

Diagnostik und Therapie von Epilepsien

Thomas Dorn, Hans-Jürgen Huppertz, Heinrich Vogt, Reinhard Ganz, Ritva-Annelie Sälke-Kellermann, Günter Krämer

Schweizerisches Epilepsiezentrum, Zürich

Quintessenz

- Die Untersuchung und Darstellung der Natur epileptischer Anfälle ermöglicht eine Klassifikation der vorliegenden Epilepsie sowie die Klärung ihrer Ursache. Dies bestimmt die weitere Therapiestrategie (Medikamentenauswahl, allenfalls Epilepsiechirurgie im weiteren Verlauf).
- Mit einer Pharmakotherapie wird bei systematischer Therapieführung – initiale Monotherapie, bei deren Versagen alternative Monotherapie(n) und schliesslich auch übersichtliche Kombinationstherapien – bei 70% aller Epilepsiepatienten Anfallsfreiheit erreicht. Bei Pharmakoresistenz kann ein beträchtlicher Anteil der Patienten durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei werden.
- Bei der Betreuung der Patienten ist neuropsychologischen und psychiatrischen Begleitsymptomen bzw. -erkrankungen gebührend Rechnung zu tragen, da sie häufig die Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und die psychosoziale Situation des Patienten mehr beeinträchtigen als die Anfälle selbst.

Summary

Diagnosis and (pharmacological) treatment of the epilepsies



- *When the nature of epileptic seizures has been investigated and described, it is possible to classify the epilepsy in question and identify its cause. This determines the therapeutic strategy (selection of antiepileptic drugs and possibly epilepsy surgery in the further course).*
- *With systematic pharmacotherapy – initial monotherapy, alternative monotherapy/-ies if this proves unsuccessful, and finally combination therapy – 70% of epilepsy patients become seizure-free. In the event of drug resistance a significant proportion of patients can become seizure-free by surgical treatment.*
- *Care of epileptic patients should also adequately address neuropsychological and psychiatric symptoms and diseases, since they may have a stronger impact on the patient's quality of life, employment and psychosocial situation than the seizures themselves.*

Definitionen – epileptischer Anfall und Epilepsien

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine vorübergehende Funktionsstörung des Gehirns, bei der es zu einer exzessiven Synchronisierung der neuronalen Aktivität im zerebralen Kortex kommt, was je nach Lokalisation und Ausdehnung zu unterschiedlichen Symptomen führt. Das Auftreten eines epileptischen Anfalls bei einem Patienten bedeutet nicht notwendig, dass eine Epilepsie vorliegt. Bis vor Kurzem sprach man erst dann von einer Epilepsie, wenn es zum *wiederholten* Auftre-

ten *unprovocierter* epileptischer Anfälle kam [1]. Unprovociert heisst, dass es im Vorfeld der Anfälle keine besonderen Auslöser wie Schlafmangel oder Konsum von Drogen gegeben hat bzw. keine akut aufgetretene Hirnpathologie wie bei einem Schädelhirntrauma oder bei einem Schlaganfall vorliegt. Die oben gegebene Epilepsiedefinition wurde aber kürzlich modifiziert [2]. Grund hierfür ist die Beobachtung, dass ein einzelner epileptischer Anfall, der auf eine residuelle Hirnpathologie zurückzuführen ist, also z.B. ein erster Anfall mehr als zwei Wochen nach einem Hirninfarkt (Spätanfall) oder ein Anfall bei einem subakuten zerebralen Prozess (z.B. einem Hirntumor), in der Regel bedeutet, dass weitere unprovocierte epileptische Anfälle zu erwarten sind und somit die Indikation für eine antiepileptische Pharmakotherapie gegeben ist. Nach heutiger Epilepsiedefinition liegt somit bei einem *einzelnen* unprovocierten Anfall auch dann eine Epilepsie vor, wenn eine ursächliche, dauerhafte Veränderung im Gehirn, welche die Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle erhöht, nachgewiesen werden kann. Die Prävalenz von Epilepsien wird in diversen Studien mit 0,5–0,9% angegeben. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens einen provocierten oder unprovocierten Anfall zu erleiden, liegt bei rund 5% [1].

Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsien

Für die Festlegung diagnostischer und therapeutischer Strategien sowie für die Abschätzung der Prognose ist die Klassifikation der einzelnen Anfälle wie auch der zugrunde liegenden Epilepsie unabdingbar. Gegenwärtig stützt man sich dabei immer noch auf die Klassifikationen der epileptischen Anfälle (Tab. 1 ) [3] und der Epilepsien (Tab. 2 ) [4] der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) aus den 1980er Jahren.

Anfälle

Bei den Anfällen wird unterschieden, ob diese von Beginn an beide Hemisphären betreffen (sogenannte *generalisierte* Anfälle) oder von einem Herd ausgehen (*fokale* Anfälle), um sich dann unterschiedlich weit und schnell im Gehirn auszu-

breiten. Die fokalen Anfälle zeigen je nach Lokalisation des epileptogenen Areal und Ausbreitung der Aktivität sehr vielfältige Semiologien. Deshalb werden diese Anfälle weiter unterteilt, zunächst in solche, die ohne Bewusstseinsverlust einhergehen (einfach-fokale Anfälle), und solche, bei denen das Bewusstsein beeinträchtigt ist (komplex-fokale Anfälle). Weiterhin werden motorische, sensible, sensorische, psychische und vegetative Anfälle unterschieden. Aufgrund der Ausbreitung der epileptischen Aktivität gemäss neuroanatomischer Gegebenheiten im Gehirn können die verschiedenen Anfallsformen ineinander übergehen. Bei der häufigsten Form fokaler Epilepsien, der mesialen Temporallappenepilepsie mit mesiotemporaler Sklerose (s.u.), beginnen die Anfälle häufig zunächst einfach-fokal mit einer epigastrischen Aura, einem Gefühl der merkwürdigen Vertrautheit (Déjà-vu, dysmnestische Aura) und/oder einer Veränderung des Affekts (Angst, seltener Glücksgefühle). Danach kann es zu einer allmählichen Bewusstseinsstrübung kommen, was den Übergang in einen komplex-fokalen Anfall – früher auch «psychomotorisch» genannt – kennzeichnet. Äusserlich beobachtet man ein Innehalten und einen starren Blick des Patienten. Zusätzlich können orolimentäre Automatismen wie Schmatzen, Schlucken usw. und manuelle Automatismen

(Nesteln) auftreten. Wenn sich die Anfallsaktivität noch weiter im Gehirn ausbreitet, kommt es zum sekundär generalisierten Anfall. Bei diesem handelt es sich stets um einen sogenannten tonisch-klonischen Anfall («Grand mal»). Bei den von Anfang an («primär») generalisierten Anfällen kommen hingegen auch «mildere» Formen vor, z.B. Absenzen, myoklonische bzw. tonische Anfälle. Letztere führen ebenso wie die nur Sekunden dauernden atonischen Anfälle im Stehen häufig zu schweren Stürzen. Im klinischen Alltag wird von Patienten und Ärzten oft für sämtliche Anfälle, die nichtgeneralisiert tonisch-klonisch ablaufen – und die früher auch als «Petit mal» bezeichnet wurden –, inkorrekt der Begriff «Absenz» verwendet. Manche Patienten grenzen sogar fälschlicherweise ihre «Absenzen» von den eigentlichen «Anfällen» ab.

