

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. ALEXANDER STORCH

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI
THERAPIEREFRAKTÄREN EPILEPSIEN DURCH EINE SPEZIALISIERTE
EPILEPTOLOGISCHE BETREUUNG**

UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER VORBEHANDLUNG

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON
THERESA PRASSE | GEB. AM 17. APRIL 1990 IN GROßENHAIN

LEIPZIG | 2020



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

GUTACHTER

PD DR. MED. HABIL. DR. PHIL. JOHANNES RÖSCHE,
EPILEPSIEZENTRUM AN DER HEPHATA KLINIK, SCHWALMSTADT-TREYSA

PROF. TIMO KIRSCHSTEIN, UNIVERSITÄT ROSTOCK,
OSCAR-LANGENDORFF-INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

PD DR. MED. FELIX VON PODEWILS,
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE

JAHR DER EINREICHUNG: 2020

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2021

Inhaltsverzeichnis

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	2
<u>EINLEITUNG</u>	4
EINFÜHRUNG	4
EPILEPSIE	5
HISTORISCHER ABRISS	5
EPIDEMIOLOGIE UND SOZIOÖKONOMISCHE ASPEKTE	6
KLASSIFIKATION UND DEFINITION	8
THERAPIEREFRAKTÄRE EPILEPSIE	15
AUSGEWÄHLTE ASPEKTE DER PATHOPHYSIOLOGIE	17
DIAGNOSTIK	18
THERAPIE	24
<u>PATIENTEN, MATERIAL & METHODEN</u>	31
STUDIENDESIGN	31
PATIENTENKOLLEKTIV	31
EINSCHLUSSKRITERIEN	31
AUSSCHLUSSKRITERIEN	32
KLINISCHE DATEN	32
OUTCOMEKRITERIEN	33
STATISTIK	34
<u>ERGEBNISSE</u>	35
PATIENTENKOLLEKTIV	35
MEDIKATION	36
ANTIEPILEPTIKA IN DER ÜBERSICHT	36
EFFEKTIVITÄT DER ANTIEPILEPTIKA	38
MEDIKATION BEI ERREICHEN MINDESTENS VORÜBERGEHENDER EINJÄHRIGER ANFALLSFREIHEIT	41
ANFALLSFREQUENZ	42
<u>DISKUSSION</u>	45

OUTCOME	45
VORMEDIKATION	46
EFFEKTIVITÄT EINZELNER WIRKSTOFFE	47
STIMULATIONSVERFAHREN	47
LIMITATIONEN	48
ABSCHLIEßENDE BEMERKUNGEN UND AUSBLICK	48
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>50</u>
<u>ABBILDUNGSNACHWEIS</u>	<u>51</u>
<u>TABELLENNACHWEIS</u>	<u>52</u>
<u>LITERATURNACHWEIS</u>	<u>53</u>
<u>PUBLIKATIONEN</u>	<u>62</u>
<u>THESEN ZUR DISSERTATION</u>	<u>63</u>
<u>LEBENS LAUF</u>	<u>65</u>
<u>DANKSAGUNG</u>	<u>66</u>
<u>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</u>	<u>67</u>

Einleitung

Einführung

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die Menschen aller Altersgruppen betrifft und eine weltweite Verteilung zeigt. Hauptsymptom der Epilepsie sind paroxysmale Anfälle, die sich als stereotype Verhaltensänderungen äußern. Als eine der ältesten beschriebenen Erkrankungen überhaupt, gibt sie mit ihren eindrucksvollen Erscheinungsformen den Menschen schon seit dem frühen Altertum Anlass zu großer Angst, Verwunderung und Sorge und ließ so die vielfältigsten Spekulationen und Deutungsversuche um ihre Entwicklung oder Heilungsmöglichkeiten entstehen. Mit rund 46 Millionen Betroffenen ist die Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit (Beghi et al., 2019). Trotz intensiverer Forschung seit der Einführung erster Medikationsversuche zur Anfallskontrolle, erreicht rund ein Drittel aller Patienten keine zufriedenstellende Anfallslage mit entsprechenden gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen. Das Ausmaß sozialer Isolation und Benachteiligung, welches durch das lange bestehende und teilweise immer noch anhaltende Unverständnis gegenüber der Epilepsie und ihrer Komorbiditäten entsteht, wird über die Geschichte bis in die Gegenwart durch zahlreiche Beispiele belegt. (vgl. Baskind & Birbeck, 2005; Gaitatzis, Carroll, Majeed & Sander, 2004)

Und wenn auch in jüngster Zeit Studien aufzeigen können, dass vor allem aus Unwissenheit rund 10% der Bevölkerung eine negative Grundhaltung gegenüber Epilepsiepatienten besitzen, so muss Aufklärungsprojekten wie dem Mental Health Gap Action Programm (mhGAP) der World Health Organization eine umso größere Bedeutung beigemessen werden (Spatt et al., 2005). Diese Projekte haben sich das Ziel gesetzt, die besonders in den Entwicklungsländern verbreiteten Vorurteile, welche aber auch in europäischen Industrienationen keine Seltenheit sind, aufzuklären (World Health Organization, 2019). Unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie richtet sich das Projekt „MOSES“ nach dem Leitsatz „der Fortschritt liegt im Austausch des Wissens“ (Albert Einstein) an die Patienten selbst (Verein zur Förderung von Epilepsie-Schulungen e.V., 2014). Daneben bestehen auch spezialisierte Trainingsprogramme für ihre Behandler, denn gerade in der Therapie von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie scheint der „Austausch von Wissen“ weiterhin entscheidend. So soll auch die nachfolgende Arbeit aufzeigen, dass durch die gezielte Zuführung der Patienten in eine spezialisierte epileptologische Betreuung und wiederholte Umstellung ihrer Medikation oder durch die Erweiterung von Behandlungsoptionen, eine Verbesserung ihrer Anfallsfrequenz immer noch möglich ist und die therapierefraktäre Epilepsie keineswegs Anlass zu therapeutischem Nihilismus bieten sollte.

Epilepsie

Historischer Abriss

Frühgeschichte. Prähistorische Schädelknochen mit verheilten Trepanationsdefekten wurden in vielen Kulturen gefunden (Wolf, 2014). Es wird davon ausgegangen, dass Krampfanfälle über die gesamte Entwicklungsgeschichte der Menschheit vorgekommen sind und auch viele frühe Kulturen deren Zusammenhänge mit traumatischen Hirnschädigungen und anderen Ursachen kannten. Für einige Funde lässt sich ein posttraumatisches Krampfleiden rekonstruieren, das erfolgreich chirurgisch behandelt werden konnte. In anderen Fällen ist eine „Indikation“ heute nicht mehr feststellbar, Epilepsie und schwere Kopfschmerzen werden aber als solche diskutiert. Das Corpus hippocraticum als eines der frühesten medizinischen Texte bezeugt, dass damalige Chirurgen bereits posttraumatische Krampfanfälle kannten.

Diese rationale und naturwissenschaftliche Herangehensweise steht in starkem Kontrast zu der über Jahrhunderte vorherrschenden Meinung über eine übernatürliche Ursache der Krampfanfälle. Eine babylonischen Schrifttafel aus der Zeit von 1067-1046 v. Chr. beschreibt beispielsweise verschiedene Arten von Krampfanfällen und stellt sie jeweils in Zusammenhang zu verschiedenen Dämonen und bösen Geistern. Ob zu dieser, früheren Zeit jedoch natürliche und über natürliche Ursachen unterschieden wurden, bleibt offen. Um 450 v. Chr., beschreibt das Corpus hippocraticum ebenfalls verschiedene Ursachen für Krampfanfälle. Im Werk „Die heilige Erkrankung“ werden jedoch natürliche Ursachen, wie beispielsweise Klima, Wind, Mondphasen und Missverhältnisse von Körperflüssigkeiten als Ursachen genannt.

Einen weiteren Baustein zur Krankheitseinteilung lieferte GALENUS: Er beschrieb Fälle, in denen er davonausging, dass die Pathologie im Gehirn selbst zu finden war, als „idiopathisch“, im Sinne einer eigenen, spezifischen Pathologie. In anderen Fällen beschrieb er Krampfanfälle als „sympathisch“, im Sinne von eine „andere Erkrankung begleitend“. Der Begriff „sympathisch“ wurde später zu „symptomatisch“, einem anderen Synonym von „begleitend“.

Neuzeit. Bis ins späte 19. Jahrhundert wurde der Begriff „Epilepsie“ gleichbedeutend mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen oder Grand-mal-Anfällen verwendet. Andere Arten von Krampfanfällen wurden als „epileptiform“ bezeichnet, als „partielle Krämpfe“ oder „epileptische Äquivalente“. Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie und Anatomie lieferte JACKSON mit seinen Beobachtungen an Fällen von Temporal-lappenepilepsie. Aus seiner Zusammenarbeit mit dem Chirurgen HORSLEY am Queen Square Hospital in London ging 1886 eine Arbeit hervor, in der sie einen besonderen Fall beschrieben: Nur auf Basis der individuellen Symptomatik schlossen sie auf die wahrscheinliche anatomische Lokalisation der Störung und entschlossen sich zur Operation. Intraoperativ fand HORSLEY ein Tuberkulom, welches er, zusammen

mit dem angrenzenden Kortexareal, dem angenommenen epileptogenen Fokus, entfernte. Der Patient war anschließend anfallsfrei. Dieser Fall bereitete den Auftakt der Epilepsiechirurgie und des Begriffs „fokal“. Was folgte, war sein Versuch einer umfassenden Definition für alle Epilepsiearten als plötzliche, exzessive und transiente Entladung eines Teils des Kortex (Jackson, 1879). Zwar hatte JACKSON seinerzeit eher die Vorstellung einer frei werdenden chemischen Energie, dennoch diente seine Einteilung als Grundlage der späteren umfassenden Definition von Epilepsieformen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Gastaut et al., 1964).

Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte

Prävalenz. Die Epilepsie ist mit ungefähr 46 Mio. aktiv Erkrankten eine der häufigsten neurologischen Krankheiten weltweit und auf Platz 5 der neurologischen Erkrankungen nach verlebten Patientenjahren mit Behinderung (Beghi et al., 2019; Feigin et al., 2017). Für aktive Epilepsie wird für die Industriestaaten eine Prävalenz von im Mittel 4–7 Fällen pro 1000 Einwohnern angegeben (Neligan & Sander, 2014). Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko im Laufe seines Lebens an Epilepsie zu erkranken, beträgt etwa 3-4% (Hesdorffer et al., 2011). Das Risiko einen einzelnen epileptischen Anfall zu erleiden, ist ungefähr doppelt so hoch.

Inzidenz. Die Rate der Neuerkrankungen liegt weltweit zwischen 30-50/100 000 Einwohner. Deutschland liegt hierbei mit 48/100 000 Einwohner im Durchschnitt der Epilepsieerkrankungen für Länder mit höherem Einkommen. Dies entspricht in Deutschland einer Inzidenz von ca. 0,05%.

Mortalität. Im Jahr 2018 sind in Deutschland ca. 2000 Menschen mit der offiziellen Todesursache Epilepsie (ICD-10 G40.0 – G40.9) verstorben und zusätzlich ca. 700 Personen im Status epilepticus (ICD-10 G41.0 – G41.9, Statistisches Bundesamt, 2020). Mit einer Inzidenz von 1:1000 unter Menschen mit Epilepsie nimmt der „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) eine besondere Stellung ein. SUDEP bezeichnet den plötzlichen Tod eines Epilepsiepatienten, welcher nicht durch einen Unfall, Ertrinken oder einen Status epilepticus bedingt ist. Die Patienten werden häufig tot im Bett aufgefunden und bieten Anzeichen eines stattgehabten Anfallsgeschehens in der Autopsie. Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen haben ein um das 10-fache erhöhtes Risiko für SUDEP, bei mehr als 3 Grand mal-Anfällen pro Jahr ist es 15,5-fach erhöht. Insgesamt ist die Mortalität bei Menschen mit Epilepsie etwa 2- bis 3-fach höher im Vergleich zu Menschen ohne Epilepsie bzw. 5,1 Fälle pro 1000 Patientenjahre, je nach Epilepsietyp. (vgl. Devinsky, 2011; Devinsky et al., 2018; Sveinsson, Andersson, Carlsson & Tomson, 2017)

Prognose. Bei frühzeitiger, spezialisierter und konstanter Behandlung können schätzungsweise 75% der Patienten unter Therapie anfallsfrei werden, häufig innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung (Devinsky et al., 2018).

