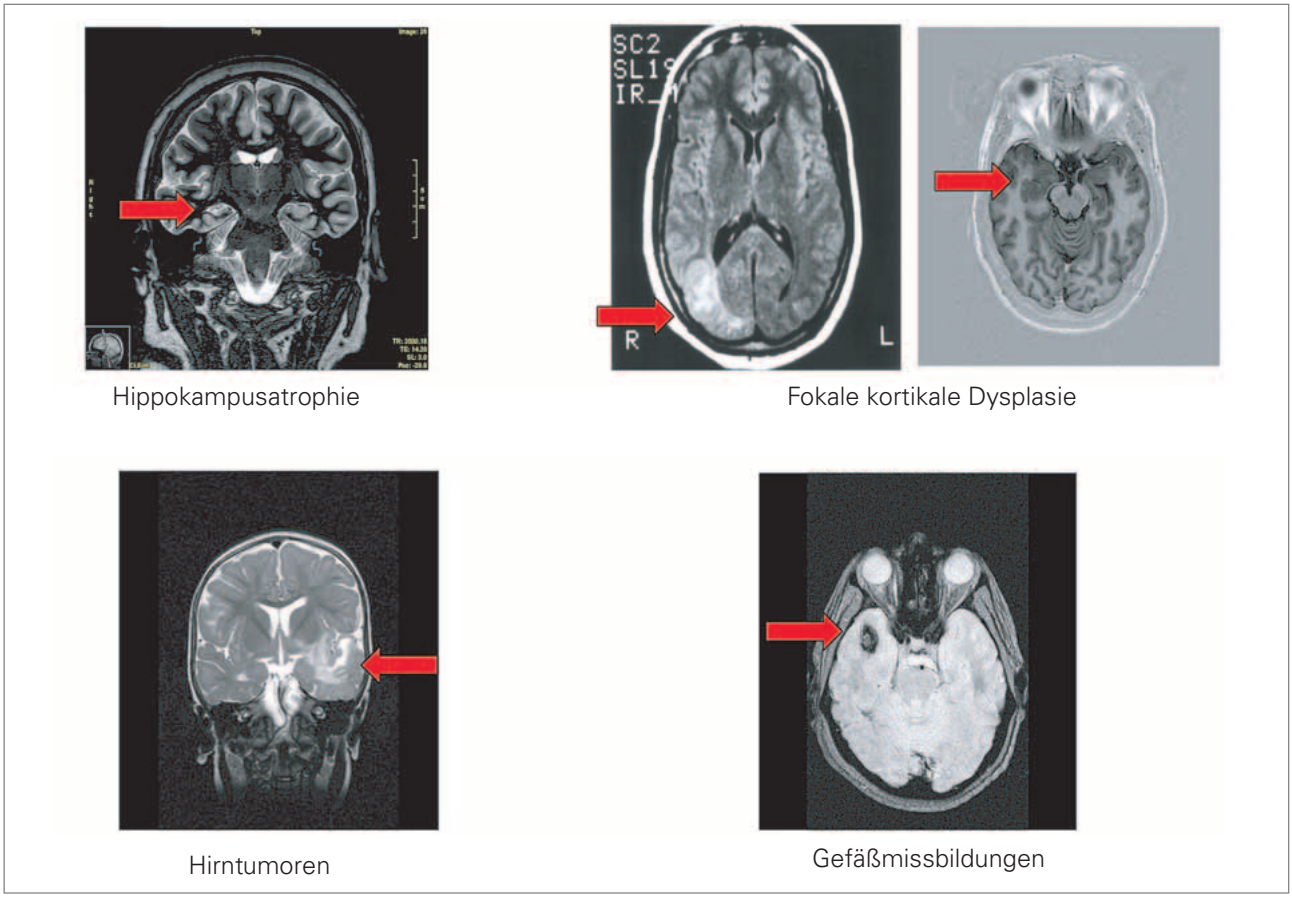

Abbildung 5: Strukturelle Befunde bei symptomatischen Epilepsien

Tabelle 1: Neue Klassifikation von epileptischen Anfällen*. Nach [30, 31].

Generalisierte Anfälle
Tonisch-klonisch (in jeder Kombination)
Absence
Typisch
Atypisch
Mit speziellen Merkmalen
Myoklonische Absence
Lidmyoklonien
Myoklonisch
Myoklonisch
Myoklonisch-atonisch
Myoklonisch-tonisch
Klonisch
Tonisch
Atonisch
Fokale Anfälle
Unbekannt
Epileptische Spasmen

*Ein Anfall, der nicht ohne Weiteres in eine der vorgestellten Kategorien eingeordnet werden kann, sollte als „nicht klassifiziert" betrachtet werden, bis weitere Informationen seine genaue Diagnose erlauben. Dies wird jedoch nicht als eine Klassifikationskategorie aufgefasst.

eingehen, die oft routinemäßiger Bestandteil der Abklärung sind. Diese beinhalten die kognitive und entwicklungsbezogene Vorgeschichte und deren entsprechende Folgen, die Ergebnisse der neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Untersuchung, detaillierte Merkmale des iktalen und interiktalen EEGs, strukturelle Bildgebungsbefunde, provozierende oder Triggerfaktoren, zeitliche Muster des Auftretens von Anfällen in Bezug auf den Schlaf, das Manifestationsalter, die Assoziation mit spezifischen Fehlbildungstypen der kortikalen Entwicklung sowie spezifische Ursachen, wie z. B. Ionenkanalkrankheiten, wobei innerhalb dieser Kategorie nach spezifischen Ionenkanalgenen klassifiziert werden könnte, wie es z. B. für das lange QT-Syndrom erfolgt ist.

Natürlicher Verlauf bzw. natürliche Entwicklung

Der natürliche Verlauf bzw. die natürliche Entwicklung der Erkrankung erhält in der neuen Klassifikation einen zentralen Stellenwert. Insbesondere wird das Konzept der „epileptischen Enzephalopathie" wieder eingeführt. Darunter werden kognitive und Verhaltensstörungen als Folgen epileptischer Aktivität verstanden, unabhängig davon bzw. zusätzlich zu dem, was man schon alleine wegen der zugrunde liegenden Pathologie (z. B. kortikale Malformation) erwarten würde. Dies beinhaltet auch die Vorstellung, dass eine Unterbindung der epileptischen Aktivität zu einer Verbesserung der Kognition und des Verhaltens führen kann. Die Bezeichnung „katastrophal" sollte aufgrund der damit verbundenen starken emotionalen Untertöne nicht mehr verwendet werden. Ebenso wird der Begriff „benigne" nicht mehr empfohlen, da damit über eine Vielzahl von zerebralen Störungen einschließlich kognitiver, verhaltensmäßiger und psychiatrischer Erkrankungen hinweggetäuscht wird. Stattdessen wird der beschreibende Ausdruck „selbstlimitierend" für die hohe Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission in einem bestimmten Alter vorgeschlagen. Bei den bisher als idiopathisch bezeichneten Syndromen neigen die meisten Patienten dazu, auf Medikamente anzusprechen, sodass diese als „pharmakoresponsiv" bezeichnet werden könnten.

Festzuhalten bleibt, dass diese Klassifikation noch Gegenstand intensiver Diskussion ist und derzeit noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden hat [33–39].