Klassifikation von Epilepsien

Bei der Klassifikation erfolgt zunächst anhand der Anfallsklassifikation die Zuordnung zur Kategorie *fokal* oder *generalisiert*. In Zusammenschau mit Anamnese (inkl. Familienanamnese!), klinischem Befund, Ergebnissen der Zusatzdiagnostik, insbesondere der Bildgebung, werden die Attribute *idiopathisch*, *symptomatisch* und *kryptogen* zugefügt als Hinweis auf die Ätiologie. Bei den *idiopathischen* Epilepsien findet man ausser den epileptischen Anfällen in der Regel keine weiteren neurologischen Symptome, keine epileptogenen Läsionen in der Bildgebung und auch keine sonstigen Hinweise für eine ZNS-Affektion. Eine genetische Ursache wird angenommen. Oft findet sich eine positive Familienanamnese, aber nur selten ein monogen erklärbarer Erbgang. Bei den *symptomatischen* Epilepsien sind epileptische Anfälle nur ein Symptom einer erworbenen oder genetisch bedingten Erkrankung, die auch noch mit anderen neurologischen Symptomen (z.B. geistige Behinderung, Hemiparese) bzw. mit extrazerebralen Krankheitszeichen einhergehen kann. Die Kategorie *kryptogen* umfasst all die Epilepsien, die nach heutigem Stand der Diagnostik weder eindeutig als symptomatisch noch als idiopathisch eingestuft werden können, die zum grossen Teil aber symptomatisch sein dürften.

Tabelle 1. ILAE-Klassifikationen epileptischer Anfälle nach [3].
ILAE = International League Against Epilepsy.

Fokale Anfälle	
–	Einfach-fokale Anfälle (erhaltenes Bewusstsein)
–	Motorische Anfälle
–	Somatosensibel/spezifisch sensorisch (auditorische/visuelle) Anfälle
–	Autonome Anfälle
–	Psychische Anfälle
–	Komplex-fokale Anfälle (gestörtes Bewusstsein)
–	Einfach-fokal beginnend mit nachfolgender Bewusstseinsstörung
–	Mit initialer Bewusstseinsstörung
–	Fokale Anfälle mit Übergang in sekundär generalisierten Anfall
Generalisierte Anfälle	
–	Absenzen
–	Myoklonische Anfälle
–	Klonische Anfälle
–	Tonische Anfälle
–	Tonisch-klonische Anfälle
–	Atonische Anfälle
Nicht klassifizierbare Anfälle	

Tabelle 2. ILAE-Klassifikation der Epilepsien nach [4]. E. = Epilepsie.
Für jede Kategorie sind Beispiele angegeben.

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

Diagnostik

Klärung der Natur von Anfällen

Wenn ein Patient über anfallsartige Symptome klagt, so ist zunächst zu klären, welcher Natur diese Anfälle sind. Neben einer epileptischen Genese kommen differentialdiagnostisch verschiedene Formen von Synkopen oder psychogene, nichtepileptische Anfälle in Betracht. Wichtigster Pfeiler der Diagnose ist die Anfallsanamnese, d.h. eine genaue Erfassung der Gestalt der Anfälle. Hierzu können die Patienten selbst oft keine genauen Angaben machen, da sie ja für viele Anfälle eine Amnesie haben und häufig auch keine Anfallsverbote erinnern. Allenfalls können sie wiedergeben, was sie durch Dritte über den Ablauf ihrer Anfälle erfahren haben. Sie können darüber hinaus berichten, was sie *nach* dem Anfall bemerken (z.B. Zungenbisse, Urinabgang, Muskelkater, Kopfschmerzen, neuropsychologische Symptome wie z.B. eine Aphasie). In der Regel ist aber eine Beschreibung von Angehörigen, Bekannten oder Arbeitskollegen erforderlich. In der heutigen Zeit ist es dank der Videokamerafunktion in Mobiltelefonen ausserdem leichter möglich, Anfälle aufzuzeichnen und später dem Arzt zu zeigen.