Verteilung. Die Epilepsie ist eine chronische neurologische Erkrankung, welche sich in allen Altersgruppen, Geschlechtern und geographischen Breiten wiederfindet.

Die Inzidenz ist hierbei altersabhängig. So findet sie ein Maximum in den ersten Lebensjahren, sowie ab dem 50.-60. Lebensjahr und fällt im mittleren Erwachsenenalter ab.

In verschiedenen Studien konnte ein geringer aber statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit auf Seiten des männlichen Geschlechts gezeigt werden. Dieser Unterschied variiert jedoch auch wieder in den unterschiedlichen Altersgruppen. (vgl. Forsgren, Beghi, Oun, Sillanpää & Sillanpää, 2005)

Sozioökonomische Aspekte. Ziel wirtschaftlicher Analysen bezüglich verschiedener Krankheiten und Therapien ist es, ökonomische Betrachtungen fundiert mit in die medizinische Entscheidungsfindung einzubeziehen, um auch zukünftig ein hohes Versorgungsniveau ermöglichen zu können. Besonders bei chronischen Erkrankungen, wie der Epilepsie, ist es wichtig, neben den „reinen“ Therapiekosten ebenso die zusätzlichen Kosten mit zu evaluieren. Somit ergeben sich als direkte Kosten Arztbesuche, stationäre Behandlungen, Diagnostik und Medikamente. Als indirekte Kosten gehen Aspekte der Arbeitslosigkeit, unangemessene Anstellung, Mortalität, sowie Frühberentung ein. Als dritter Faktor entstehen so genannte intangible Kosten, wie Beeinträchtigungen durch soziale Isolation, Depression oder Schlafmangel.

Die direkten Kosten für Epilepsie liegen in Europa im Mittel bei 2 600€ bei Gesamtkosten von ca. 8 600€ pro Jahr und Patient.

Unter den direkten Ausgaben belaufen sich die Antikonvulsiva mit 374,7 Mio. € auf 1,8% der medikamentösen Gesamtausgaben in Deutschland. Die Therapie eines Epilepsiepatienten in Deutschland beläuft sich insgesamt schätzungsweise auf 10 000€ pro Jahr, wobei hiervon die indirekten Kosten, allen voran die Frühberentung, die direkten Ausgaben überwiegen.

Immer noch stehen diese Kosten hinter denen anderer chronisch neurologischer Erkrankungen, wie beispielsweise M. Parkinson (ca. 20 000€/Jahr) oder M. Alzheimer (ca. 35 000€/Jahr) zurück. (vgl. Dodel, Rosenow & Hamer, 2007)

Mit den so genannten disability-adjusted life years (DALYs) bildet die Global Burden of Disease (GBD)-Studie der WHO in regelmäßigen Abständen den Verlust an Lebenszeit ab, sowie Jahre, welche zu Lasten der verschiedenen Erkrankungen und ihrer Auswirkungen in Arbeitsunfähigkeit, Behinderung oder Invalidität verbracht werden. Die neurologischen Erkrankungen verursachten im Jahr 2016 die meisten DALYs und sind zweithäufigste Todesursache (Feigin & Vos, 2019). Sowohl Schlaganfälle, Migräne, Meningitis, Demenzerkrankungen, als auch die Epilepsie verursachten

jeweils mehr als 10 Millionen DALYs (siehe Abbildung 1). 2011 war die GBD für Frauen mit chronischer Epilepsie sogar größer als diejenige von Brustkrebs und für Männer viermal höher als die des Prostatakarzinoms (Laxer et al., 2014).

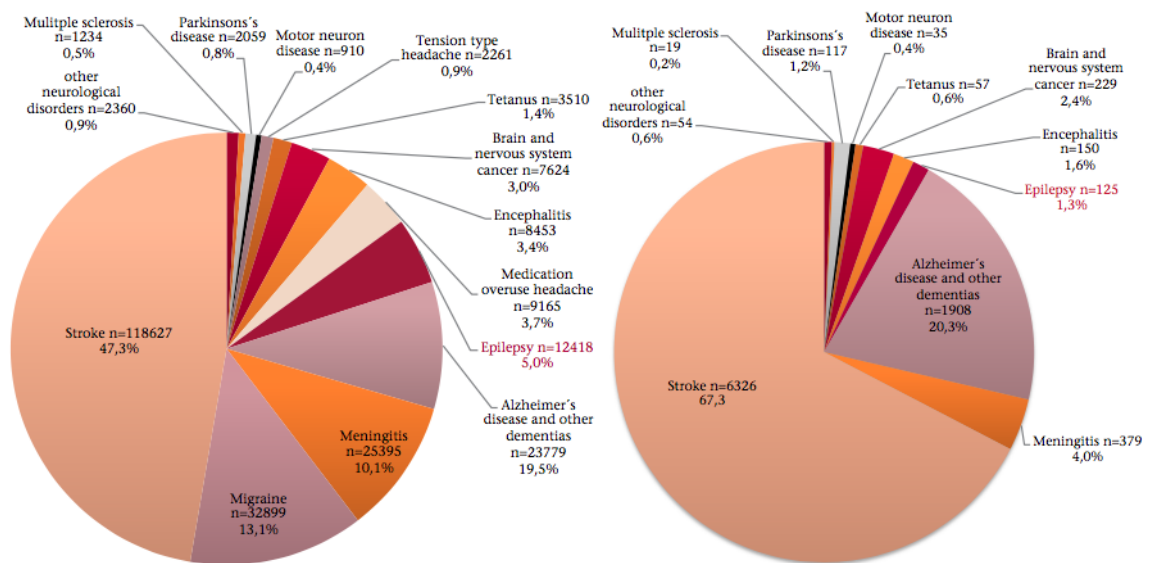


Abbildung 1 A: DALYs und B: Sterbefälle neurologischer Erkrankungen 2015 (modifiziert nach Feigin et al., 2017)

Dennoch bilden auch diese großen, multinationalen Datenerhebungen nicht ausreichend ab, mit welchem Ausmaß die Epilepsie durch Stigmatisierung und soziale Ausgrenzung das Leben der Patienten und ihrer Familien beeinflusst.

Klassifikation und Definition

Erst im März 2017 konnte die Task Force on the Classification of the Epilepsies der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) ein neues Position Paper veröffentlichen, welches die, seit der letzten Beurteilung von 1989, hinzugewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse berücksichtigt (Scheffer et al., 2017). Ebenso wurde die zuletzt 2005 von der ILAE publizierte Definition der Epilepsie von 2014 nach praktisch relevanteren Gesichtspunkten neu überarbeitet (Fisher et al., 2014). Die ebenfalls 2017 aktualisierte S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit dem Titel „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ berücksichtigt bereits diese Neuerungen der ILAE (Elger & Berkenfeld, 2017).

Definition

Ein epileptischer Anfall ist ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn. (vgl. Elger & Berkenfeld, 2017; Fisher et al., 2014)

Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist:

- Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle (Reflexanfälle beschreiben Anfälle, welche nach bestimmten auslösenden Reizen auftreten), die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten.
- Ein nicht provozierter Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei nicht provozierten Anfällen.
- Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.

Epilepsie gilt als „überwunden“:

- bei Patienten mit einem altersabhängigen Epilepsie-Syndrom, die jenseits des entsprechenden Alters sind.
- bei Patienten, die mindestens 10 Jahre anfallsfrei sind und seit mindestens 5 Jahren keine Antiepileptika mehr einnehmen.

Klassifikation

Das in Abbildung 2 dargestellte Schema aus der Originalarbeit der Task Force on the Classification of the Epilepsies 2017 stellt zusammenfassend die nach Scheffer et al. wichtigsten Schritte zur Klassifikation der Epilepsien dar. Nochmals wird im Teil „Diagnostik“ genauer auf diese Abbildung zugegriffen. (vgl. Elger & Berkenfeld, 2017; Scheffer et al., 2017)

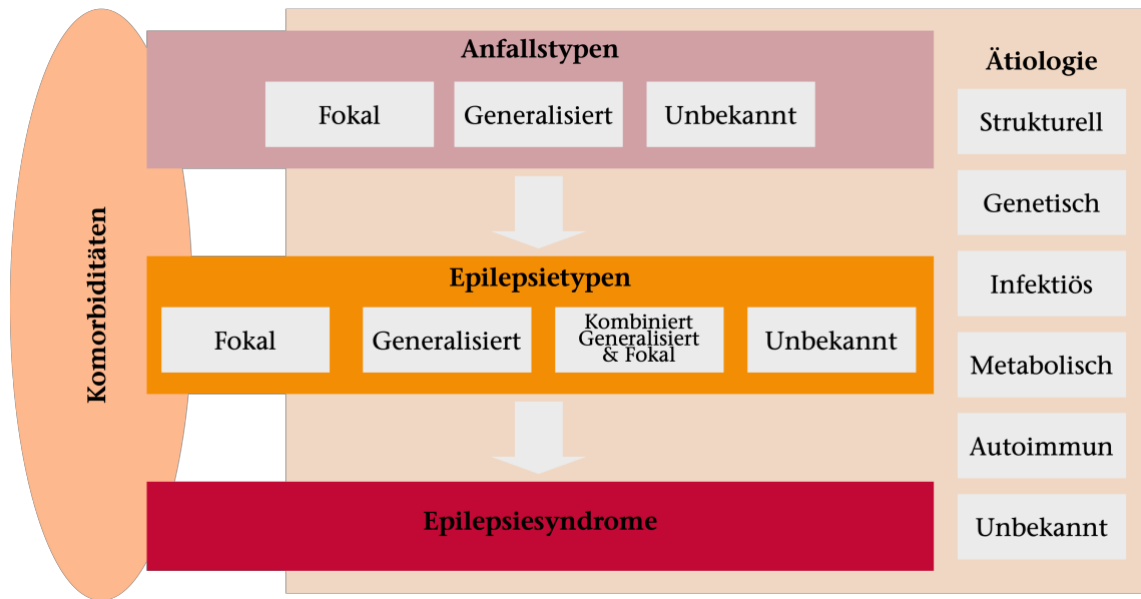


Abbildung 2 Konzept der Überarbeitung der Epilepsie Klassifikation (modifiziert nach Scheffer et al. 2017)

Anfallstyp. Als praktischen Startpunkt einer Epilepsieklassifikation beschreiben Scheffer et al. die Einordnung des Anfallstyps. Epileptische Anfälle lassen sich danach in fokal, generalisiert, sowie eine als „unbekannt oder unklassifizierbar“ benannte Gruppe einteilen. In Abbildung 3 werden die einzelnen Subgruppen der verschiedenen Anfallstypen genauer dargestellt.

Focal Onset		Generalized Onset	Unknown Onset
Awake	Impaired Awareness	Motor <ul style="list-style-type: none"> • tonic-clonic • clonic • tonic • myoclonic • myoclonic-tonic-clonic • myoclonic-clonic • atonic • epileptic spasms Nonmotor (absence) <ul style="list-style-type: none"> • typical • atypical • myoclonic • eyelid myoclonia 	Motor <ul style="list-style-type: none"> • tonic-clonic • epileptic spasms Nonmotor <ul style="list-style-type: none"> • behavior arrest
Motor Onset <ul style="list-style-type: none"> • automatisms • atonic • clonic • epileptic spasms • hyperkinetic • myoclonic • tonic Nonmotor Onset <ul style="list-style-type: none"> • autonomic • behavior arrest • cognitive • emotional • sensory 			Unclassified
focal to bilateral tonic-clonic			

Abbildung 3 Klassifikation epileptischer Anfälle (modifiziert nach Fisher et al. 2017)

Gerade in der Klassifikation der Anfallstypen wurden seit Bestehen der Task Force und ihren ersten Ergebnissen in den 1960er Jahren durch HENRI GASTAUT, zahlreiche Änderungen eingeführt. Jedoch werden diese neuesten Ergebnisse bisher nicht ausreichend in den Leitlinien reflektiert. Gründe hierfür sind besonders in der unzureichenden Kompatibilität mit dem ICD-10 zu suchen, als auch in der praktischen Umsetzung aktueller klinischer Studien, welche sich immer noch an der Klassifikation von 1989 orientieren. Für eine Übersicht der Entwicklung der Klassifikation der Anfallstypen siehe bitte Abbildung 4.