Behandlungsziele

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend erkannt, dass eine optimale Epilepsiebehandlung über die bloße Anfallskontrolle hinausgeht. Die anderen, zumeist ebenso wichtigen Behandlungsziele können wie folgt zusammengefasst werden: Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie, einfache Handhabung der Medikation für Patient und Arzt, günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen (insbesondere psychiatrische Erkrankungen und neuropsychologische Störungen) sowie Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten) (Tab. 3) [21].

Optimale Anfallskontrolle

Die optimale Anfallskontrolle ist sicherlich das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung und bedeutet Anfallsfreiheit. So bestehen bei anfallsfreien Patienten keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität und eine der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Beschäftigungsrate [40]. Anfallsfreiheit muss deshalb bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden, einer Bagatellisierung von so genannten „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 [21].

Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie

Die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bedeutet die Beseitigung oder Minimierung von Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit der antiepileptischen Medikation ist von entscheidender Bedeutung für die Lebensqualität von Epilepsiepatienten. In einer europäischen Befragung von > 5000 Epilepsiepatienten berichteten 88 % der Patienten über zumindest eine Nebenwirkung der medikamentösen Therapie, bei $^1/_3$ musste die Medikation wegen Nebenwirkungen im vergangenen Jahr geändert werden. Die Häufigkeit von medikamentösen Nebenwirkungen wird durch die behandelnden Ärzte zumeist beträchtlich unterschätzt. Insbesondere bei Patienten mit chronischen, schwer behandelbaren Epilepsien kann auch mit umfangreichen medikamentösen Therapieversuchen nur selten Anfallsfreiheit erreicht werden. Deshalb muss in dieser Situation das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit modifiziert werden. Bei diesen (nicht-anfallsfreien) Patienten wird die Lebensqualität nämlich nicht durch

Tabelle 2: Neue Klassifikation elektroklinischer Syndrome und anderer Epilepsien. Nach [30, 31].

Elektroklinische Syndrome nach Manifestationsalter geordnet*

Neugeborenenzeit

Benigne familiäre neonatale Epilepsie (BFNE)

Frühe myoklonische Enzephalopathie (FME)

Ohtahara-Syndrom (OS)

Säuglingsalter

Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen

West-Syndrom (WS)

Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI)

Benigne frühkindliche Epilepsie (BFE)

Benigne familiäre frühkindliche Epilepsie (BFFE)

Dravet-Syndrom (DS)

Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progredienten Störungen

Kindheit

Fiebergebundene Anfälle plus (FA+; „Fieberkrämpfe" plus; können im Kleinkindalter beginnen)

Panayiotopoulos-Syndrom

Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher astatischen) Anfällen

Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BEZTS; Rolando-Epilepsie)

Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)

Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ)

Epilepsie mit myoklonischen Absencen

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)

Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-und-Wave-Entladungen im Schlaf (CSWS)**

Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)

Kindliche Absencenepilepsie (KAE)

Adoleszenz bis Erwachsenenalter

Juvenile Absenzenepilepsie (JAE)

Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)

Epilepsie mit ausschließlichen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

Progressive Myoklonusepilepsien (PME)

Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM)

Andere familiäre Temporallappenepilepsien

Weniger spezifische Altersbeziehung

Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci (Kindheit bis Erwachsenenalter)

Reflexepilepsien

Unverwechselbare Konstellationen

Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (MTLE mit HS)

Rasmussen-Syndrom

Gelastische Anfälle bei hypothalamischen Hamartomen

Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie (-Syndrom)

Epilepsien, die nicht in diese diagnostischen Kategorien passen, können zunächst auf der Basis des Vorhandenseins oder Fehlens einer bekannten strukturellen oder metabolischen Störung (vermutliche Ursache) und dann auf der Basis des primären Anfallsbeginns (generalisiert vs. fokal) unterschieden werden.

Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen

Malformationen der kortikalen Entwicklung (Hemimegalenzephalie, Heterotopien etc.)

Neurokutane Syndrome (Tuberöse-Sklerose-Komplex, Sturge-Weber- Syndrom etc.)

Tumoren

Infektionen

Traumen

Angiome

Perinatale Insulte

Schlaganfälle

etc.

Epilepsien unbekannter Ursache

Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Form der Epilepsie *per se* betrachtet werden

Benigne neonatale Anfälle (BNA)

Fiebergebundene Anfälle (FA, „Fieberkrämpfe")

*Diese Einordnung erfolgt ohne Bezug zur Ätiologie.

**Diese Epilepsieform wird manchmal auch als Epilepsie mit Status epileptici im Schlaf (ESES) bezeichnet.

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" [41]. Hier sei daraufhin gewiesen, dass Patienten auch bei so genannten „niedrigen Dosierungen" oder Serumkonzentrationen im so genannten „Referenzbereich" unter Nebenwirkungen leiden können, auf die reagiert werden muss.

Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können bei hepatal metabolisierten Medikamenten Dosisanpassungen erforderlich sein, diese Medikamente sind aber nicht grundsätzlich kontraindiziert. Lediglich Valproinsäure sollte aufgrund von möglichen Ammoniakerhöhungen vermieden werden. Viele Antiepileptika führen zu einer asymptomatischen Erhö-

Tabelle 3: Behandlungsziele in der Epilepsietherapie

- Optimale Anfallskontrolle = Anfallsfreiheit
- Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie
- Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen
- Einfache Handhabung der Medikation für Patient und Arzt
- Günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen (insbesondere psychiatrische Erkrankungen, neuropsychologische Störungen und Schlafstörungen)
- Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten)

hung von Leberfunktionsparametern (insbesondere von GGT, seltener von GOT und GPT). Stabile Erhöhungen der Transaminasen um das 2–3-Fache des oberen Grenzwerts können dabei toleriert werden, erschweren aber das Monitoring einer begleitenden Lebererkrankung [42]. Eine positive Anamnese für Nierensteine stellt eine relative Kontraindikation für die Verwendung von Topiramat und Zonisamid dar, da diese Substanzen die Bildung von Nierensteinen begünstigen [43]. Carbamazepin und Oxcarbazepin können zu Hyponatriämien führen und sollten deshalb bei bereits bestehender Hyponatriämie oder bei bestehenden Risikofaktoren für Hyponatriämien vermieden werden (z. B. höheres Lebensalter, Anamnese mit exzessiver Wasseraufnahme, Einschränkung der Nierenfunktion, Einnahme von andere Medikamenten, die eine Hyponatriämie induzieren können) [44]. Carbamazepin kann zu atrioventrikulären Blockierungen führen und ein Sick-Sinus-Syndrom verschlechtern [42]. Diese Nebenwirkung konnte allerdings in einer rezenten kontrollierten Studie nicht bestätigt werden [45]. Zudem kann Carbamazepin eine Leukopenie verursachen und sollte deshalb bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen vermieden werden [42]. Valproinsäure verursacht eine dosisabhängige Thrombozytopenie bei bis zu 17 % der Patienten und sollte deshalb bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht eingesetzt werden [46].