Angesichts der Unsicherheiten bei der Anamnesenerhebung streben wir bei unseren Patienten die Aufzeichnung eines patiententypischen Anfalls im Langzeit-EEG oder Video-EEG-Monitoring an. Bei seltenen Anfällen kann zumindest das interiktale EEG helfen, epilepsietypische Potentiale nachzuweisen. Ein unauffälliges interiktale EEG schliesst aber das Vorliegen einer Epilepsie nicht aus. Bei einer Epilepsie kann die Wahrscheinlichkeit positiver iktaler oder interiktaler EEG-Befunde durch Schlaf- bzw. Schlaf-Entzugs-EEG erhöht werden [1]. Der Nachweis einer potentiell epileptogenen Pathologie in der Bildgebung (CT, MRI) erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Epilepsie.

Ursache und Klassifizierung der Epilepsie

Nach Nachweis der epileptischen Natur von Anfällen und deren oben dargestellten Einordnung folgen die Klärung der Ursache und die Klassifikation der Epilepsie. Es geht dabei zunächst um die Abgrenzung *akuter* Hirnerkrankungen, die neben der Therapie des Symptoms «Anfälle» auch einer eigenen kausalen Therapie bedürfen, von *residuellen* Hirnpathologien. Neben der Familienanamnese und der Frage nach epilepsie-relevanten Vorerkrankungen sowie einem sorgfältig erhobenen neurologischen Befund spielt hierbei die zerebrale Bildgebung, die grundsätzlich in Form eines MRI durchzuführen ist, eine entscheidende Rolle. Ein CT ist allenfalls dann sinnvoll, wenn sich die Frage nach kalkhaltigen Pathologien (z.B. zerebrale Wurmmaffektionen, Tuberoöse Sklerose) stellt. Darüber hinaus kommen auch andere Verfahren der apparativen neu-

rologischen Diagnostik sowie die Liquoruntersuchung zum Einsatz. Nach Ausschluss einer behandlungsbedürftigen *akuten* Hirnerkrankung rückt die Frage nach einer *residuellen* Hirnpathologie in den Vordergrund, weil der Nachweis und die Natur einer epileptogenen Läsion für die Prognose und die einzuschlagende Therapiestrategie, möglicherweise auch für eine genetische Abklärung bzw. Beratung, von grosser Bedeutung sind. Hierfür ist ein hochauflösendes Schädel-MRI mit einem für die Untersuchung von Epilepsiepatienten geeigneten Protokoll erforderlich, auf das in der Arbeit von Kurthen et al. zur chirurgischen Behandlung von Epilepsien, erschienen im Oktober 2008 in dieser Zeitschrift [5], eingegangen wird.

Allgemeine Therapieprinzipien und Prognose

Ziel der Therapie ist Anfallsfreiheit ohne oder allenfalls mit tolerablen Nebenwirkungen. Dieses Ziel ist heute mit einer antiepileptischen Pharmakotherapie, welche die wichtigste Säule der Epilepsitherapie ist, bei rund 70% aller neu diagnostizierten Patienten zu erreichen [1]. Dabei haben idiopathische generalisierte Epilepsien die beste Behandlungsprognose, symptomatische generalisierte Epilepsien die schlechteste. Bei den fokalen Epilepsien hängt die Prognose von der Ätiologie ab. Allgemein gilt, dass eine im MRI erkennbare epileptogene Pathologie, also eine symptomatische Epilepsie, eine schlechtere medikamentöse Behandlungsprognose hat als eine kryptogene Epilepsie. Aber auch unter den verschiedenen epileptogenen Pathologien gibt es Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf die Medikation. So erweisen sich beispielsweise Temporallappenepilepsien auf dem Boden einer Hippokampus-sklerose sehr häufig als pharmakoresistent [6]. Von allen pharmakoresistenten Patienten sind rund die Hälfte prinzipiell Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff, wodurch je nach Ätiologie 50–80% aller geeigneten Patienten anfallsfrei werden. Besonders günstig ist die Prognose eines epilepsiechirurgischen Eingriffs bei den oben erwähnten mesialen Temporallappenepilepsien mit Anfallsfreiheit in 70–80% d.F. [1, 5]. Der epilepsiechirurgische Eingriff hat zunächst nur das Ziel, eine medikamentös nicht ausreichend behandelbare in eine medikamentös anfallsfrei zu haltende Epilepsie zu verwandeln. Ein gegenwärtig nicht genau bestimmbarer Anteil von erfolgreich operierten Patienten bleibt dann aber auch nach Absetzen der Antiepileptika anfallsfrei [7]. Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen ein resektiver Eingriff nicht in Frage kommt, profitieren möglicherweise von der Vagus-Nerv-Stimulation. Hiervon kann in der Regel jedoch nur eine Senkung der Anfallsfrequenz erwartet werden; nur in Ausnahmefällen kommt es zu Anfallsfreiheit [1]. Neben einer Pharmakotherapie ist eine Lebensführung erforderlich, die ausreichenden und regelmässigen Schlaf beinhaltet. Die Abstinenz von