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2017
Generalisierte Anfälle Tonisch-klonisch (Grand mal) Absencen Myoklonisch Klonisch Tonisch Atonisch (astatisch)	Generalisierte Anfälle Tonisch-klonisch (in jeder Kombination) Absencen <ul style="list-style-type: none"> • Typisch • Atypisch • Mit speziellen Merkmalen: Myoklonische Absence Lidmyoklonien mit Absence Myoklonisch <ul style="list-style-type: none"> • Myoklonisch • Myoklonisch-atonisch • Myoklonisch-tonisch Klonisch Tonisch Atonisch	Generalisierte Anfälle Motorisch <ul style="list-style-type: none"> • tonisch-klonisch • klonisch • tonisch • myoklonisch-tonisch-klonisch • myoklonisch-atonisch • atonisch • epileptische Spasmen Nichtmotorisch (Absencen) <ul style="list-style-type: none"> • typisch • atypisch • myoklonisch • Augenlidmyoklonien
Lokalisationsbezogene (fokale, partielle Anfälle) einfach-fokal (einfach-partiell) <ul style="list-style-type: none"> • fokal-motorisch • Aura • Automatismen komplex-fokal (komplex-partiell), psychomotorisch sekundär-generalisiert	Fokale Anfälle In Abhängigkeit von der Beeinträchtigung während des Anfalls: <ul style="list-style-type: none"> • Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten ○ mit nur subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen • Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv) • Mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Komponenten) 	Fokale Anfälle Mit erhaltener Bewusstheit Mit reduzierter Bewusstheit Beginn mit motorischen Symptomen <ul style="list-style-type: none"> • Automatismen • atonisch • klonisch • epileptische Spasmen • hyperkinetisch • myoklonisch • tonisch Beginn mit nicht-motorischen Symptomen <ul style="list-style-type: none"> • autonome Symptome • Verhaltensarrest • kognitiv • emotional • sensorisch Von fokal zu bilateral tonisch-klonisch
		Mit unklarem Beginn Motorisch <ul style="list-style-type: none"> • tonisch-klonisch • epileptische Spasmen Nicht-motorisch <ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensarrest
Nicht klassifizierbar	Unbekannt <ul style="list-style-type: none"> • Epileptische Spasmen • andere 	Unklassifizierbar

Abbildung 4 Vergleich der Klassifikationen nach Anfallstyp (modifiziert nach Elger & Berkefeld, 2017)

Epilepsien. Der nächste Schritt der klinischen Diagnostik nach Beschreibung von Anfallstypen, ist die Zuordnung zu den verschiedenen Epilepsien (siehe hierzu bitte auch Abbildung 2). Es werden Fokale und Generalisierte Epilepsien unterschieden, ebenso die Gruppe der Unklassifizierbaren oder Unbekannten Epilepsien. Neu hinzugekommen ist mit der Klassifikation von 2017 die Gruppe der Epilepsien, welche als „Kombiniert Generalisiert und Fokal“ beschrieben werden.

Viele Epilepsien beinhalten unterschiedliche Anfallstypen. Typischerweise zeigen die Generalisierten Epilepsien generalisierte Spike-Wave Komplexe im EEG. Zu den typischen Anfallstypen, welche sich bei den Generalisierten Epilepsien zeigen, gehören Absencen, myoklonische, atonische, tonische und tonisch-klonische Anfälle.

Fokale Epilepsien beinhalten unifokale und multifokale Veränderungen, sowie Anfälle, welche sich nur auf eine Hemisphäre beschränken. Typische beobachtbare Anfälle sind hier beispielsweise fokale Anfälle mit erhaltenem Bewusstsein, mit eingeschränktem Bewusstsein, fokal motorische Anfälle, fokal nicht-motorische Anfälle, als auch Anfälle von fokal zu bilateral tonisch-klonisch. Das interiktale EEG der fokalen Epilepsien zeigt typischerweise fokale epileptiforme Entladungen, wobei bei 40% der Patienten mit fokaler Epilepsie zwischen den Anfällen in einem Routine-EEG keinerlei epilepsietypische Muster zu erkennen sind.

Die neue Gruppe der Kombinierten Generalisierten und Fokalen Epilepsien wurde eingeführt, um die Diagnose bei Patienten zu ermöglichen, welche sowohl generalisierte als auch fokale Anfälle präsentieren. Die Diagnose wird vornehmlich klinisch gestellt. EEG Aufzeichnungen während eines Anfalls können unterstützend hinzugezogen werden, sind aber nicht unbedingt nötig. Im interiktalen EEG können sowohl fokale epileptiforme Entladungen als auch generalisierte Spike-Wave-Komplexe auftreten.

Die Gruppe der Unbekannten Epilepsien bezeichnet Epilepsien von Patienten, bei welchen die Diagnose Epilepsie klar gestellt werden konnte, allerdings aufgrund unzureichender Informationen, wie zum Beispiel durch das Fehlen eines EEG, die schlechte Aussagekraft des EEG oder auch gar unzureichende Informationen zum Anfallsgeschehen, eine Zuordnung zu anderen Epilepsiegruppen nicht möglich ist. (vgl. Elger & Berkenfeld, 2017; Fisher et al., 2014; Scheffer et al., 2017)

Epilepsiesyndrome. Die nach Scheffer et al. dritte Stufe der Epilepsieklassifikation, ist die Klassifizierung eines Epilepsiesyndroms (vgl. Elger & Berkenfeld, 2017; Scheffer et al., 2017). Es wird im aktuellen Position-Paper allerdings erneut hervorgehoben, dass die Klassifizierung eines Epilepsiesyndroms keineswegs immer Ziel- bzw. Endpunkt eines Diagnoseprozesses sein sollte und die ILAE ebenso nie eine formale Klassifikation der Epilepsiesyndrome veröffentlichte. Häufig ist die Formulierung eines Epilepsietyps die höchstmögliche Stufe der Klassifizierbarkeit. Durch die Zusammenschau von Anfallstypen, EEG, bildgebenden Befunden, sowie altersabhängigen Faktoren,

kann die Zuordnung zu verschiedenen Syndromen erst möglich werden. Es folgen einige Beispiele wichtiger Epilepsiesyndrome bei deren Einordnung nochmals verdeutlicht wird, dass in jeder Stufe der Klassifikation die Beurteilung etwaiger ätiologischer Faktoren bedacht werden sollte.

Generalisierte Epilepsien:

- Idiopathisch generalisierte Epilepsien oder genetisch generalisierte Epilepsien:
 - Absencen-Epilepsie des Schulalters
 - Juvenile Myoklonische Epilepsie
 - Juvenile Absence-Epilepsie
 - Generalisierte Tonisch-Klonische Anfälle allein (vormals Aufwach-Grand mal-Epilepsie)
- Symptomatisch generalisierte Epilepsien oder generalisierte Epilepsien unbekannter Ursache:
 - West-Syndrom

Fokale Epilepsien:

- Selbstlimitierende Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (vormals Benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes)
- Selbst limitierende Frontal-/Temporal-/Parietallappen-Epilepsien des Kindes- und Jugendalters
- Nächtliche Frontallappenepilepsie
- Familiäre Temporallappenepilepsie
- Panayiotopoulos-Syndrom
- Epilepsia partialis continua (Kojevnikov)

Kombiniert generalisierte und fokale Epilepsien:

- Lennox-Gastaut-Syndrom

Therapierefraktäre Epilepsie

Kwan et al. beschreiben in ihren Arbeiten einen Anteil von rund 50% der Patienten, welche bereits nach der Einstellung auf ein erstes AED eine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreichen können. Weitere 13% erreichen dies erst nach einem zweiten AED. Jedoch sei es bei 36% der Patienten nicht möglich durch Mono- oder Kombinationstherapie mit AEDs eine genügende Anfallskontrolle zu erzielen (Kwan & Brodie, 2000). Diese Ergebnisse scheinen sich auch trotz der Einführung zahlreicher neuer Medikamente über die letzten Jahre nicht maßgeblich verändert zu haben. (vgl. Chen, Brodie, Liew & Kwan, 2018; Laxer et al., 2014; Liu, Liu & Zhang, 2018; Panebianco, Al-Bachari, Weston, Hutton & Marson, 2018)

Definition. Zur Verbesserung der Patientenversorgung als auch zur Vereinfachung wissenschaftlicher Fragestellungen, bildete die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) eine Task Force, deren Arbeit 2010 zur Veröffentlichung einer einheitlichen Definition der therapierefraktären Epilepsie führte. Demnach darf eine Pharmakoresistenz bei Patienten angenommen werden, wenn nach dem Einsatz von zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika (entweder als Monotherapie oder als Kombination) keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Als pharmakoresistente Epilepsie bezeichnet die ILAE, eine Epilepsie, bei welcher Anfälle weiterhin persistieren und Anfallsfreiheit durch weitere Änderungen der antiepileptischen medikamentösen Therapie nur sehr selten erreicht wird. Als Anfallsfreiheit definiert die Task Force das Fehlen jeglicher Art epileptischer Anfälle für 12 Monate oder für einen Zeitraum, welcher mindestens dreimal so lang ist, wie das Zeitintervall, welches vor Therapiebeginn zwischen zwei Anfällen lag, wobei der längere Zeitraum zur Definition zu nutzen ist (Kwan et al., 2010). Die Notwendigkeit für eine einheitliche und offizielle Definition der pharmakoresistenten oder therapierefraktären Epilepsie wird auch durch eine Studie aus dem Jahr 2018 verdeutlicht, in welcher aus 35 analysierten Studien lediglich 4 die Definition der ILAE angewandt haben, dies waren jedoch auch diejenigen Studien, welche nach 2010 entstanden sind. Alle anderen eingeschlossenen Arbeiten zeigten mitunter eine sehr große Variabilität in ihren Definitionen für pharmakoresistente Epilepsie oder auch für die Festlegung des Zeitraumes für Anfallsfreiheit (vgl. Kalilani, Sun, Pelgrims, Noack-Rink & Villanueva, 2018).

Prädiktoren und Risikofaktoren. Patienten, die vor Behandlungsbeginn mehr als fünf Anfälle erlitten, eine lange Krankheitsdauer aufweisen, Auffälligkeiten im MRT zeigen, epilepsietypische Muster im EEG bieten, fokale Anfälle erleiden, sowie neurokognitive Defizite haben oder unter psychiatrischen Nebenerkrankungen leiden, zeigen eine gesteigerte Häufung von

pharmakoresistenten Epilepsien. Diese Epilepsien gehen mit erhöhter Sterblichkeit und Verletzungsgefahr einher. Ebenso sind die Patienten häufiger sozioökonomisch benachteiligt und leiden häufiger an einer reduzierten Lebensqualität, unter anderem bedingt durch vermehrte Arzneimittelinteraktionen oder das Auftreten psychiatrischer und neurokognitiver Nebenerkrankungen. (vgl. Fazel, Wolf, Långström, Newton & Lichtenstein, 2013; Kwan, Schachter & Brodie, 2011; Sillanpää & Schmidt, 2009)

Therapieempfehlungen. Trotz der auch in dieser Arbeit gezeigten Möglichkeit, durch eine erweiterte medikamentöse Therapie auch nach langjähriger Pharmakoresistenz Anfallsfreiheit erreichen zu können, ist es Ziel der Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2017, die Patienten möglichst innerhalb von 5 Jahren einer Resistenzprüfung zu unterziehen (Elger & Berkenfeld, 2017). Damit soll gewährleistet werden, dass geeignete Patienten möglichst früh weiteren Therapieoptionen zugeführt werden können, wie beispielsweise epilepsiechirurgischen Eingriffen. Ein empfohlener Handlungsalgorithmus ist nachfolgend in Abbildung 5 dargestellt. Besonderen Stellenwert in der Resistenzprüfung und Evaluation zur Eignung für epilepsiechirurgische Eingriffe nimmt die Video-EEG Aufzeichnung ein. Es konnte gezeigt werden, dass bis zu 30% der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie nicht-epileptische Anfälle zeigen. In 73% der Fälle führten die Beobachtungen aus den Video-EEG Aufnahmen unmittelbar zu einer Therapieänderung (Ghougassian, D’Souza, Cook & O’Brien, 2004). Die in den Empfehlungen der Leitlinie geforderte zeitgerechte Zuweisung pharmakoresistenter Patienten in spezialisierte epileptologische Einrichtungen soll ebenfalls dafür sorgen, dass weitere Faktoren, welche eine Therapieresistenz vortäuschen oder bedingen, schnell detektiert werden können – hierzu zählen beispielsweise medikamentöse Therapien auf Grundlage einer falschen Diagnose, ungenügende Dosierungen der AEDs, inadäquate AED Auswahl, ungenügende Compliance oder bisher nicht beachtete soziale Kofaktoren wie Drogen- oder Alkoholsucht.