Patienten mit Epilepsie leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger an Osteoporose. So haben nur 39 % der Epilepsiepatienten > 55 Jahre eine normale Knochenmineraldichte („bone mineral density" [BMD]), bei 35 % besteht eine Osteopenie und bei 26 % eine Osteoporose. Die Vergleichswerte in der Allgemeinpopulation liegen bei 84 % für eine normale BMD, bei 15 % für eine Osteopenie und bei 1 % für eine Osteoporose [47]. Folgende Mechanismen werden für diese antiepileptikainduzierte Osteopathie verantwortlich gemacht:

1. Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels (gesteigerter Abbau von Vitamin D in der Leber durch eine über Antiepileptika vermittelte Enzyminduktion)
2. Störung der intestinalen Kalziumresorption
3. Störungen der renalen tubulären Funktion mit Verlust von Kalzium und Phosphor
4. Störung des Sexualhormon-Stoffwechsels mit Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulins und konsekutivem Östrogenmangel
5. Störung des Knochenumbaus durch Osteoklastenstimulation und Aktivitätsminderung von Osteoblasten

Zur Prophylaxe der antiepileptikainduzierten Osteopathie werden u. a. die folgenden Maßnahmen empfohlen: Körperliche Aktivität und Koordinationsübungen, kalziumreiche Kost und Vitamin-D-Substitution, ausgewogene Sonnenexposition und knochenbewusste Lebensweise (Rauchen einstellen, Alkoholkonsum reduzieren) [47–50].

Schließlich können durch Antiepileptika verursachte Gewichtsveränderungen oft ein gravierendes Problem in der Therapieführung darstellen (Gewichtszunahme unter Valproinsäure, Gabapentin und Pregabalin; Gewichtsabnahme unter Topiramat, Zonisamid und Felbamat) [51].

Einfache Handhabung der Medikation für Arzt und Patient

Hier ist auf ein einfaches Dosierungsschema zu achten (die 2× tägliche Medikamentengabe ist zumeist ausreichend). Antiepileptika mit fehlendem oder geringem Interaktionspotenzial sind 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 [52].

Günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung, aber auch als bei anderen chronischen Erkrankungen.

Depression

Die Depression stellt die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung bei Epilepsie dar. Die Häufigkeit von Depressionen korreliert mit der Anfallskontrolle: Sie liegt zwischen 3 und 9 % bei gut kontrollierter Epilepsie, jedoch zwischen 20 und 55 % bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien [53]. Zudem besteht bei Epilepsiepatienten eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 10-fach erhöhte Suizidrate [54, 55]. Umgekehrt ist bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien anamnestisch signifikant häufiger eine Depression zu erheben als in einem Vergleichskollektiv [56, 57]. Diese bidirektionale Beziehung zwischen Epilepsie und Depression kann durch gemeinsame Pathomechanismen beider Erkrankungen erklärt werden [58]. Obwohl das Vorliegen und der Schweregrad einer Depression die wichtigsten Prädiktoren für die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten darstellen [59–61], werden Depressionen bei Epilepsiepatienten unterdiagnostiziert und -behandelt [62]. Eine psychopharmakologische Behandlung sollte bei Vorliegen einer Begleitdepression deshalb unverzüglich initiiert werden, das epileptogene Potenzial von Antidepressiva stellt dabei ein vernachlässigbares Risiko dar [53, 63].

Psychotische Störungen

Die Prävalenz psychotischer Störungen bei Epilepsiepatienten liegt zwischen 2 und 8 %, wobei so genannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen unterschieden werden können [64–66].

Angststörungen

Die Prävalenz von Angststörungen bei Epilepsiepatienten liegt zwischen 15 und 25 % [67, 68]. Man kann zwischen präiktaler, iktaler, postiktaler und interiktaler Angst unterscheiden [69–71].

Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Neuropsychologische Beeinträchtigungen, u. a. in den Bereichen Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Sprache, werden von nahezu der Hälfte der Patienten berichtet und im Wesentlichen durch die 3 folgenden Faktoren verursacht und beeinflusst [72–79]:

1. Morphologische Faktoren: Hier sind die Effekte von umschriebenen strukturellen Läsionen (so genannte epileptogene Läsion, d. h. die strukturelle Läsion, die für die Anfallserkrankung ursächlich verantwortlich ist), von diffusen Hirnschädigungen und schließlich von epilepsiechirurgischen Eingriffen zu unterscheiden. Das neuropsychologische Beeinträchtigungsprofil wird dabei sowohl durch die Lokalisation als auch die Art der epileptogenen Läsion (stationäre versus progressive Läsion) beeinflusst. Zudem können umschriebene Läsionen auch zu funktionellen Beeinträchtigungen in von der Läsion entfernten Hirnregionen führen (z. B. frontale und laterale temporale Funktionsstörungen bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie), was durch eine Störung von funktionellen Netzwerken erklärt werden kann. Diffuse Hirnschädigungen können häufig zu Epilepsien und neuropsychologischen Störungen führen. Schließlich müssen noch die neuropsychologischen Effekte von epilepsiechirurgischen Eingriffen erwähnt werden, wobei insbesondere auf postoperative Gedächtnis- und Sprachbeeinträchtigungen verwiesen sei.
2. Klinische und demographische Faktoren: Hier sind das Alter zu Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer, die Anfallsfrequenz und -schwere und das Geschlecht zu erwähnen. Ein früher Erkrankungsbeginn, eine lange Epilepsiedauer, häufige, generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie rezidivierende Status epileptici sind dabei Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen.
3. Funktionelle Faktoren: Dabei sind die Effekte der antiepileptischen Medikation, einer allfälligen psychiatrischen Komorbidität sowie von Anfällen und interiktalen epileptiformen Entladungen zu nennen.

Bereits Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien ohne Therapie, bei denen ein Medikamenteneffekt somit ausgeschlossen werden kann, zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kognitive Einschränkungen [78]. Das Vorhandensein von kognitiven Beeinträchtigungen ist auch einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die zu erwartende Anfallskontrolle [19].

Antiepileptika, die über eine Verminderung der bei der Epilepsie abnorm gesteigerten Exzitation wirken, können deshalb auch zu einer Beeinträchtigung von physiologischen Hirnfunktionen mit entsprechenden kognitiven Nebenwirkungen führen. Die negativen kognitiven Effekte der Antiepileptika sind dabei im Allgemeinen wesentlich geringer als die kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen der Epilepsieerkrankung, können allerdings für die Patienten eine zusätzliche kognitive Einschränkung bedeuten. Zumeist sind globale Funktionen, wie mentale und psychomotorische Geschwindigkeit, sowie Aufmerksamkeitsfunktionen betroffen. Generell erhöhen eine Polytherapie und hohe Dosen das Risiko für kognitive Nebenwirkungen [80].

Von den klassischen Antiepileptika zeigen Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure geringe und vergleichbare kognitive Nebenwirkungen in den Bereichen psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis. Das kognitive Nebenwirkungsprofil von Phenobarbital ist etwas ungünstiger [80, 81].

Von den neuen Antiepileptika haben insbesondere Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin ein günstiges kognitives Nebenwirkungsprofil und verursachen weniger kognitive Nebenwirkungen als die klassischen Antiepileptika [82]. Topiramat hat von den neuen Antiepileptika das größte Risiko für kognitive Nebenwirkungen, wobei es hier auch zu spezifischen Funktionsstörungen mit negativen Auswirkungen auf die Sprachfunktionen (z. B. Wortflüssigkeit) kommen kann [83, 84]. Dieses Risiko kann durch eine langsame Titration und eine niedrige Dosierung signifikant vermindert werden. Auch für Zonisamid wurden negative kognitive Effekte beschrieben [85].

Schlafstörungen

Schlafstörungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere nächtliche Anfälle führen zu Schlafstörungen und einem gestörten Schlafprofil. Diese Schlafstörungen führen wiederum zu einer signifikanten Beeinträchtigung der physischen und psychischen Lebensqualität [86].

Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen

Hier sind die speziellen Bedürfnisse von Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter, älteren und retardierten Patienten (z. B. paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Möglichkeit der Patienten, allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren) zu berücksichtigen.

Zusammenfassend sollte somit eine möglichst individualisierte Pharmakotherapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt wird – „individuelle Medikamente für individuelle Patienten“.

Behandlungsstrategien (Abb. 6)

Initiale Monotherapie

Generell sollte aus mehreren Gründen (Effektivität, klare Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Verminderung des teratogenen Potenzials, keine pharmakokinetischen und/oder -dynamischen Interaktionen, bessere Compliance, geringere Kosten) zunächst immer eine Monotherapie mit dem für die jeweilige Epilepsieform am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden (initiale Monotherapie) [1, 21]. Vor Beginn einer Pharmakotherapie kommt der möglichst genauen Eingrenzung der Epilepsieform entscheidende Bedeutung zu. Hier ist insbesondere die Unterscheidung zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien wichtig. Bei den meisten Patienten kann bereits mit einer relativ niedrigen Dosis das Therapieziel, nämlich Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen, erreicht werden, weshalb die grundsätzliche Strategie als „start low, go slow“ zusammengefasst werden kann [15, 87]. Zirka 40–50 % der Patienten werden und bleiben unter einer initialen Monotherapie

anfallsfrei [10]. Deshalb kommt insbesondere der Wahl des ersten Medikaments entscheidende Bedeutung zu, da bei bestehender Anfallsfreiheit eine Therapieumstellung immer schwer zu argumentieren ist.

Initiale Therapie fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter

Für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter sind mittlerweile (in alphabetischer Reihenfolge) Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Topiramat und Valproinsäure zugelassen. In den Zulassungsstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der antiepileptischen 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 besser verträglich als die Referenzsubstanz. Die kombinierte Studien-Abbruchrate aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen war also für die neuen Antiepileptika geringer, was einer höheren Effektivität entsprach (Effektivität = Wirksamkeit und Verträglichkeit) [88]. In einer großen, offenen, randomisierten kontrollierten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramat in der Behandlung fokaler Epilepsien verglichen. Ziel der Studie war es, das Vorgehen in der klinischen Praxis möglichst realistisch nachzuvollziehen. Für die eine primäre Zielvariable, die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (= Effektivität), war Lamotrigin signifikant besser als Carbamazepin, Gabapentin und Topiramat, im Vergleich zu Oxcarbazepin ergab sich ein nicht-signifikanter Vorteil. Bei der anderen primären Zielvariable – Zeit bis zu einer 12-monatigen Remission – war Carbamazepin signifikant wirksamer als Gabapentin und zeigte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin, Topiramat und Oxcarbazepin. Bei gleicher Effektivität war Topiramat wirksamer als Gabapentin, Gabapentin jedoch besser verträglich als Topiramat. Als Einschränkungen dieser Studie müssen das offene Studiendesign, die zumindest teilweise Verwendung von Carbamazepin in nicht-retardierter Form und der fehlende Vergleich mit Levetiracetam genannt werden [89]. Entsprechend den Leitlinien der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Neurologie sollten deshalb aufgrund 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 im Erwachsenenalter bevorzugt werden [9].

Generalisierte Epilepsien

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 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.

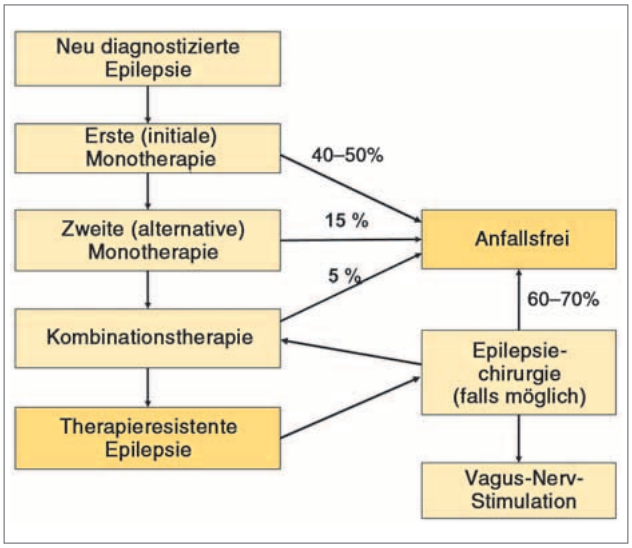

Abbildung 6: Behandlungsstrategien

Tabelle 4: Gründe für unbefriedigende Anfallskontrolle

- Schwer behandelbare Epilepsie
- Patient hat keine Epilepsie oder leidet neben epileptischen auch an nicht-epileptischen psychogenen Anfällen
- Falsche Klassifikation des Anfallsleidens
- Unzureichende Dosierung der Medikamente
- Fehler bei der Kombination von mehreren Antiepileptika
- Mangelnde Compliance

Lamotrigin ist eine Alternative bei der Absence-Epilepsie des Schulalters und bei der juvenilen Absence-Epilepsie [90]. 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 [91].

Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Aufwach-Grand-mal-Epilepsie sind Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam und Zonisamid mögliche Alternativen, wobei Lamotrigin myoklonische Anfälle verschlechtern kann [88, 92–95].

In einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie wurden Valproinsäure, Lamotrigin und Topiramat in der Behandlung von generalisierten bzw. unklassifizierbaren Epilepsien verglichen [96]. Für eine primäre Zielvariable, die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (= Effektivität), war Valproinsäure signifikant besser als Topiramat, im Vergleich zu Lamotrigin ergab sich ein nicht-signifikanter Vorteil. Bei der anderen primären Zielvariable, der Zeit bis zu einer 12-monatigen Remission, war Valproinsäure signifikant wirksamer als Lamotrigin, gegenüber Topiramat ergab sich kein signifikanter Un-