Alkohol und anderen Suchtmitteln vergrössert ebenfalls die Chance auf Anfallsfreiheit, wobei viele Patienten kleinere Alkoholmengen ohne negativen Effekt auf ihre Anfallskontrolle tolerieren. Ein kleiner Teil von Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien, der besonders empfindlich auf Schlafmangel und Alkoholzug reagiert, kann auch ohne Medikation, d.h. nur nach Veränderung der Lebensgewohnheiten, anfallsfrei werden. In Einzelfällen wird berichtet, dass Patienten mit therapieschwierigen Epilepsien von komplementär zur Pharmakotherapie eingesetzten psychologischen Verfahren wie Anfallsunterbrechung und Biofeedback-Verfahren profitieren [8].

Prinzipien der Pharmakotherapie

Initiale Monotherapie

Die Initialbehandlung einer Epilepsie sollte mit einer Monotherapie erfolgen. Dabei sollte das Medikament zunächst und in der Regel langsam eindosiert werden bis zu einer vom Hersteller jeweils empfohlenen mittleren Dosis. Dabei ist auf die Anfallskontrolle und auf allfällige Nebenwirkungen zu achten. Ausserdem sind bei den meisten Antiepileptika in der Produktinformation näher bezeichnete Laborkontrollen erforderlich. Wird ein Patient hierunter anfallsfrei, kann die Behandlung mit dem Medikament in der erfolgreichen Dosierung fortgesetzt werden, wobei die «erfolgreiche» Medikamentenserkonzentration einmalig zu bestimmen ist und der Patient bei weiterhin bestehender Anfallsfreiheit jährlich einmal beim Neurologen vorstellig werden sollte. Nach drei- bis fünfjähriger Anfallsfreiheit kann das schrittweise Absetzen der Medikation nach sorgfältiger Nutzen- und Risiko-Abschätzung unter Einbezug psychosozialer Aspekte erwogen werden [1]. Wird der Patient hingegen mit der zunächst eingesetzten Dosierung nicht anfallsfrei, müssen die Ursachen des Scheiterns der bisherigen Therapie sorgfältig abgewogen werden. Hierbei sollte der Erfassung der Compliance, die – wie bei anderen chronischen Erkrankungen auch – häufig nicht ausreichend ist, besondere Beachtung geschenkt werden [9]. Nur wenn bei einer durch sorgfältige Anamnese, ggf. auch durch den Vergleich einer postiktalen Serumkonzentration mit früheren Werten, gesicherten Compliance noch Anfälle auftreten, sollte die Dosis des Antiepileptikums gesteigert werden. Die weitere Dosierung richtet sich dann nicht nach dem sogenannten «therapeutischen Bereich» der Serumkonzentration, sondern alleine nach der Klinik, d.h. der Anfallsituation und dem Auftreten von Nebenwirkungen, und sollte, wenn möglich, bis an die interindividuell sehr unterschiedliche Nebenwirkungsgrenze herangeführt werden. Beim gleichzeitigen Auftreten von Anfällen und Nebenwirkungen ist Therapieresistenz gegen-

über dem verwendeten Antiepileptikum, nicht aber bereits eine generelle Pharmakoresistenz anzunehmen [1].