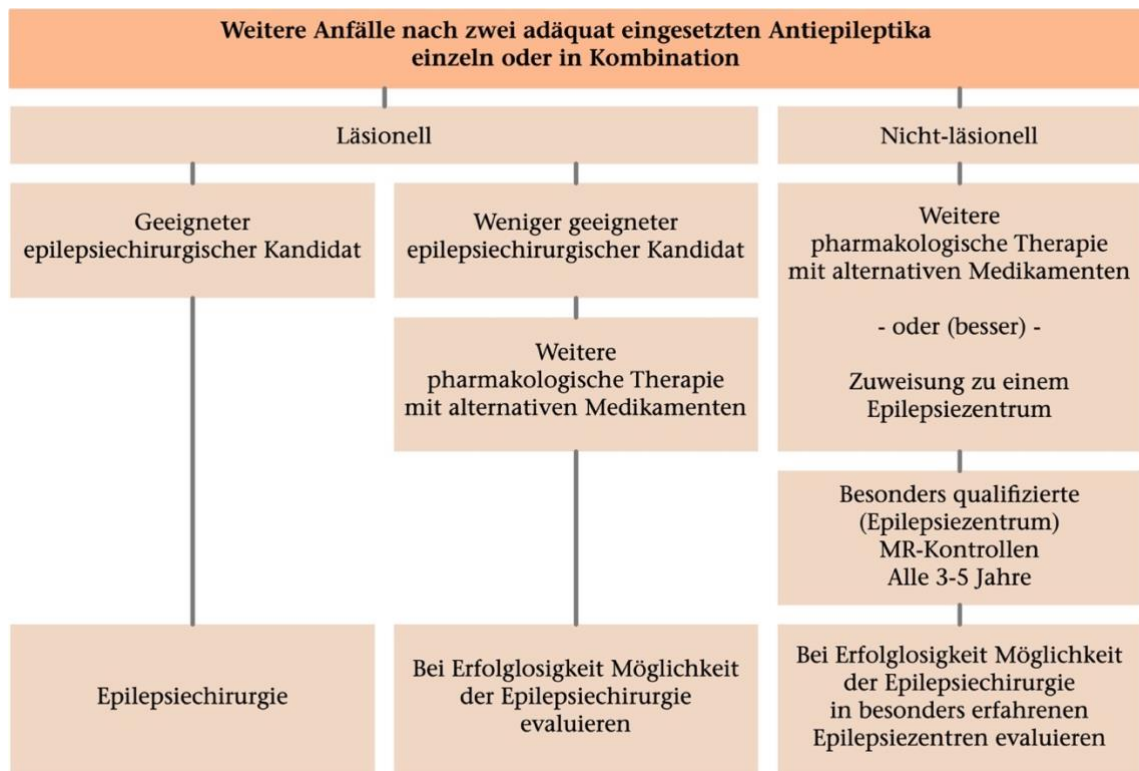


Abbildung 5 Algorithmus zur Pharmakoresistenz (modifiziert nach Elger & Berkenfeld, 2017)

Ausgewählte Aspekte der Pathophysiologie

Die neuronalen Entladungen, die während oder zwischen epileptischen Anfällen auftreten, lassen sich mit hoher zeitlicher Auflösung mittels neurophysiologischer Methoden, wie dem EEG, erfassen (Devinsky et al., 2018; Shorvon, Guerrini, Cook & Lhatoo, 2012, S. 1–50). Sie ermöglichen die Identifikation verschiedener Aktivitätsmuster sowie der beteiligten Netzwerke und Strukturen. Die fortschreitende technische Entwicklung der medizinischen Bildgebung, insbesondere der Magnetresonanztomographie liefert wichtige Informationen zu strukturellen und morphologischen Veränderungen. Die heterogene Gruppe der Epilepsiesyndrome unterscheidet sich zum Teil erheblich in der Pathophysiologie. Einige Aspekte werden jedoch von der Mehrheit der beschriebenen Erkrankungen geteilt:

Häufig besteht eine Prädisposition neuronaler oder glialer Strukturen, die zu einer vermehrten Erregbarkeit führt. Das kann im Zusammenhang stehen mit Störungen der Neurogenese bzw. Migrationsstörungen, reaktiver Gliose nach Trauma

oder Apoplex, Störungen der Homöostase bspw. durch Schäden der Blut-Hirn-Schranke, metabolische Ursachen, infektiöse oder autoimmune Inflammation, oxidativen Stress oder Funktionsstörungen beteiligter Ionenkanäle. Ein sicheres anatomisches oder molekulares Korrelat lässt sich im Einzelfall jedoch nicht immer sichern.

Auf der Basis einer erniedrigten Krampfschwelle können unkontrollierte neuronale Entladungen zu rhythmischer Aktivität ganzer Netzwerke führen und auf diese Weise symptomatisch werden.

Einer der Begründer der Epileptologie, Hughlings Jackson, beschrieb das Wesen des epileptischen Anfalls als plötzliche, paroxysmale, synchrone, elektrische Entladung der grauen Substanz des Gehirns (Jackson, 1879). Dieses pathophysiologische Verständnis hat sich bis heute halten können und konnte durch neuere Studien und molekulargenetische Untersuchungen an Tiermodellen und post mortem gewonnenen Gewebeproben präzisiert werden. Ein Zusammenspiel verschiedener zellulärer Mechanismen kortikaler und subkortikaler Strukturen sowie deren Netzwerke bildet die Voraussetzung für eine solche abnorme neuronale Entladung:

- Bestimmte Neurone können aufgrund eines besonders instabilen Membranruhepotentials eine Prädisposition besitzen, langanhaltend und spontan zu depolarisieren und so Serien von Aktionspotentialen zu generieren.
- Ein Ungleichgewicht inhibitorischer und exzitatorischer Einflüsse und Transmitter, sowie Verschiebungen des Gleichgewichtes im Elektrolythaushalt ermöglicht die Ausbreitung der Depolarisationsserie.
- Über Synchronisationsmechanismen kommt es zu einer Ausbreitung der Erregung auf größere Neuronenverbände.

Die pathologisch exzitatorischen Neurone besitzen zumeist eine gesteigerte glutamaterge Aktivität bei gleichzeitiger Reduktion inhibitorisch wirkender GABAerger Einflüsse. Die im Epilepsiefokus befindlichen Neurone sind hyperexzitabel und sind zur Ausbildung eines so genannten paroxysmalen Depolarisationsshifts (PDS) in der Lage.

Das letztliche klinische Bild der Epilepsie bzw. des einzelnen epileptischen Anfalls hängt von der Lokalisation und dem Ausmaß der Aktivierung ab. (vgl. Dannhardt, Seddigh & Vogt, 2002)

Diagnostik

Gerade vor dem Hintergrund der weitreichenden Konsequenzen, welche die Diagnose „Epilepsie“ besonders auch für das soziale Leben der Patienten mit sich bringt, muss während der Diagnostik auf große Sorgfalt geachtet werden.

Die einzelnen diagnostischen Etappen von einem vermeintlich ersten epileptischen Anfall hin zu der möglichen Diagnose eines epileptischen Syndroms sollen nachfolgend gemäß der aktuellen Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2017 dargestellt werden.

Erster epileptischer Anfall. Der Eigen- oder häufig auch Fremdanamnese wird in der Identifikation eines ersten Anfalls eine besondere Bedeutung zugeschrieben, denn die zunächst wichtigste Frage ist die Abgrenzung eines epileptischen Anfalls gegenüber seinen möglichen Differentialdiagnosen. Am häufigsten werden in der Literatur psychogene Anfälle, Synkopen, (Non)-REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, transiente globale Amnesien, paroxysmale Bewegungsstörungen, sowie transiente ischämische Attacken genannt. Wenn eine Eigenanamnese möglich ist, können wahrgenommene präiktale Auren ein guter Hinweis für einen fokalen epileptischen Anfall sein. Häufig sind jedoch hilfreiche Anfallsbeschreibungen durch Fremdanamnesen möglich. Insbesondere die Beschreibung der postiktalen Symptome des Patienten und dessen Augenstellung während des Anfalls bzw. zu Beginn des Anfalls können bedeutend zur Diagnostik beitragen. Zur Unterscheidung der wichtigsten Differentialdiagnosen, sowie der Darstellung der typischen iktalen Augenstellung siehe bitte Abbildung 6 und Abbildung 7.

Epileptischer Anfall:

- Augen: offen, starr, leer oder verdreht
- Dauer: < 2 Minuten
- Interindividuell höchst unterschiedliche Anfallsphänomene (individuell meist konstant von Anfall zu Anfall)
- Reorientierung postiktual von variabler Dauer
- Bei tonisch-klonischen Anfällen Muskelkater am Folgetag

Psychogener nicht-epileptischer Anfall:

- Augen: oft geschlossen („wie schlafend“, u.U. „zugekniffen“)
- Dauer: oft > 2 Minuten
- Im Anfall wechselnde Symptomatik und partielle Reagibilität auf Außenreize
- Oft eher dramatischer Ablauf oder stuporartiges Verharren
- Oft verzögerte Reorientierung mit Gedächtnislücke für das Ereignis

(Konvulsive) Synkope:

- Augen: offen nach oben verdreht
- Asynchrone Myoklonien und variable Abläufe
- Oft: Armbeugung, Bein Streckung, rasche Reorientierung (< 1 Minute, außer bei älteren Patienten)

REM-Schlaf-Verhaltensstörung:

- Augen: geschlossen
- Zweite Nachthälfte
- Oft jede Nacht
- Unruhe, periodisch, mit komplexen Handlungen und Bewegungen, oft wiederholt („an- und abschwellige“ Phänomenologie)
- Nach dem Wecken (unmittelbar) Traumerinnerung

Non-REM-Schlaf-Verhaltensstörung:

- aus dem Tiefschlaf
- wie REM-Verhaltensstörung, aber ohne Traumerinnerung

Transiente Globale Amnesie (TGA):

- akut einsetzende Störung aller biographischen Gedächtnisinhalte für diese Zeit Gedächtnislücke für das Ereignis
- weitgehend korrekte Handlungsweise
- repetitive Fragen
- erhebliche Irritation und Nachfragen der Betroffenen in der Attacke
- Dauer: mehrere Stunden

Paroxysmale Bewegungsstörung:

- Kinesiogen / nicht kinesiogen
- durch Bewegung / Anstrengung ausgelöst oder spontan beginnend
- dyston anmutende Bewegungen
- keine Bewusstseinsstörungen
- variable Dauer (bis zu mehreren Monaten)

Abbildung 6 Differentialdiagnosen ichtaler Phänomene (modifiziert nach Elger & Berkenfeld, 2017)

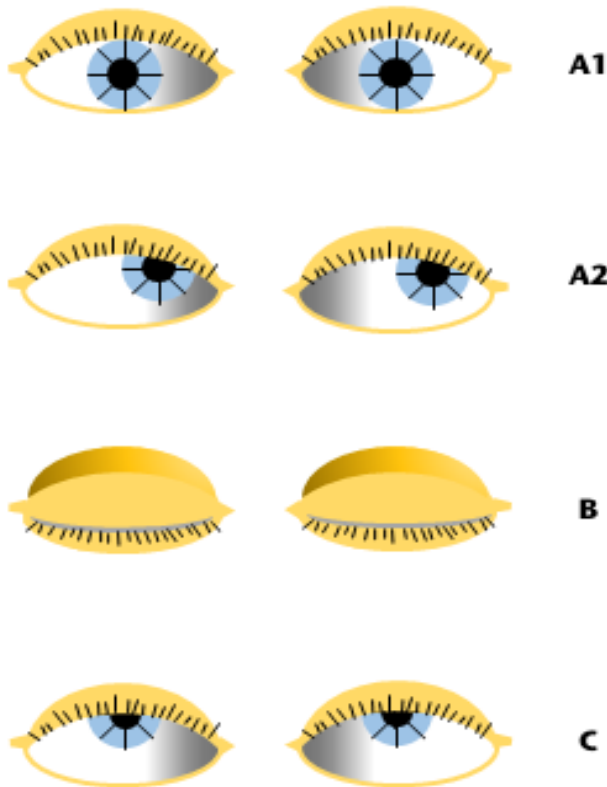


Abbildung 7 iktuale Augenstellung
 A1+A2: epileptischer Anfall
 B: psychogener nicht-epileptischer Anfall
 C: Synkope

(modifiziert nach Elger & Berkenfeld, 2017)