Tabelle 5: Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Carbamazepin	Fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle	Hohe Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, breite Erfahrungsgrundlage, gute Verträglichkeit	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle); kann Absencen, myoklonische und atonische Anfälle auslösen; vorübergehende Nebenwirkungen bei Therapiebeginn; allergische Hautreaktionen; Blutbildveränderungen; Hyponatriämien; kardiale Reizleitungsstörungen; Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Eslicarbazepin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, selten allergische Reaktionen; selten Hyponatriämien, günstige Pharmakokinetik (geringes Interaktionspotenzial, geringe Proteinbindung, lange Halbwertszeit)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), Schwindel, Müdigkeit, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva
Ethosuximid	Absencen, insbesondere Absencen im Rahmen einer Absence-Epilepsie des Schulalters	Hocheffektives Antiepileptikum zur Behandlung von Absencen, gravierende Nebenwirkungen selten, günstige Pharmakokinetik, keine wesentlichen Interaktionen	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf Absencen, insbesondere keine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder myoklonische Anfälle), dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen, dosisunabhängige psychiatrische und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen
Felbamat	Lennox-Gastaut-Syndrom: Kombinationstherapie von fokalen Anfällen im Alter > 4 Jahre	Nachgewiesene Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom und bei fokalen Anfällen, generell gute Verträglichkeit	Seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (aplastische Anämie 1:4000, Leberversagen 1:26.000–1:34.000) machen engmaschige Laborkontrollen erforderlich; zentralnervöse Nebenwirkungen: Kopfschmerzen und Schlafstörungen; gastrointestinale Nebenwirkungen; Gewichtsabnahme
Gabapentin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen, Mittel der 1. Wahl bei der Altersepilepsie	Gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, praktisch keine Interaktionen, rasche Aufdosierung möglich	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), kann Absencen und Myoklonien verstärken, Müdigkeit, Schwindel, Gewichtszunahme, teilweise ungünstige Pharmakokinetik (3× tägliche Einnahme erforderlich, limitierte Resorption im höheren Dosisbereich)
Lacosamid	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, günstige Pharmakokinetik (keine Interaktionen, geringe Proteinbindung), intravenöse Verfügbarkeit	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle); Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, geringe Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG
Lamotrigin	Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Absence-Epilepsien, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, eingeschränkt bei juveniler myoklonischer Epilepsie Lennox-Gastaut-Syndrom	Breites Wirkspektrum, gute Verträglichkeit, positive psychotrope Effekte, keine Gewichtszunahme oder endokrinen Nebenwirkungen, keine chronischen Nebenwirkungen	Kann Myoklonien verstärken, Wirkungsabschwächung durch orale Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft, allergische Hautreaktionen (höhere Inzidenz bei Kindern), Schlafstörungen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika (insbesondere mit Valproinsäure)
Levetiracetam	Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Juvenile myoklonische Epilepsie Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen Status epilepticus	Hohe Wirksamkeit, breites Wirkspektrum (fokale und generalisierte Anfälle), gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine chronischen Nebenwirkungen, praktisch keine Interaktionen, intravenöse Verfügbarkeit	Müdigkeit, Schwindel, Aggressivität
Oxcarbazepin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Carbamazepin bei etwas besserer Verträglichkeit und einfacherer Pharmakokinetik, keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), Arzneimittelexantheme; Hyponatriämien (im Alter zunehmend), Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Phenobarbital	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Epilepsien	Mittel der ersten Wahl bei Neugeborenenkrämpfen, breites Wirkspektrum, allergische Reaktionen selten, Blutbildveränderungen sehr selten	Kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken, zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte, Kinder: Verhaltensauffälligkeiten, ältere Patienten: Verwirrtheitszustände), Libidoverlust, Potenzstörungen; Bindegewebserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome), Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Phenytoin	Reservemittel bei fokalen Anfällen Status epilepticus	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit zu Therapiebeginn, rasche Aufdosierung möglich, parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), kann Absencen verstärken,allergische Hautreaktionen, chronische Nebenwirkungen (Gingivahyperplasie, Vergröberung der Gesichtszüge, Hirsutismus), selten lokale Unverträglichkeit bei parenteraler Applikation, sättigbare Biotransformation, somit Akkumulation möglich, Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Pregabalin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen; günstige Pharmakokinetik (keine Interaktionen, keine hepatische Metabolisierung, rasche Aufdosierung möglich), günstige Beeinflussung von Begleiterkrankungen (Angststörungen, Schlafstörungen)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle),kann Myoklonien induzieren, Müdigkeit, Schwindel, Ataxien, Gewichtszunahme, periphere Ödeme
Primidon	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Anfällen	Breites Wirkspektrum, allergische Reaktionen selten, Blutbildveränderungen sehr selten	Wirksamkeit bei fokalen Anfällen geringer als die von Carbamazepin, kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken, schlechte Verträglichkeit zu Therapiebeginn, zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte, Kinder: Verhaltensauffälligkeiten, ältere Patienten: Verwirrtheitszustände), Libidoverlust, Potenzstörungen; Bindegewebserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome), Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Rufinamid	Kombinationstherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom, keine allergischen Reaktionen, gute Verträglichkeit, keine negativen kognitiven Effekte	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika
Tiagabin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine chronischen Nebenwirkungen	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), kann Absencen verstärken (bis zum Absencenstatus), gastrointestinale Nebenwirkungen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika, kurze Halbwertszeit
Topiramat	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Lennox-Gastaut-Syndrom Absence-Epilepsien, juvenile myoklonische Epilepsie, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Hohe Wirksamkeit; breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen, keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen, keine allergischen Reaktionen	Kognitive Nebenwirkungen, Gewichtsabnahme, psychiatrische Nebenwirkungen, Nierensteine, Parästhesien; Interaktionen mit anderen Antiepileptika, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva (bei Dosis > 200 mg)
Vigabatrin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen West-Syndrom	Hohe Wirksamkeit, Mittel der ersten Wahl beim West-Syndrom, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika (Ausnahme: Phenytoin), rasche Aufdosierung möglich	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle und infantile Spasmen), kann Absencen und Myoklonien induzieren, (irreversible) Gesichtsfelddefekte bei 30–40 % der Patienten, psychiatrische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme
Valproinsäure	Monotherapie bei fokalen und generalisierten Anfällen Status epilepticus	Breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen, keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen, gute Verträglichkeit; allergische Reaktionen selten, parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung)	Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial und negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung bei Exposition während der Schwangerschaft, daher limitierter Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter; Haarausfall; Tremor (dosisabhängig); Enzephalopathien; Auswirkungen auf Blutgerinnungssystem; sehr selten: akutes Leberversagen
Zonisamid	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit in der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien, breites Wirkspektrum; mögliche andere Indikationen: generalisierte Anfälle, Lennox-Gastaut-Syndrom, progressive Myoklonusepilepsien; lange Halbwertszeit	Müdigkeit, kognitive und psychiatrische Nebenwirkungen, Gewichtsabnahme, Nierensteine, Oligohidrose und Hyperthermie (selten), teratogenes Potenzial, Interaktionen mit anderen Antiepileptika

terschied. Die Vorteile von Valproinsäure werden allerdings, wie erwähnt, durch die Nebenwirkungen der Substanz relativiert.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom erweist sich in 80–95 % der Fälle als therapieresistent. Therapeutische Optionen beinhalten Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam, Zonisamid, Felbamat und Rufinamid [97].

Alternative Monotherapie und Kombinationstherapie

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) [1, 21].

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 Anfallsreduktion (> 50 %) erreicht werden (so genannte „Responder"), wobei die klinische Relevanz dieses Parameters fraglich ist [98]. Bei ca. 35 % der Patienten gelingt keine befriedigende medikamentöse Einstellung – es besteht eine therapieresistente bzw. schwer behandelbare Epilepsie [10].

Wenn mit der genannten Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann, sollte man sich zunächst die möglichen Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle vergegenwärtigen (Tab. 4). Im Falle einer schwer behandelbaren Epilepsie bestehen für das weitere Vorgehen dann folgende Möglichkeiten:

- Bei einer fokalen Epilepsie: Ist der Patient ein möglicher Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff? Wenn ja, sollte eine Zuweisung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik erfolgen.
- Umstellung von der Kombinations- auf eine Monotherapie: Durch Umstellung einer erfolglosen Kombinations- auf eine Monotherapie kann bei > 80 % der Patienten bei gleicher Anfallskontrolle eine Verringerung der Nebenwirkungen erzielt werden.
- Umstellung auf eine andere Kombinationstherapie.