Alternative Monotherapie oder Kombinationstherapie

Nach dem Scheitern einer ersten Monotherapie wird in der Regel überlappend auf eine alternative Monotherapie übergegangen. Die Gestaltung dieses Überganges hängt zum einen von der Aktivität der Epilepsie, zum anderen von der Pharmakokinetik der verwendeten Präparate und deren Interaktionspotential ab und setzt vertiefte Kenntnisse der epileptologischen Pharmakologie voraus. Mit der alternativen Monotherapie wird dann genauso verfahren wie mit der initialen Medikation. Scheitert auch diese, kann auf eine weitere alternative Monotherapie oder auch auf eine Kombinationstherapie aus zwei Antiepileptika übergegangen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es bisher wissenschaftlich nicht klar erwiesen ist, dass irgendeine Kombinationstherapie besser wirksam als die Ausdosierung ihrer Einzelkomponenten ist. Kombinationstherapien sind oft weniger gut verträglich und stellen höhere Anforderungen an die Compliance [1]. Einzig für die Kombination aus Lamotrigin und Valproat gibt es Hinweise, dass diese wirksamer ist als die Ausdosierung ihrer Komponenten [10].

Pharmakoresistenz

Trotz der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Vielfalt von Antiepileptika wird etwa ein Drittel der Patienten nicht längerfristig anfallsfrei. Bei diesen Patienten kann allenfalls die Anfallsituation mit Antiepileptika gebessert, d.h. es können schwere Anfälle oder Status epilepticus verhindert werden. Wie stellt man nun fest, ob ein Patient pharmakoresistent ist? Natürlich ist es nicht praktikabel, bei einem Patienten alle verfügbaren Antiepileptika einzeln bzw. in allen denkbaren Kombinationen auszuprobieren. Da aber die Wahrscheinlichkeit, mit einer antiepileptischen Pharmakotherapie anfallsfrei zu werden, bereits nach dem Scheitern der zweiten Therapie unter 10% liegt [11], hat der Begriff der Pharmakoresistenz in der Praxis der Epilepsiebehandlung vor allem dann einen Sinn, wenn es um die Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff geht. So sollte bei einer fokalen Epilepsie Pharmakoresistenz angenommen und ein epilepsiechirurgischer Eingriff erwogen werden, wenn zwei bis drei verschiedene Pharmakotherapien bei gesicherter Compliance gescheitert sind. Ausserhalb der Frage nach einer epilepsiechirurgischen Behandlungsoption sollte der Begriff der Pharmakoresistenz aber mit Vorsicht verwendet werden, da er womöglich zu einem für den Patienten nachteiligen therapeutischen Nihilismus führt. Immerhin gibt es in letzter Zeit mehrere Studien, die den Sinn weiterer medikamentöser Umstellungen bei fortgeschrittenem Behandlungsstand

auch im Hinblick auf das oben formulierte Therapieziel Anfallsfreiheit aufzeigen [12].

Medikamentenauswahl

Die Auswahl eines Antiepileptikums richtet sich zunächst nach dem vorliegenden Epilepsiesyndrom. Neben einigen Medikamenten, die bei allen Epilepsieformen eingesetzt werden können («Breitband-Antiepileptika»), gibt es aber auch viele, die entweder nur bei fokalen oder nur bei generalisierten Epilepsien wirksam sind (Tab. 3). Darüber hinaus können bestimmte Ätiologien innerhalb einer Epilepsieform den Einsatz bestimmter Antiepileptika verbieten. Schliesslich können manche bei fokalen Epilepsien eingesetzte Medikamente wie z.B. Carbamazepin eine Exazerbation von Absenzen, myoklonischen oder atonischen Anfällen bewirken [1]. Da die Wirk-

samkeit der verschiedenen Antiepileptika mit einem bestimmten Indikationsspektrum gemäss Vergleichsstudien ähnlich ist, richtet sich die Auswahl innerhalb einer solchen Gruppe nach dem Nebenwirkungsprofil, vorhandenen Komorbiditäten und Begleitmedikationen, dem Alter sowie familienplanerischen Aspekten.