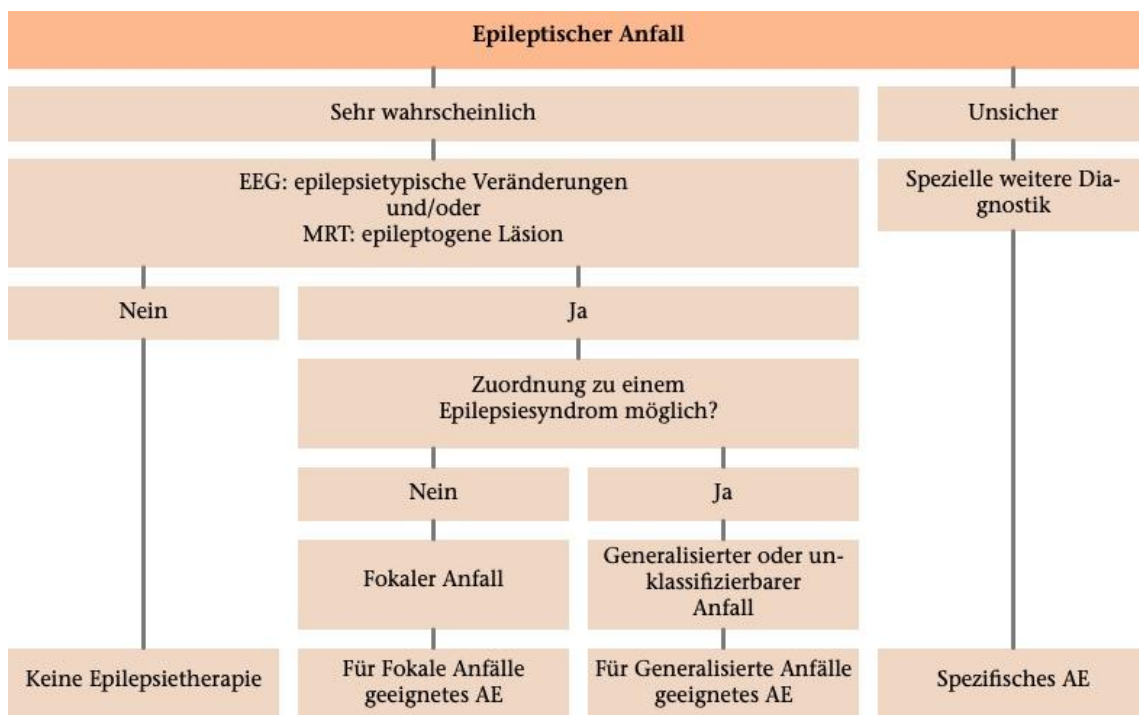


Abbildung 8 Vorgehensweise nach einem ersten epileptischen Anfall (modifiziert nach Elger & Berkenfeld, 2017)

Bildgebung. Eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen, sowie intrakranieller Prozesse können mittels eines epileptischen Anfalls erstmalig symptomatisch werden. Daher ist eine cerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie unabdingbar. Empfohlen werden neben der MRT nach einem ersten epileptischen Anfall, MRT-Kontrollen in mehrjährigem Abstand, um etwaige, langsam wachsende Läsionen frühzeitig detektieren zu können, welche dem Patienten unter Umständen die Behandlungsoption epilepsiechirurgischer Eingriffe ermöglicht.

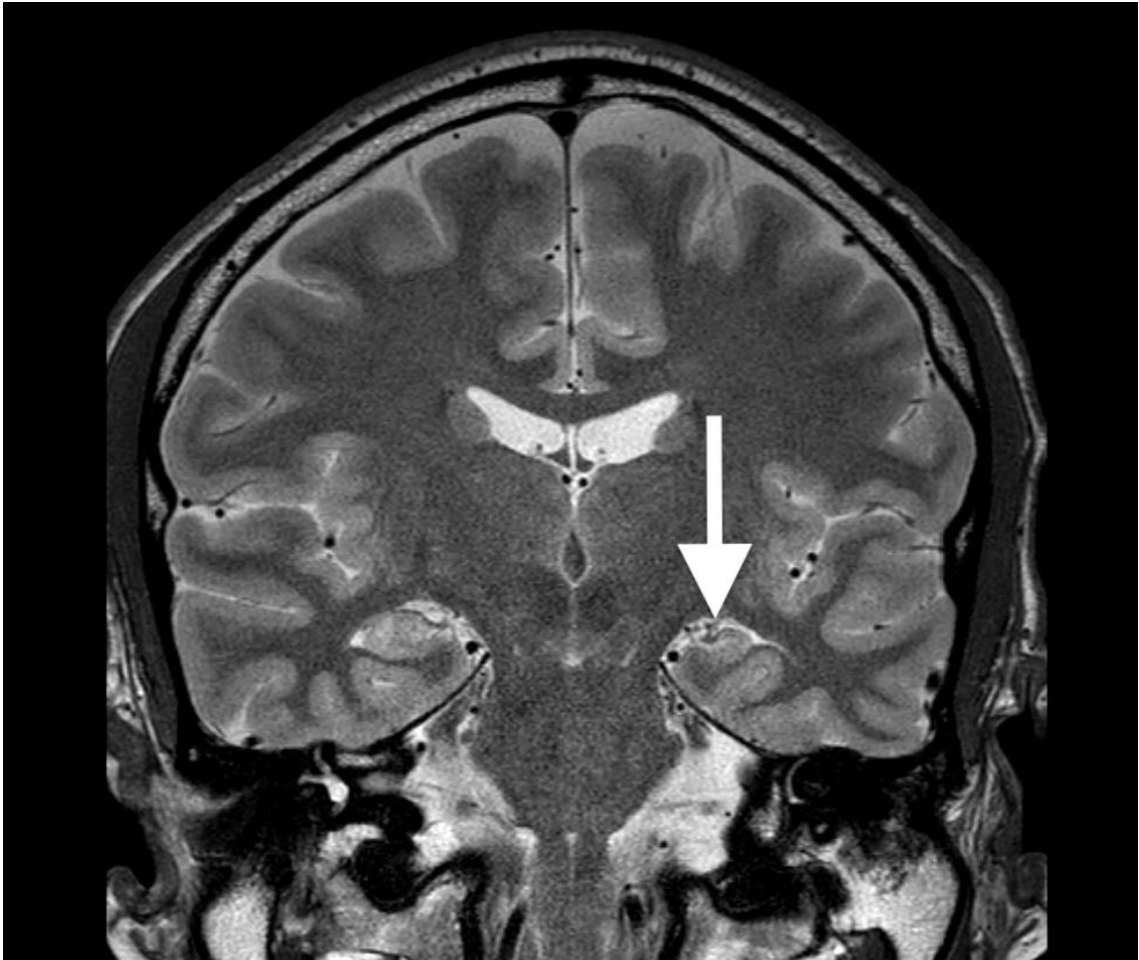


Abbildung 9 T2-gewichtete MRT des Neurokraniums in coronarer Schichtführung: 43-jährige Patientin mit bekannter, chronischer Epilepsie. Wesentlicher Befund ist die Hippocampussklerose links. (Neuroradiologie Universitätsmedizin Leipzig, mit freundlicher Genehmigung von Prof. K.-T. Hoffmann)

Auch das cCT kann zum schnellen Ausschluss intrakranieller Blutungen oder akuter Raumforderungen als Auslöser eines epileptischen Anfalls sinnvoll sein. Die CT-Perfusion kann hierbei hilfreich sein, um Areale mit Hyperperfusion zu identifizieren. Diese Befunde sind typisch im postiktalen Stadium, bieten eine Sensitivität von 78% und zeigen eine gute Konkordanz zum EEG in Hinblick auf die Lokalisation des Focus (Hauf et al., 2009; Payabvash, Oswood, Truwit & McKinney, 2015).

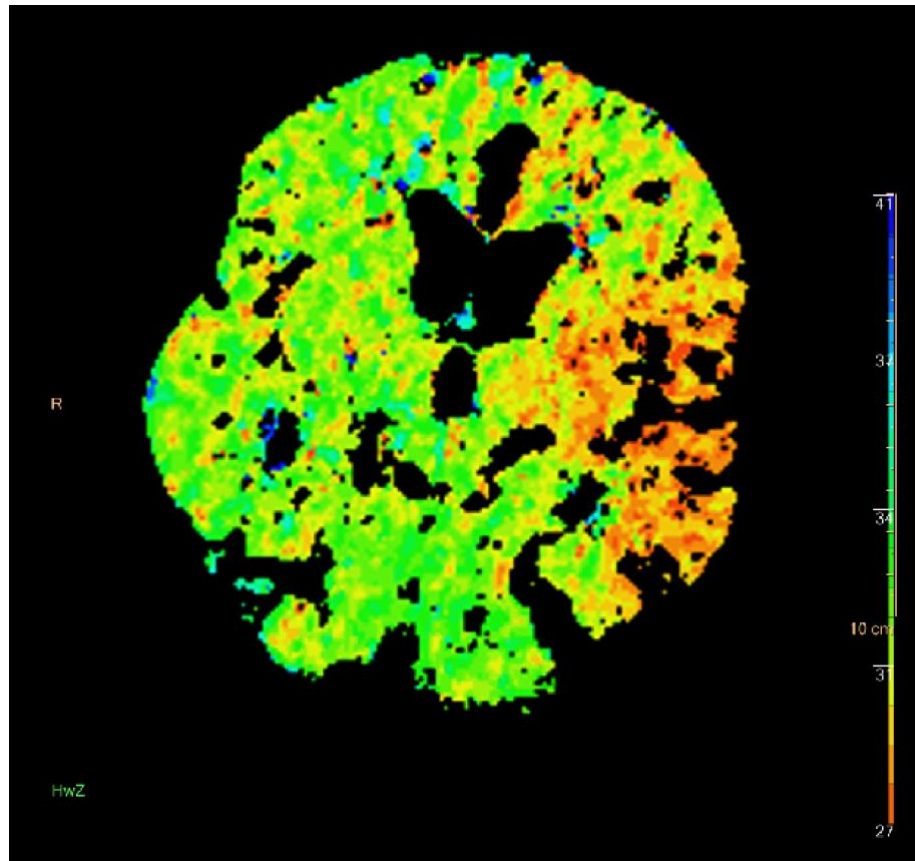


Abbildung 10 CT-Perfusion eines Patienten, der sich mit Verdacht auf Schlaganfall in der Notaufnahme vorstellte. Befund: Hyperperfusion links frontooperculär, temporal und insulär. Die initiale Hemiparese und Sprachstörung bildeten sich in den folgenden Stunden vollständig zurück. (Neuroradiologie Universitätsmedizin Leipzig, mit freundlicher Genehmigung von Prof. K.-T. Hoffmann)

EEG. Ein pathologisches EEG ist nicht beweisend für eine Epilepsie. Auf der anderen Seite wird durch das Fehlen epilepsietypischer EEG-Befunde eine Epilepsie nicht ausgeschlossen. Bei im Mittel 29% der erwachsenen Patienten können nach einem ersten unprovokierten Anfall epileptiforme Veränderungen im EEG gefunden werden. Dieser Prozentsatz kann jedoch erhöht werden, wenn das EEG innerhalb von maximal 48 Stunden nach dem ersten Anfall angefertigt wird. Epilepsietypische Veränderungen im EEG können allerdings in Zusammenschau mit klinischer Anamnese diagnostische und therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen und beispielsweise die Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom erleichtern. Wird durch die Sensitivität eines Routine-EEGs keine

Pathologie detektiert, ist es möglich, spezielle EEG Ableitungen, wie zum Beispiel Schlafentzugs-EEGs, Schlaf-EEGs oder Langzeit-EEGs anzufertigen. (vgl. Krumholz et al., 2007; Schreiner & Pohlmann-Eden, 2003)

Labor. Einzig die Erhöhung der CK bis zu $>1\ 000\text{U/l}$ innerhalb von 24h-48h nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall kann als verlässlicher laborchemischer Parameter außerhalb spezialisierter Zentren gewertet werden. Die Prolaktinbestimmung soll laut Leitlinie wegen der zu großen Gefahr fehlerhafter Interpretationen nur Spezialeinrichtungen vorbehalten sein. Wird der erste epileptische Anfall in Zusammenschau mit klinischen Befunden und Anamnese als Zeichen einer Autoimmunreaktion oder beispielweise einer Encephalitis gesehen, sind Laboruntersuchungen und/oder Liquordiagnostik sinnvoll. (vgl. Nass, Sassen, Elger & Surges, 2017)

Therapie

Nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, sollte die Einleitung einer antiepileptischen Therapie bei vermuteter chronischer Anfallsdisposition bzw. nach mehrfach stattgehabten epileptischen Anfällen erfolgen. Ein Therapiebeginn nach einem ersten einzigen Anfallsgeschehen ohne Zusatzbefunde bzw. bei sehr seltenen Anfällen, welche für den Patienten selbst als nicht beeinträchtigend empfunden werden, obliegt dem Wunsch des Patienten, sowie der sorgfältigen Abwägung des Nutzen-/Risikoprofils einer Therapie. Allerdings erfahren 21–45% der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach einem ersten epileptischen Anfall ein Rezidivereignis. Die höchste Rückfallwahrscheinlichkeit liegt innerhalb des ersten Jahres.