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Antiepileptika sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Medikamentöse Therapieresistenz

2010 wurde durch eine „Ad hoc Task Force" der „ILAE Commission on Therapeutic Strategies" eine neue Definition der medikamentös therapieresistenten Epilepsie vorgestellt [11]. Diese Definition soll in der täglichen klinischen Praxis anwendbar sein und so dem primär versorgenden Arzt (Allgemeinmediziner, Neurologe, Epileptologe) ein Werkzeug in die Hand geben, um Patienten mit medikamentös therapieresistenten Epilepsien rasch zu erkennen und eine unverzügliche Zuweisung an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum zu ermöglichen.

Die Definition umfasst 2 „hierarchische" Ebenen („levels"): In **Level 1** wird der Outcome einer therapeutischen Intervention klassifiziert. Dabei werden einerseits die Anfallskontrolle (Kategorie 1: anfallsfrei, Kategorie 2: nicht anfallsfrei bzw. Behandlungsversagen, Kategorie 3: unbestimmt) sowie anderseits die Nebenwirkungen (A: keine Nebenwirkungen, B: Nebenwirkungen, C: unbestimmt) beurteilt. Damit ein Outcome in eine der genannten Kategorien klassifiziert werden kann, muss eine therapeutische Intervention passend („appropriate") und adäquat („adequate") sein. Eine Intervention ist dann passend, wenn für die vorliegenden Anfallstypen bzw. für das vorliegende Epilepsiesyndrom ein passendes Medikament gewählt wurde, d. h. die Wirksamkeit wurde bereits gezeigt, am besten in einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Intervention ist dann adäquat, wenn die Therapie in einer ausreichenden Dosierung für eine ausreichend lange Zeit erfolgte. Das Ergebnis einer Intervention wird als unbestimmt definiert, wenn sie nicht adäquat war, d. h. die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei unzureichender Dosierung abgebrochen wurde (z. B. aufgrund einer allergischen Reaktion) oder der Patient im Follow-up verloren wurde. Die Dauer der Anfallsfreiheit wird festgesetzt als entweder 12 Monate oder 3× das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention, was immer länger ist. Wenn ein Patient < 12 Monate, aber länger als 3× das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention anfallsfrei geblieben ist, wird sein Outcome als „unbestimmt" klassifiziert, erleidet er einen erneuten Anfall innerhalb von 12 Monaten, wird er als „nicht anfallsfrei" bzw. „Behandlungsversagen" klassifiziert. Nebenwirkungen werden entsprechend dem WHO Technical Report No 498 (1972) definiert als *„any response to an intervention which is noxious and unintended, and which occurs when the intervention is applied with modalities normally used in humans for the treatment of epilepsy"*, also *„jegliche Reaktion auf eine Intervention, die schädlich und unbeabsichtigt ist und die bei einer Intervention, die unter Modalitäten auftritt, die normalerweise für die Behandlung von Epilepsien angewendet werden"*.

In **Level 2** erfolgt die Definition der therapieresistenten Epilepsie: *„Drug resistant epilepsy may be defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom"*, d. h. *„eine therapieresistente Epilepsie kann definiert werden als das Versagen von adäquaten Versuchen von 2 tolerierten und passend gewählten und verwendeten Antiepileptika-Therapieplänen (entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie), um anhaltende Anfallsfreiheit zu erreichen"*. In anderen Worten entspricht eine Therapieresistenz einem Outcome der Kategorie 2 für mindestens 2 Therapiepläne, wobei für die derzeitige Therapie kein Outcome der Kategorie 1 gegeben sein darf. Dabei ist zu beachten, dass die Epilepsie eines Patienten als dynamischer und nicht als statischer Prozess anzusehen ist und die Einstufung als therapieresistent nur für einen gegebenen Zeitpunkt gültig ist und nicht bedeutet, dass der Patient niemals anfallsfrei werden kann. Zudem ist es möglich, dass ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt weder die Definition von An-

fallsfreiheit noch von Behandlungsversagen erfüllt, das Ansprechen auf die Therapie wird dann vorübergehend als „undefiniert“ klassifiziert.

Generika

Grundsätzlich liegen die zulässigen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Generika gegenüber dem Originalpräparat bei 25 % nach oben und 20 % nach unten, d. h. bei 80–125 %. Schwankungsbreiten von 10–20 % kommen bei vielen Patienten bei Mehrfachmessungen und wechselndem Einnahmezeitpunkt eines Medikamentes vor und sind somit nicht als besonders kritisch zu werten. Grundsätzlich spricht nichts gegen die Verwendung eines Generikums, da bei jedem Patienten der optimale Wirkspiegel ohnehin individuell festzulegen ist. Die Leitlinienempfehlung der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Neurologie lauten daher: *„Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel sollte vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann diskutiert werden. Hier ist über eine Medikamentenanamnese in Betracht zu ziehen, wie schwierig oder leicht es war, den Patienten einzustellen. Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wieder gewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen u. U. auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Zudem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum ein“*. Jedenfalls sollte ein ständiger Wechsel zwischen Originalpräparat und Generikum sowie von einem Generikum auf ein anderes vermieden werden [9]. In rezenten Studien konnten eine erhöhte Inanspruchnahme von ambulanten und stationären medizinischen Leistungen, eine Verlängerung der Krankenhausaufenthalte, eine erhöhte Verletzungsrate und schließlich höhere medizinische Kosten bei Verwendung von Generika im Vergleich zu den Originalpräparaten nachgewiesen werden [99, 100].

Spezielle Patientengruppen

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind einerseits Interaktionen mit der Pille und andererseits eine mögliche Schwangerschaft bei der Wahl des Antiepileptikums zu berücksichtigen. Die folgenden Antiepileptika vermindern die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon und Topiramat (ab einer Dosis > 200 mg/d). Für die folgenden Antiepileptika ergeben sich hingegen keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva: Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid (Tab. 6). Zu beachten ist zudem, dass Lamotrigin zwar keinen Einfluss auf orale Kontrazeptiva hat, umgekehrt aber orale Kontrazeptiva den Serumspiegel von Lamotrigin signifikant absenken.

Eine Schwangerschaft hat im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf die Anfallsfrequenz. Bei Frauen mit Epilepsie besteht zudem kein signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (ungeplante Sectio, späte vaginale Blutungen, vorzeitige Wehen, Frühgeburten). Generalisierte tonisch-klonische Anfälle der Mutter können durch abdominelle Traumen zu einer direkten bzw. über hypoxisch-ischämische Mechanismen durch eine verminderte plazentare Perfusion zu einer sekundären Schädigung des Kindes führen, deshalb ist insbesondere in der Schwangerschaft eine optimale Anfallskontrolle anzustreben. Eine Monotherapie ist im Allgemeinen mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von großen Missbildungen assoziiert. Eine Kombinationstherapie sollte jedoch nach Möglichkeit vermieden werden. Der teratogene Effekt ist nur bis zur 12. Schwangerschaftswoche gegeben. Die einzige Ausnahme mit einem erhöhten teratogenen Risiko ist Valproinsäure in einer Tagesdosis > 1000 mg. Grundsätzlich sollte immer Folsäure in einer Tagesdosis von 5 mg verabreicht werden. Eine Schwangerschaft führt zu einem signifikanten Abfall des Lamotrigin-Spiegels, eine entsprechende Dosisanpassung ist deshalb erforderlich. Auch für Oxcarbazepin und Levetiracetam konnten signifikante Reduktionen der Serumspiegel gezeigt werden, sodass regelmäßige Serumspiegelkontrollen angeraten werden. Die Geburt ist unproblematisch, eine Epilepsie ist keine Indikation für eine Sectio. Stillen ist erlaubt, die Frauen sollten dazu ermutigt werden [101–103]. Zudem müssen hier noch die negativen Effekte auf die langfristige kognitive Entwicklung von Kindern erwähnt werden, die *in utero* gegenüber Valproinsäure exponiert wurden [104, 105].