Psychiatrische Aspekte

Bei Epilepsien kann eine erhebliche psychiatrische Komorbidität bestehen, v.a. in Form von Depressionen, seltener in Form von Persönlichkeitsstörungen, postiktalen, interiktalen oder auch Alternativpsychosen (im Sinne einer sogenannten «forcierten Normalisierung») nach erfolgreicher Behandlung von Anfällen) sowie zusätzlichen psychogenen, nichtepileptischen Anfällen [1, 13]. Diese können neben der neurologischen eine fundierte psychiatrische/psychotherapeutische Behandlung erfordern, bei der auch oft der Einsatz von Psychopharmaka erforderlich wird. Deren prokonvulsives Potential ist bei vorsichtiger Dosierung in der Praxis glücklicherweise selten von Bedeutung [13].

Psychosoziale Aspekte

Epilepsien haben aufgrund der Anfälle, aber auch aufgrund assoziierter neurologischer, neuropsychologischer und auch psychischer Erkrankungen bzw. Symptome nicht selten erhebliche psychosoziale Implikationen. Während die Anfälle selbst die Ausübung beruflicher Tätigkeiten an gefährlichen Maschinen, auf Leitern und Gerüsten bzw. das Führen eines Kraftfahrzeugs verunmöglichen, und somit die Arbeitsfähigkeit (nur) qualitativ einschränken, wirken sich in unserer «kopflastigen» Arbeitswelt begleitende neuropsychologische (z.B. Gedächtnisstörungen) und auch psychische Symptome (z.B. eine depressive Entwicklung) sozial oft viel gravierender aus als die Anfälle selbst. Alle diese Aspekte einer Epilepsie können natürlich auch auf das Privatleben, auf Familie, Partnerschaft, Freizeitaktivitäten usw. einen einschränkenden Einfluss haben. Neben diesen medizinisch begründbaren Auswirkungen einer Epilepsie auf viele Lebensbereiche erfahren die Betroffenen oft noch eine zusätzliche Stigmatisierung im beruflichen wie privaten Umfeld, welche die psychosoziale Entwicklung beeinträchtigt. All das gilt es bei der Behandlung und Beratung der Patienten im Auge zu behalten [14].

Ausblick

Die gegenwärtige Forschung widmet sich vor allem der Pharmakoresistenz, wobei folgende Fragenkomplexe bestehen: 1) Was sind die biologischen Grundlagen der Pharmakoresistenz?

Glossar zu Tabelle 3

BBX	=	Barbexaclon
CBZ	=	Carbamazepin
CLP	=	Clonazepam
ESM	=	Ethosuximid
FBM	=	Felbamat
GBP	=	Gabapentin
LEV	=	Levetiracetam
LTG	=	Lamotrigin
MSM	=	Mesuximid
OXC	=	Oxcarbazepin
PB	=	Phenobarbital
PHT	=	Phenytoin
PRM	=	Primidon
STM	=	Sultiam
TCA	=	Tetracosactid
TPM	=	Topiramate
VGB	=	Vigabatrin
VPA	=	Valproat

Die Medikamente sind für jede Epilepsieform in alphabetischer Reihenfolge angeordnet. Es ist ausserdem zu beachten, dass einzelne Antiepileptika nur für bestimmte Anfallstypen innerhalb einer Epilepsieform geeignet sind – z.B. ist VGB nur bei BNS-Anfällen beim West-Syndrom, nicht aber bei anderen symptomatisch generalisierten Epilepsien geeignet – und dass manche «fokale» Medikamente zu einer Exazerbation bestimmter generalisierter Anfallstypen führen können – z.B. kann Carbamazepin bei idiopathisch generalisierten Epilepsien zwar tonisch-klonische Anfälle unterdrücken, die Frequenz von Absenzen und myoklonische Anfälle aber vermehren.