Ziel einer jeden möglichen Therapieoption ist es, Anfallsfreiheit zu erreichen und dabei eine bestmögliche Lebensqualität für den Patienten im Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen, Verträglichkeit und soziale Aspekte zu erhalten bzw. wiederherzustellen. (Elger & Berkenfeld, 2017; Kho, Lawn, Dunne & Linto, 2006; Krumholz et al., 2015)

Pharmakotherapie. Die Suche nach „Heilmitteln“ für die Epilepsie reicht historisch ebenso weit zurück, wie die ersten Beschreibungen der Krankheit selbst. Gleichsam vielfältig zeigten sich auch die ersten Versuche ihr entgegenzutreten – so finden sich in der Geschichte der Antiepileptika Substanzen wie Kupfer, Silbernitrat, Baldrian, Pfingstrose, Mistel oder auch Schildkrötenblut und Hasenherzen. Seit der Entdeckung des Broms 1857 als erstes objektiv wirksames Medikament gegen epileptische Anfälle, haben über 30 weitere Substanzen Einzug in die antiepileptische Pharmakotherapie gehalten. (Chong & Lerman, 2016; Gross, 1992)

Die Entwicklung der so genannten „neuen Generation“ AEDs in den 1990ern fiel zusammen mit der rasanten Erforschung von Ionenkanälen, Signaltransduktionswegen innerhalb und zwischen den neuronalen Zellen, sowie ihrer Transmitter selbst und deren pharmakologischer Beeinflussbarkeit (Dannhardt & Kiefer, 2007). Allein in Deutschland kann seit 1992 mit 17 neuen Antiepileptika

therapiert werden (Schwabe, 2016). Trotz der Vielfalt der neuen AEDs wie Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramate, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Zonisamid und deren Marktpräsenz sind die Hinweise auf deren therapeutische Überlegenheit gegenüber der „alten“ Generation unzureichend (Hitiris & Brodie, 2006). Dieser Umstand kann jedoch auch mit dem Pooling und der Zusammensetzung der größten verfügbaren Patientenkohorten in Zusammenhang stehen, wodurch die Effekte neuerer AEDs potentiell unterrepräsentiert werden. Durch die Entwicklung des Therapeutic Drug Monitorings (TDM) konnte auch die mitunter starke interindividuelle Wirkbreite der AEDs näher verstanden werden. Die Serumspiegelbestimmung stellt eine Möglichkeit dar, insbesondere die Einstellung von AEDs zu kontrollieren, welche eine starke dosisabhängige Pharmakokinetik aufweisen. Ebenso bietet das TDM zusätzliche Sicherheit in der Vorbeugung dosisabhängiger klinischer Toxizität, der Beurteilung von Compliance oder während der Dosisanpassung innerhalb pharmakokinetisch sensibler Bereiche – wie der Einnahme von AEDs während der Schwangerschaft, in der Kindheit oder bei älteren Patienten mit zahlreichen relevanten Nebenerkrankungen (Patsalos et al., 2008).

Die antiepileptische Pharmakotherapie durch AEDs ist die primäre Therapieform der Epilepsie (Devinsky et al., 2018). Sie ermöglicht jedoch nur eine Symptomkontrolle im Sinne einer Anfallsprophylaxe nach stattgehabtem Ereignis. Die bisher etablierten AEDs bieten keine ausreichende Möglichkeit der Modifizierung des Krankheitsprozesses selbst. Mögliche Beeinflussung der Epileptogenese durch neuronale Läsionen nach Traumata oder durch Status epilepticus bieten im Tiermodell bereits Substanzen, welche die Zellproliferation und Plastizität (Erythropoetin) beeinflussen oder auch Immunsuppressiva (Rapamycin, FK506) und antiinflammatorische Medikamente wie beispielsweise Celecoxib oder Parecoxib (Pitkänen, 2010).

Die in der Pharmakotherapie bisher üblichen AEDs der alten und neuen Generation besitzen mehrheitlich einen der nachfolgenden Wirkmechanismen (vgl. Davies, 1995; Rogawski & Löscher, 2004):

- Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle und Einfluss auf präsynaptische Transmitterfreisetzung
- Aktivierender Einfluss auf inhibitorische Neurotransmitter
- Inhibierender Einfluss auf exzitatorische Neurotransmitter

Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramate, Zonisamid und Valproat sowie das neuere Eslicarbazepin erhalten ihre Wirkung hauptsächlich über die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, jedoch nutzen sie auch noch eine Reihe weiterer relevanter Mechanismen. Durch die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle reduzieren vor allem

Ethosuximid, Topiramat, Zonisamid aber auch Valproat die Initiation des paroxysmalen Depolarisationsshifts. Gabapentin und Pregabalin entfalten ihre antikonvulsive, aber auch analgetische Wirkung am ehesten über eine Modulation spezifischer Bindungsstellen an Kalziumkanälen. Erwähnenswert ist ebenfalls Retigabin, das als Alleinstellungsmerkmal an Kaliumkanälen wirkt, jedoch 2012, kurz nach seiner Zulassung, vom Markt genommen wurde. (vgl. Potschka, 2012; Steinhoff, 2012; Trinka et al., 2018)

Bromide, als die älteste nachgewiesene antiepileptisch wirkende Substanz, gehen der zweiten genannten Wirkmechanismusgruppe nach. Über die Sensitivierung des GABA_A-Rezeptors gegenüber GABA und mittels einer Verstärkung der rezeptorvermittelten Ionenströme, kommt es zu einem größeren Einfluss inhibitorischer Neurotransmitter. Weitere Mechanismen sind die verstärkte GABA-Synthese, Blockade des Metabolismus von GABA (Vigabatrin) und die Blockade der Wiederaufnahme von GABA (Tiagabin). Besonders die Benzodiazepine und Barbiturate wirken über die Stärkung inhibitorischer Neurotransmittereinflüsse (Dannhardt & Kiefer, 2007; Potschka, 2012).

Schließlich nutzen vor allem Felbamat, Phenobarbital und Topiramat, wenn auch nur zu klinisch marginalen Anteilen, die Reduktion glutamaterger Neurotransmission über Modulation verschiedener Rezeptor-Subtypen. Im Tiermodell korreliert die Auslösbarkeit epileptischer Anfälle mit der Glutamatkonzentration, daher wird Glutamat eine besondere Rolle in der Epileptogenese zugesprochen (Meldrum, 1994). Mit Perampanel ist ein Wirkstoff verfügbar, der als non-kompetitiver Antagonist am postsynaptischen AMPA-Rezeptor ansetzt (French et al., 2015).

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam und seiner Derivate Brivaracetam und Selectracetam ist Gegenstand aktueller Forschung (Deshpande & DeLorenzo, 2014). Der antikonvulsive Effekt wird jedoch primär der Interaktion mit dem präsynaptischen synaptic vesicle protein 2 (SV2A) zugeschrieben, dass in Abhängigkeit von Calcium an der synaptischen Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Der Großteil der AEDs kombiniert mehrere der oben genannten zellulären Mechanismen. Trotz der Entwicklung neuer AEDs mit auch neuen biochemischen Ansatzpunkten, ist Pharmakoresistenz in der Epilepsitherapie weiterhin ein Problem. Dessen Ausmaß ist jedoch schwer zu quantifizieren, da die größeren verfügbaren longitudinalen Erhebungen mit heterogenen Patientenkollektiven arbeiten, die teils bis in die 80er Jahre zurückreichen (Chen et al., 2018).

In der Auswahl der Medikamente, besonders zu Therapiebeginn, ist die individuelle Situation des Patienten im Hinblick auf Körpergewicht, Geschlecht, kognitive Leistungsfähigkeit, psychiatrische Komorbiditäten und vorhandene Komedikation zu beachten. Insbesondere das Ausmaß von Enzyminduktion bzw. -hemmung sollte bei der Selektion der AEDs bedacht werden, da die meisten Patienten eine Langzeit- oder gar lebenslange Therapie erhalten und im Laufe des Lebens häufig weitere medikamentös behandlungsbedürftige Erkrankungen hinzukommen. In Anbetracht der

oben genannten Gesichtspunkte, sowie der Therapiezulassung, stellen sich Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl bei Fokalen Epilepsien dar. Zugelassene Alternativen sind jedoch auch Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Topiramat, Oxcarbazepin, Zonisamid und Valproat (Glauser et al., 2013).

Bei der Behandlung der Generalisierten und Unklassifizierbaren Epilepsien, außer bei Frauen im gebärfähigen Alter, zeigt sich eine Überlegenheit von Valproat gegenüber Lamotrigin und Topiramat. Die Überlegenheit gegenüber Topiramat ist jedoch zu meist durch eine bessere Verträglichkeit erklärbar (Marson et al., 2007). Der Vorteil von Valproat gegenüber Levetiracetam scheint gering zu sein, jedoch ist Levetiracetam lediglich als add-on Therapie zugelassen (Trinka et al., 2013).

Allgemeine Empfehlungen beinhalten den Beginn einer medikamentösen Therapie zunächst immer als Monotherapie und erst im späteren Verlauf die Erwägung einer Kombinationstherapie verschiedener AEDs. Die Zusammenstellung einer Kombinationstherapie sollte, wenn vor dem Hintergrund etwaiger pharmakologischer Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen vertretbar, die Kombination von AEDs mit unterschiedlichen zellulären Wirkmechanismen bevorzugen. (Fröscher & Rösche, 2012; Pimentel & Lopes Lima, 2019)

Alternative Therapieformen. Ergänzend zur Pharmakotherapie bestehen weitere Möglichkeiten der Therapie für die je nach Epilepsieform mehr oder weniger Evidenz ihrer Wirksamkeit besteht.

Operative Therapien. Bei den operativen Verfahren wird prinzipiell zwischen resektiven kurativen und palliativen Verfahren unterschieden. 60% der chirurgischen Eingriffe erfolgen im Temporallappen. Unter Fortführung der medikamentösen Antiepileptikabehandlung werden Erfolgsraten bzgl. der Anfallsfreiheit von über 60% beschrieben, ohne Fortführung der medikamentösen Behandlung liegen sie bei maximal 10-20% (Télliez-Zenteno, Dhar, Hernandez-Ronquillo & Wiebe, 2007). Mittlerweile konnte in verschiedenen Studien die Überlegenheit von epilepsiechirurgischen Verfahren bei auch pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bestätigt werden, sodass diese Verfahren auch in die Empfehlungen verschiedener therapeutischer Leitlinien integriert wurden. (vgl. Engel, 2012; Engel et al., 2003; Wiebe, Blume, Girvin, Eliasziw & Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group, 2001)

Zu den prognostisch stärksten Parametern zählen im MRT sichtbare Läsionen wie Hippokampussklerose oder fokale kortikale Dysplasien. Patienten mit diesen beschriebenen Läsionen können sogar eine über 80%ige einjährige Anfallsfreiheit erreichen (Télliez-Zenteno, Dhar & Wiebe, 2005). Weiterhin kann nach epilepsiechirurgischen Eingriffen eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden – die Patientenzufriedenheit nimmt durch verbesserte Beschäftigungsverhältnisse, sowie größere Selbstbestimmtheit und Unabhängigkeit zu. Diese

Beobachtung trifft für Patienten zu, welche nach dem operativen Eingriff frei von so genannten stark einschränkenden epileptischen Anfällen sind (Engel Ia). Es bestehen bzgl. der Lebensqualität jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, welche nach der Epilepsiechirurgie keinerlei Anfälle bzw. nur noch Auren (Engel Ia & Ib) haben und denjenigen Patienten, welche zumindest 2 Jahre anfallsfrei waren oder lediglich nach Reduktion der bestehenden Medikation einen erneuten Anfall erlitten (Engel Ic & Id; Lowe et al., 2004). Auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten zeigen sich Vorteile nach resektiver Behandlung: Möglichkeit der Reduktion der Medikation, ebenso der Hospitalisierung, anfallsassoziierter Verletzungen, der Versorgungskosten allgemein, sowie der Mortalität. Neben den allgemeinen OP-Risiken sind jedoch vor allem die Beeinflussung von Sprache und Gedächtnis sowie das Auftreten von Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, psychiatrischen Komorbiditäten und von Schlaganfällen, wenn auch nur bei einer Minderheit der Patienten, zu beachten (Devinsky et al., 2018). Trotz dieser inzwischen vielschichtigen Datenlage, sowie immer besserer prächirurgischer Evaluationsmethoden bzw. diagnostischer Möglichkeiten, erfolgt die Zuweisung in spezielle Zentren immer noch sehr spät.