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von Epilepsien bei älteren Menschen hat in den vergangenen Jahren signifikant zugenommen. Dies ist einerseits durch die allgemeine demographische Entwicklung und die entsprechend zunehmende Zahl von alternden Epilepsiepatienten erklärbar, andererseits durch die zunehmende Inzidenz der Epilepsie im höheren Lebensalter ($^1/_3$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!). Durch Reduktion der Absorption, Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion und Verminderung des Albumins kommt es zu einer veränderten Pharmakokinetik der Antiepileptika im Alter. Zudem kommt es auch zu Änderungen der Pharmakodynamik, d. h. Nebenwirkungen können bereits bei relativ niedrigen Serumspiegeln auftreten. Antiepileptika müssen daher grundsätzlich niedriger und vorsichtiger dosiert werden. Zudem müssen auch die im Alter zunehmend häufigen Komorbiditäten (Erkrankungen von Herz, Niere, Knochen und Blutgerinnung sowie psychische Erkrankungen) berücksichtigt werden. Bei verminderter Kreatinin-Clearance ist besondere Vorsicht geboten bei der Dosierung von Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin und Vigabatrin, jedoch auch bei anderen Substanzen, die zumindest teilweise über die Niere ausgeschieden werden. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen und kognitiven Nebenwirkungen sollten Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Carbamazepin ist vor allem auf eine vorbestehende AV-Blockierung zu achten. Ebenso sollten keine enzyminduzierenden Substanzen bei Osteoporose eingesetzt werden. Entsprechend der aktuellen Studienlage sollten deshalb bevorzugt Gabapentin und Lamotrigin verwendet werden. Daneben wird auch Levetiracetam aus pharmakologischen Überlegungen von Experten

empfohlen, wobei hierfür allerdings keine Studiendaten vorliegen [9, 106–108].

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 („Fokuslokalisation"), kann durch einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit erreicht werden. In Österreich leben derzeit ca. 14.000 Patienten, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten, jährlich kommen 150–200 weitere Patienten hinzu. Die überwiegende Mehrzahl der chirurgischen Eingriffe erfolgt am Schläfenlappen, wobei hier Anfallsfreiheit bei > 60–70 % der Patienten erzielt werden kann [109]. Die überlegene Wirksamkeit epilepsiechirurgischer Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung ist durch eine randomisierte Studie belegt [110]. Die Erfolgsraten bei den extratemporalen Epilepsien sind wesentlich ungünstiger, insbesondere wenn keine Läsion identifiziert werden kann [111]. Leider erfolgt die Zuweisung zur Epilepsiechirurgie auch heute noch außerordentlich spät – durchschnittlich erst 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Die Patienten sollten deshalb nach 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 [112].

Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) stellt bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem Anfallsleiden, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte, eine mögliche therapeutische Option dar. Weltweit sind bislang > 100.000 Stimulatoren implantiert worden. 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 > 50%-igen Anfallsreduktion. Anfallsfreiheit kann jedoch nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation hat zusätzlich den potenziellen Vorteil eines antidepressiven Effekts [9, 112, 113].

Tabelle 6: Interaktion von Antiepileptika mit oralen Kontrazeptiva

Antiepileptika, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinflussen	Antiepileptika, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva nicht beeinflussen
Carbamazepin	Gabapentin
Eslicarbazepin	Lacosamid
Oxcarbazepin	Lamotrigin
Phenytoin	Levetiracetam
Phenobarbital	Pregabalin
Primidon	Tiagabin
Topiramat (ab einer Dosis > 200 mg/d)	Valproinsäure
	Vigabatrin
	Zonisamid

Beendigung der Therapie

Generell sollte frühestens nach 2-jähriger Anfallsfreiheit ein Absetzversuch unternommen werden, bei bestimmten Epilepsiesyndromen, wie z. B. der juvenilen myoklonischen Epilepsie, frühestens nach 5 Jahren, obwohl hier manche Autoren eine lebenslange Therapie für sinnvoll erachten. Insgesamt sollte die Beendigung der antiepileptischen Therapie nicht nach der Zahl der anfallsfreien Jahre determiniert werden, sondern vielmehr dadurch, ob die epilepsieauslösende Ursache wirklich weggefallen ist (z. B. ist keine Änderung der genetischen Disposition bei vielen idiopathischen generalisierten Epilepsien zu erwarten, auch strukturelle Veränderungen persistieren). Nur Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, haben nach Ende der Therapie ein geringes Rückfallrisiko [2, 9].

Relevanz für die Praxis

Eine Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 7–8/1000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten im höheren Lebensalter ($^1/_3$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!). Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine therapieresistente Epilepsie, bei $^2/_3$ aller Patienten muss die antiepileptische Therapie lebenslang fortgeführt werden. Die medikamentöse Therapie wird durch die Faktoren Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Komorbidität bestimmt. Lamotrigin und Levetiracetam sind die Mittel der ersten Wahl in der Therapie der fokalen Epilepsien bei Erwachsenen. In der Schwangerschaft sollten eine Therapie mit Valproinsäure und eine Polytherapie nach Möglichkeit vermieden werden. Das Vorliegen einer medikamentösen Therapieresistenz kann und sollte nach klar definierten Kriterien rasch festgestellt werden. In diesem Fall müssen die Patienten an ein Epilepsiezentrum mit den Möglichkeiten der prächirurgischen Diagnostik überwiesen werden. Die Epilepsiechirurgie stellt eine hocheffektive und sichere Behandlungsmethode für selektierte Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien dar und sollte frühzeitig eingesetzt werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation ist ein palliatives Verfahren für Patienten, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte.

Interessenkonflikt

CB erhielt Vortrags- oder Beraterhonorare von Actelion, Bayer Schering Pharma, Cyerbonics, Desitin, Eisai, Glaxo-Smith-Kline, GL-Pharma, Janssen-Cilag, Medtronic, Pfizer und UCB.

Literatur:

1. Baumgartner C. Handbuch der Epilepsien. Springer, Wien-New York, 2001.
2. Baumgartner C. Epilepsie – Diagnostik und Therapie. Klin Neurophysiol 2010; 41: 167–82.
3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010; 51: 671–5.
4. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med 1998; 338: 429–34.
5. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991; 41: 965–72.
6. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. Epilepsia 2008; 49 (Suppl 1): 45–9.
7. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, 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.
8. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 47–57.
9. Elger CE, Beyenburg S, Denning D, et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart-New York, 2008; 2–16.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314–9.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51: 1069–77.
12. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. Brain 2006; 129: 617–24.
13. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. Epilepsia 1996; 37: 24–30.
14. Sillanpaa M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. Brain 2009; 132: 989–98.
15. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001; 42: 1255–60.
16. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998; 51: 1256–62.
17. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No. 118 and No. 264 Group. Neurology 1996; 47: 68–76.
18. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Res 2007; 75: 192–6.
19. Aikia M, Kalviainen R, Mervaala E, et al. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. Epilepsy Res 1999; 37: 159–67.
20. Stefan H. Epilepsien: Diagnose und Behandlung. Thieme, Stuttgart-New York, 1999.
21. Schmidt D, Elger CE. Praktische Epilepsiebehandlung. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York, 2002.
22. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. Clin Neurophysiol 1999; 110: 1671–97.
23. Blume WT. Current trends in electroencephalography. Curr Opin Neurol 2001; 14: 193–7.
24. Pedley TA, Mendiratta A, Walczak TS. Seizures and epilepsy. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; 506–87.
25. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia 1987; 28: 331–4.
26. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 643–7.
27. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M, et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. Mitteilungen der Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2003; 3: 2–13.
28. 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.
29. 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.
30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 2010; 51: 676–85.
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. Akt Neurol 2010; 37: 120–30.
32. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001; 42:1212–8.
33. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. Epilepsia 2010; 51: 720–2.
34. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. Epilepsia 2010; 51: 713–4.
35. Fisher RS. What is a classification essay? Epilepsia 2010; 51: 714–5.
36. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? Epilepsia 2010; 51: 718–20.
37. Shinnar S. The new ILAE classification. Epilepsia 2010; 51: 715–7.
38. Shorvon S, Guerrini R. Acute symptomatic seizures – should we retain the term? Epilepsia 2010; 51: 722–3.
39. Krämer G. Schon wieder eine neue Klassifikation und Nomenklatur epileptischer Anfälle und Epilepsien? Akt Neurol 2010; 37: 119.
40. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, et al. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. Neurology 1999; 53: 162–6.
41. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. Neurology 2004; 62: 23–7.
42. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. N Engl J Med 2008; 359: 166–76.
43. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. Neurology 2004; 63: S24–S29.
44. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, et al. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. Semin Dial 2006; 19: 408–16.
45. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP, et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. Epilepsia 2009; 50: 1841–9.
46. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia 2008; 49: 438–45.
47. Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie. Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Früherkennung, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1475–9.
48. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? Seizure 2008; 17: 181–6.
49. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005; 112: 277–86.
50. Nakken KO, Tauboll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 561–71.
51. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. Epilepsia 2007; 48 (Suppl 9): 42–5.
52. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 4): 31–7.
53. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 388–98.
54. Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. Acta Psychiatr Scand 1987; 76: 339–45.
55. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4 (Suppl 3): S31–S38.
56. Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. Epilepsy Res 1990; 6: 66–81.
57. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. Ann Neurol 2000; 47: 246–9.
58. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. Epilepsy Curr 2005; 5: 21–7.
59. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4 (Suppl 4): S26–S30.
60. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology 2004; 62: 258–61.
61. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. Seizure 1999; 8: 88–92.
62. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? Epilepsy Behav 2000; 1: 100–5.
63. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. Epilepsy Behav 2005; 7: 602–19.
64. Schmitz B, Wolf P. Psychosis in epilepsy: frequency and risk factors. J Epilepsy 1995; 8: 295–305.
65. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. Epilepsy Behav 2000; 1: 219–27.
66. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 365–72.
67. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 4): 45–9.
68. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 11: 118–24.
69. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. Epilepsy Behav 2003; 4 (Suppl 4): S20–S25.
70. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. Epilepsy Behav 2005; 7: 161–71.
71. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen. Erkennen und Behandeln. Nervenarzt 2005; 76: 1077–91.
72. Baumgartner C, Lehner-Baumgartner E. The functional deficit zone – general principles. In: Lüders HO (ed). Textbook of Epilepsy Surgery. Informa Healthcare, London, 2008; 781–91.
73. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurol 2004; 3: 663–72.
74. Helmstaedter C. Neuropsychologie bei Epilepsie. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (Hrsg). Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger Publishers, Lisse, NL, 2000; 571–80.
75. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. Curr Opin Neurol 2001; 14: 211–6.
76. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. Epilepsy Behav 2004; 5 (Suppl 1): S14–S20.
77. Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Epilepsien. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, et al. (Hrsg). Klinische Neuropsychologie: Grundlagen – Diagnostik – Rehabilitation. Springer, Wien, 2006; 315–26.
78. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. Epilepsy Curr 2007; 7: 1–6.
79. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? Lancet Neurol 2008; 7: 151–60.
80. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. Neuropsychol Rev 2007; 17: 413–25.
81. Meador KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. Epilepsy Res 2006; 68: 63–7.
82. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. Drugs 2002; 62: 593–604.
83. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. Epilepsy Res 2003; 54: 171–8.
84. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2004; 5 (Suppl 1): S60–S65.
85. Park SP, Hwang YH, Lee HW, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. Epilepsy Behav 2008; 12: 102–8.
86. Baumgartner C, Gallmetzer P, Zeitlhofer J. Schlafstörungen bei Epilepsie. Klin Neurophysiol 2008; 39: 230–6.
87. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007; 68: 402–8.
88. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial mono-

therapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094–120.

89. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. 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: 1000–15.

90. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord 2007; 9: 353–412.

91. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med 2010; 362: 790–9.

92. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62: 1252–60.

93. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 9): 161–8.

94. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 9): 112–6.

95. Hitiris N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 9): 149–53.

96. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1016–26.

97. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62: 1261–73.

98. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2010; 51: 7–26.

99. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. Neurology 2010; 74: 1566–74.

100. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. Epilepsy Behav 2010; 18: 437–44.

101. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 126–32.

102. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 133–41.

103. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 142–9.

104. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360: 1597–605.

105. Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero. Curr Opin Neurol 2009; 22: 162–6.

106. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. Lancet Neurol 2009; 8: 1019–30.

107. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. BMJ 2005; 331: 1317–22.

108. Krämer G. Epilepsien im höheren Lebensalter. Thieme, Stuttgart, 1998.

109. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology 2003; 60: 538–47.

110. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001; 345: 311–8.

111. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain 2005; 128: 1188–98.

112. Baumgartner C. Epilepsiechirurgie und Neurostimulation. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10: 40–54.

113. Baumgartner C. Neurostimulation zur Behandlung von Epilepsien – Eine kritische Bilanz. Nervenheilkunde 2007; 26: 999–1005.

Univ.-Prof. DI Dr. med. Christoph Baumgartner

1977–1982 Studium der Technischen Mathematik, Technische Universität Wien; 1982 Graduierung zum Diplomingenieur; 1978–1984 Medizinstudium, Universität Wien; 1984 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde „sub auspiciis praesidentis rei publicae"; 1984–1991 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Universitätsklinik für Neurologie, Wien; 1987–1989 Research Fellow, Department of Neurology, University of California, Los Angeles; 1991–1992 Clinical Fellow, Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; 1992 Habilitation, Verleihung der Venia docendi für das Fach Neurologie; 1997 Verleihung des Amtstitels „Außerordentlicher Universitätsprofessor"; 1992–2008 stationsführender Oberarzt und Leiter des Epilepsiezentrums an der Universitätsklinik für Neurologie Wien; seit 2008 Vorstand der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; seit 2009 Leiter des Karl-Landsteiner-Instituts für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie. 2010 Verleihung des Berufstitels Universitätsprofessor.

Forschungsschwerpunkte: Klinische Epilepsieforschung, klinische Neurophysiologie, prächirurgische Epilepsiediagnostik.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
II. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Lecture Board:
Univ.-Doz. Dr. Michael Feichtinger, Graz
Univ.-Doz. Dr. Martin Graf, Wien
Univ.-Prof. Dr. Eugen Trinka, Salzburg

DFP online Literaturstudium
Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte" publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

http://www.meindfp.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**