Tabelle 3. In der Schweiz derzeit zur Monotherapie für die verschiedenen Epilepsieformen zugelassene Antiepileptika.

	Idiopathisch	Symptomatisch/kryptogen
Fokal	BBX, CBZ, CLP, GBP ¹ , LTG ¹ , LEV ² , OXC, PB, PHT, PRM, STM ⁴ , TPM ⁶ , VPA	BBX, CBZ, CLP, GBP ¹ , LTG ¹ , LEV ² , MSM, OXC, PB, PHT, PRM, TPM ⁶ , VPA
Generalisiert	BBX, CBZ, CLP, ESM, LTG ¹ , MSM, OXC ³ , PB, PRM, TPM ⁶ , VPA	BBX, CBZ, CLP, FBM, LTG ¹ , LEV ² , MSM, OXC ³ , PB, PHT, PRM, TCA ⁵ , TPM ⁶ , VPA, VGB ⁵

1) ab 12 Jahren

2) ab 16 Jahren

3) nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle

4) nur Rolando-Epilepsie

5) nur infantile Spasmen (West-Syndrom)

6) ab 7 Jahren

Welche Rolle spielen hierbei «drug transporter»? Gibt es bestimmte Eigenschaften der «drug targets» (z.B. Kanalproteine), die eine Therapieresistenz gegen eine bestimmte Medikamentengruppe determinieren? 2) Welche Rolle spielen dabei pathologische oder auch genetische Faktoren? 3) Kann sich eine primär nicht vorhandene Pharmakoresistenz durch eine falsche bzw. zu zögerliche Behandlung erst entwickeln? 4) Gibt es Biomarker für eine Therapieresistenz gegen-

über einem bestimmten Antiepileptikum, die das zeitraubende, bisweilen auch riskante Ausprobieren einer bestimmten Substanz überflüssig machen? 5) (Wie) lassen sich Medikamente finden, die bekannte Mechanismen der Pharmakotherapie-resistenz aushebeln oder umgehen [15]? Die Beantwortung dieser Fragen erfordert eine sehr breit angelegte Forschung, wobei Neuro- und Molekularbiologen, Pharmakologen sowie Kliniker eng zusammenarbeiten müssen.

Literatur

- 1 Baumgartner C, Hrsg. Handbuch der Epilepsien. Wien, New York: Springer; 2001.
- 2 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr., Fisher RS, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–2.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ. Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern. *Schweiz Med Forum*. 2008;8(44):836–43.
- 6 Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglu A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51:1256–62.
- 7 Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007;130:334–45.
- 8 Wolf P. The role of nonpharmaceutical conservative interventions in the treatment and secondary prevention of epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(Suppl 9):2–5.
- 9 Specht U. Medikamenten-Compliance bei Epilepsie. *Nervenarzt*. 2008 Jan 31 [Epub ahead of print].
- 10 Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141–6.
- 11 Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8Suppl 5):S2–8.
- 12 Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62:375–81.
- 13 Schmutz M, Dorn T, Ganz RE. Psychiatrische und psychologische Komponenten der Epilepsiebehandlung. *Epileptologie*. 2008;1:28–34.
- 14 Sander JW. Ultimate success in epilepsy – the patient's perspective. *Eur J Neurol*. 2005;12(Suppl 4):3–11.
- 15 Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: the search for new targets. *Epilepsy Res*. 2004;60:77–159.

Korrespondenz:
 Dr. med. Thomas Dorn
 Leitender Arzt
 Schweizerisches Epilepsiezentrum
 Bleulerstrasse 60
 CH-8008 Zürich
thomas.dorn@swissepi.ch