Zu den palliativen Verfahren zählt die Kallosotomie (Cukiert et al., 2013; Douglass & Salpekar, 2014). Primäres Ziel dieser Methode ist nicht die Anfallsfreiheit, sondern die positive Beeinflussung von Sturzanfällen. Werden andere Anfälle regelhaft sehr wenig beeinflusst, so liegt die Erfolgsrate bei Sturzanfällen immerhin bei etwa 60%. Gerade bei jungen Patienten oder Patienten mit Epilepsie im Kindesalter sollte aufgrund der kognitiven Einbußen durch verschieden ausgeprägte Anfallsarten- und -häufungen eine frühe Vermittlung an spezialisierte Zentren und Evaluation epilepsiechirurgischer Möglichkeiten erfolgen (Passamonti et al., 2014).

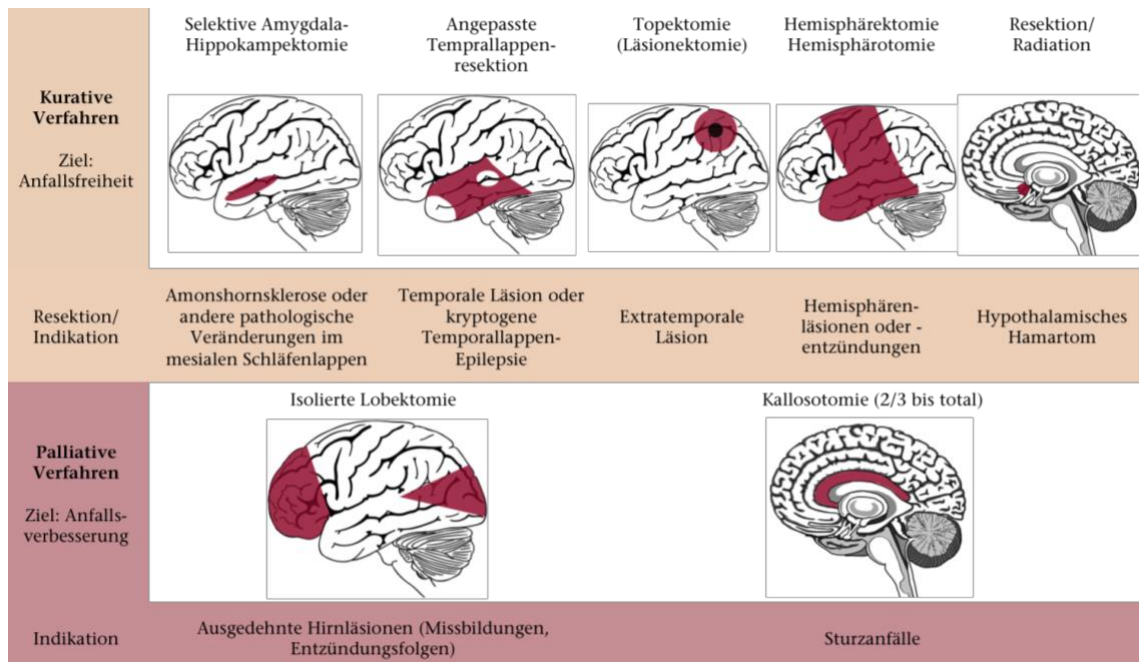


Abbildung 11 Übersicht epilepsiechirurgische Eingriffe (modifiziert nach Elger & Berkenfeld, 2017)

Trotz der mitunter lebensbeeinträchtigenden Folgen solcher Operationen, sollten diese Eingriffe in der allgemeinen Therapiekette keineswegs in ihrer Bedeutung geschmälert werden. Die Leitlinie spricht sich ausdrücklich für eine Resistenzprüfung innerhalb von 5 Jahren aus, wenn die Patienten sich potentiell für einen epilepsiechirurgischen Eingriff eignen (Elger & Berkenfeld, 2017). Eine Übersicht operativer Verfahren soll in Abbildung 11 gegeben werden.

Neurostimulation. Die biologischen Konzepte der Stimulationsverfahren reichen von der direkten Stimulation eines epileptogenen Herdes bis hin zur Beeinflussung neuronaler Netzwerke. Auch die Stimulationsmodi sind mitunter sehr variabel.

Die Vagusnervstimulation (VNS) war das erste anerkannte Stimulationsverfahren für die Epilepsitherapie. Je nach Stimulationsmodus können 6-30% der Patienten eine Anfallsreduktion über 3 Monate erreichen. Längere Follow-Up Studien beschreiben eine Anfallsreduktion bei mind. 50% der Patienten mit einem Erfolgsmaximum mitunter nach 2 Jahren. Eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz von über 50% scheint zumeist zwischen 3 und 12 Monaten nach Implantation erreicht zu werden. Ebenso wird in verschiedenen Studien auch von Patienten berichtet, welche nach über einem Jahr zunächst als Non-Responder eingestuft wurden, jedoch nach 4 bis 6 Jahren nach Implantation eine Anfallsreduktion erfuhren (Labar, 2004; Milby, Halpern & Baltuch, 2009; Spanaki, Allen, Mueller & Morris, 2004). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die VNS zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, zur Abnahme der Status epilepticus-bedingten

Krankenhausaufenthalte, sowie zu einer verringerten Mortalität (Ryvlin et al., 2018; Wheless, Gienapp & Ryvlin, 2018).

Erfahrungen mit Trigeminierv-Stimulation oder transkutaner VNS-Stimulation sind bisher unzureichend, um für diese Verfahren explizite Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien abzugeben (Hamer & Bauer, 2019; Olivé, Giraldez, Sierra-Marcos, Díaz-Gómez & Serratos, 2019).

Tiefe Hirnstimulation. Die Therapierationale hinter der invasiven elektrischen Stimulation von Hirnstrukturen besteht in einer Neuromodulation beteiligter Netzwerke, um entweder die Ausbreitung des Krampfgeschehens zu hemmen oder die Krampfschwelle anzuheben. Anatomische Ziele sind der Ncl. subthalamicus, Thalamus, Hippocampus, Cerebellum und der Cortex. Sie zeigen relevante Verbindungen zum Papez-Kreis, welcher in der Elektrophysiologie der Epileptogenese eine zentrale Rolle einnimmt. Die Ergebnisse in Bezug auf die Anfallsreduktion sind heterogen und unterstreichen damit die wichtige Rolle der Diagnostischen Abklärung und der OP-Planung. Wichtige Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation umfassen Depressionen, Apathie, unsicherer Gang und Aphasie sowie kognitive Einschränkungen. (Zangiabadi et al., 2019)

Diätische Therapien. In den 1920er Jahren konnte insbesondere unter fastenden Kindern ein Rückgang der epileptischen Anfälle beobachtet werden. Seither wird die ketogene Diät vor allem in den USA häufig zur Behandlung von Epilepsien auch im Erwachsenenalter eingesetzt. Ein Drittel der Patienten könne eine über 90%ige Reduktion ihrer Anfallsfrequenz erreichen (Lefevre & Aronson, 2000). Neuere Studien zeigen im Mausversuch erstmals einen ursächlichen Zusammenhang zwischen ketogener Diät, veränderter Darmmikrobiota und dem Rückgang epileptischer Anfälle (Olson et al., 2018). Gilt die ketogene Diät bei den meisten Epilepsien als komplementäre Therapiestrategie, so ist sie beispielsweise für Patienten mit epileptischen Anfällen bedingt durch Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel oder Glukose-Transporter-Defekt (GLUT1) eine unverzichtbare Therapie. Trotz Beschreibungen, dass die ketogene Diät gute Effektivität in der Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien aufweist, wird sie vor allem im Erwachsenenalter schlecht toleriert. In einer aktuellen Erhebung eines großen englischen Epilesiezentrums halten sich immerhin 29% der Patienten nach 12 Monaten weiterhin an die verordnete Diät (Green, Nguyen, Kaalund-Hansen, Rajakulendran & Murphy, 2020). Dies wird vor allem den Nebeneffekten der diätischen Behandlung zugeschrieben – Übelkeit, Antriebslosigkeit, Hungergefühl, verminderte Konzentrationsfähigkeit, ebenso kann es aufgrund einer etwaigen Malnutrition zur Ausbildung von Nierensteinen und Osteoporose kommen.

Patienten, Material & Methoden

Studiendesign

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf der retrospektiven Auswertung von Patientenakten aus der epileptologischen Spezialsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Rostock.

Durch die standardisierten Verlaufseinträge innerhalb der Akten der Poliklinik konnten die nötigen Daten der Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, gewonnen werden.

Fehlende Daten konnten mittels Recherche innerhalb der klinikeigenen Datenbanken, aus Arztbriefen von vorherigen Aufenthalten auf den neurologischen Stationen oder der neurologischen Notaufnahme ergänzt werden und in die Auswertebögen aufgenommen werden.

Die pseudonymisierten Auswertebögen wurden innerhalb eines Prüfordners jederzeit separat vom Datenordner mit den Patientennamen und Geburtsdaten in der Klinik aufbewahrt.

Die Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt und erhielt die Registriernummer A 2014-0102.

Für die Auswertung der gesammelten Informationen wurden die handschriftlich erfassten Auswertebögen im Anschluss in eine Datenbank (Access® 2010, Microsoft, Redmond, WA, USA) übertragen und mittels Excel® 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA) und SPSS® Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA) statistisch ausgewertet.

Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

Aus dem Patientenstamm der epileptologischen Spezialsprechstunde konnten für diese Studie 70 Patienten aufgenommen werden. Bei wöchentlich einem Termin für die Spezialsprechstunde an der Klinik mit je maximal vier Patientenkonsultationen und somit maximal vier Terminen pro Monat bzw. maximal 16 Patienten pro Monat, war es theoretisch möglich 48 Patienten im Quartal durch die epileptologische Spezialsprechstunde zu betreuen. Geht man davon aus, dass ein therapierefraktärer Patient möglichst einmal pro Quartal vorgestellt werden sollte, kann angenommen werden, dass die eingeschlossenen Patienten keine parallele epileptologische Betreuung erhielten und in längeren

anfallsfreien Intervallen ggf. seltener vorstellig wurden und somit die Fallzahl den Erwartungen unter diesen Umständen entsprach.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewandt:

- Erstvorstellung in der epileptologischen Spezialsprechstunde zwischen 01.01.2009 und 01.07.2013.
- mindestens ein epileptischer Anfall
- im Jahr vor der Erstvorstellung, nach Eindosierung mindestens eines AEDs
- oder während der Betreuung, sofern keine Reduktion der Medikation im Vorfeld durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Vorstellungen nur zur differentialdiagnostischen Einschätzung
- Differentialdiagnosen der Epilepsie, beispielsweise:
 - psychogene, nichtepileptische Anfälle
 - Synkopen
 - Panikstörungen

Klinische Daten

Innerhalb der Datenbank wurden Alter bei Beginn der epileptologischen Betreuung, Alter bei Manifestation der Epilepsie, Epilepsiesyndrom nach der letzten diagnostischen Einordnung vor dem 01.07.2014, Krankheitsdauer bei Beginn der epileptologischen Betreuung, Art und Menge der bereits erfolgten Vormedikationen bei Beginn der epileptologischen Betreuung, MRT-Befund bei Beginn der epileptologischen Betreuung, EEG-Befund bei Beginn der epileptologischen Betreuung, EEG-Befund bei letzter Vorstellung vor dem 01.07.2014, sowie der etwaige Therapieversuch mittels eines epilepsiechirurgischen Eingriffs oder eines invasiven Hirnstimulationsverfahrens bzw. deren Ablehnung durch den Patienten erfasst.

Outcomekriterien

Die Beurteilung des Outcomes wurde mit dem letzten Vorstellungstermin oder telefonischen Kontakt vor dem 01.07.2014 festgelegt. Das Outcome bezüglich der Anfallsfrequenz wurde in nachfolgende Gruppen gestaffelt:

1. mindestens einjährige Anfallsfreiheit bei Letztvorstellung bzw. vorübergehende einjährige Anfallsfreiheit innerhalb des Beobachtungszeitraums
2. mindestens 75%ige Reduktion der Anfallsfrequenz über ein Jahr bei Letztvorstellung bzw. vorübergehende mindestens 75%ige Reduktion über ein Jahr innerhalb des Beobachtungszeitraums
3. mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz über ein Jahr beim letzten Vorstellungstermin bzw. vorübergehende, mindestens 50%ige Anfallsreduktion über ein Jahr innerhalb des Beobachtungszeitraums
4. kein Zeitpunkt auch nur vorübergehender Anfallsreduktion um mindestens 50% bezogen auf ein Jahr

Gleichzeitig wurde neben der Anfallshäufigkeit die Medikation ins Outcome einbezogen – so wurden Art, Anzahl und Dosis der Vormedikation bis zum Termin der ersten Vorstellung erfasst. Dies geschah in gleicher Weise auch beim Letztvorstellungstermin. Zusätzlich wurden die Neueindosierungen von Antiepileptika erfasst. Die Dosis der Medikamente wurde als durchschnittliche Tagesdosis in die Auswertebögen integriert – sie bezeichnet als Defined Daily Dose (DDD) die angenommene mittlere Tagesdosis eines Medikamentes innerhalb seiner Hauptindikation und wird durch die WHO veröffentlicht und aktualisiert (WHO, 2019).

Durch die Erhebung und Zusammenführung dieser Daten konnten folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie viele medikamentöse Umstellungen (inklusive Neuansetzen oder Anwendung eines Hirnstimulationsverfahrens, jeweils als eine Umstellung gewertet) wurden benötigt, um mindestens vorübergehende einjährige Anfallsfreiheit zu erreichen?
2. Wie viele Therapieumstellungen wurden (inklusive Neuansetzen oder Anwendung eines Hirnstimulationsverfahrens, jeweils als eine Umstellung gewertet) im Gesamtkollektiv vorgenommen?

3. Wie viele Medikamente wurden gleichzeitig eingenommen, um eine mindestens vorübergehende einjährige Anfallsfreiheit zu erreichen (Mono- vs. 2er-, 3er- oder 4er-Kombination)?
4. Welche Antiepileptika können bezüglich des Erreichens mindestens vorübergehender Anfallsfreiheit als effektiv eingeschätzt werden?

Statistik

Die Unterschiede in der Medikation vor und nach dem Beobachtungszeitraum wurden verglichen: Die Anzahl der eingenommenen Präparate wurde mit dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon verglichen. Die DDDs wurden mit dem t-Test ausgewertet. Beide Teste für gepaarte Stichproben wurden für Vergleiche zwischen den einzelnen Patientengruppen herangezogen.

Für die Analyse der Effektivität einzelner Antiepileptika wurden die mehr als 10-mal neu eingeführten Medikamente bezüglich ihres Therapieerfolgs und -versagens untersucht. Als Erfolg wurde hierbei die Einnahme bei Erreichen mindestens vorübergehender einjähriger Anfallsfreiheit definiert, als Versagen das Nicht-Erreichen wenigstens vorübergehender 50-prozentiger Anfallsreduktion im Vergleich zur Anfallsfrequenz im Jahr vor der Erstvorstellung. Als „erfolgreich neu eingeführt“ wurden Antiepileptika bezeichnet, die im Beobachtungszeitraum neu in den Therapieplan aufgenommen wurden und beim Erreichen mindestens vorübergehender einjähriger Anfallsfreiheit als Erfolgskriterium weiterhin in der Medikation enthalten waren.

Innerhalb der Gruppe dieser als „effektiv“ neu eingeführten Antiepileptika wurden Unterschiede mit dem χ^2 -Test auf statistische Signifikanz untersucht. Sofern sich für die Gesamtgruppe ein signifikantes Ergebnis ergab, wurde dieses mittels Paarvergleich zwischen den einzelnen Antiepileptika über den χ^2 -Test mit der Korrekturformel nach Yates für kleine Stichprobenumfänge geprüft.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Aus den Patienten, welche sich in epileptologischer Betreuung in der Spezialsprechstunde der Universitätsklinik befanden, konnten mithilfe der Einschlusskriterien 70 Patienten für diese Studie identifiziert werden. Die Geschlechterverteilung war innerhalb dieser Gruppe ausgeglichen, sodass 35 männliche und 35 weibliche Patienten für die Auswertung zur Verfügung standen. Die Patienten waren durchschnittlich 43,6 Jahre alt.

Bezüglich ihrer Krankheitsgeschichte konnte im Kollektiv ein Alter von 23 Jahren als Mittelwert für den ersten epileptischen Anfall erfasst werden. Bis zum Termin der Erstvorstellung wurde im Mittel eine Krankheitsdauer von 20,6 Jahren angegeben. 11 Patienten haben sich aufgrund einer genetischen Epilepsie in Behandlung begeben, 29 aufgrund einer strukturellen Epilepsie und bei 30 Patienten lag eine Epilepsie unbekannter Ursache vor. Eine Übersicht der Patientenkollektivs findet sich in Tabelle 1.

Gegenstand	Ergebnis
Anzahl der Patienten	n = 70
Geschlecht	weiblich n =35; männlich n = 35
Alter in Jahren	Mittelwert 43,6 (SD 16,7)
Alter beim ersten Anfall in Jahren	Mittelwert 23 (SD 19,7)
Krankheitsdauer bei Erstvorstellung in Jahren	Mittelwert 20,6 (SD 18)
Genetische Epilepsie	n = 11
Strukturelle Epilepsie	n = 29
Epilepsie unbekannter Ursache	n = 30

Tabelle 1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Medikation

Antiepileptika in der Übersicht

Im Mittel wurden bis zur Erstvorstellung bereits 3,7 Antiepileptika eingenommen. Zum Zeitpunkt des Termins der Erstvorstellung war jeder Patient im Mittel auf 1,7 Antiepileptika eingestellt und nahm dabei eine durchschnittliche Tagesdosis DDD von 2,0 zu sich. Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden durchschnittlich 1,96 Antiepileptika neu in die Behandlung aufgenommen. Zum Termin der Letztvorstellung wurden im Mittel 2,3 antiepileptische Medikamente mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 2,8 vom Patientenkollektiv eingenommen. Aus Tabelle 2 können diese Informationen als Übersicht entnommen werden.

Gegenstand	Ergebnis
Anzahl der bis zur Erstvorstellung eingenommenen Antiepileptika	Mittelwert 3,7 (SD 2,8)
Anzahl der bei Erstvorstellung eingenommenen Antiepileptika	Mittelwert 1,7 (SD 0,8)
Anzahl der bei Erstvorstellung eingenommenen durchschnittlichen Antiepileptikatagesdosis	Mittelwert 2,0 (SD 1,4)
Anzahl der neu eindosierten Antiepileptika	Mittelwert 1,96 (SD 1,8)
Anzahl der eingenommenen Antiepileptika bei Letztvorstellung	Mittelwert 2,3 (SD 1,1)
Anzahl der durchschnittlichen Tagesdosis der eingenommenen Antiepileptika bei Letztvorstellung	Mittelwert 2,8 (SD 1,7)

Tabelle 2 Charakterisierung der Medikation im Kollektiv

Eine genauere Darstellung der einzelnen Antiepileptika bezüglich ihrer Nutzung in der Vormedikation oder auch als neu eingeführtes Medikament findet sich in Abbildung 12.

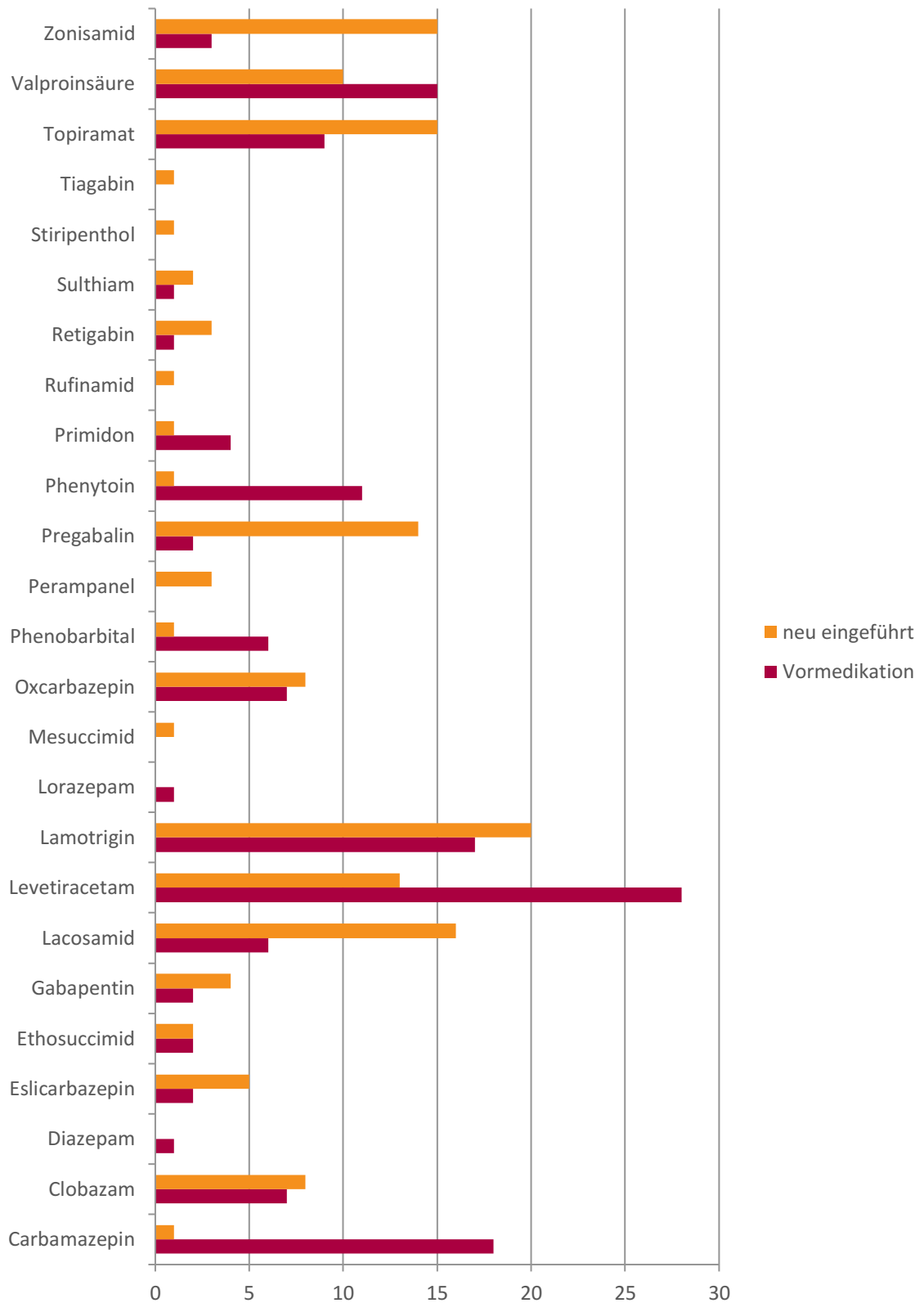


Abbildung 12 Häufigkeit der Medikation

Der Vergleich der Anzahl der eingenommenen antiepileptischen Präparate zu Beginn des Beobachtungszeitraums und bei Letztvorstellung hat gezeigt, dass diese signifikant ($p < 0,0005$) höher beim Termin der letzten Vorstellung war.

Ebenso waren die durchschnittlichen Antiepileptikagesdosen DDD, welche zum letzten Termin erfasst wurden, signifikant höher ($p < 0,000002$) als bei der Erstvorstellung.

Effektivität der Antiepileptika

Um eine Aussage über die Effektivität der einzelnen Antiepileptika treffen zu können, wurden diejenigen Medikamente miteinander verglichen, welche mehr als 10-mal neu in den Behandlungsplan aufgenommen wurden (siehe bitte Abbildung 12).

Als „erfolgreich neu eingeführt“ wurden hierbei alle Antiepileptika gewertet, welche neu innerhalb des Beobachtungszeitraumes in die Therapie aufgenommen wurden und zum Zeitpunkt einjähriger Anfallsfreiheit weiterhin eingenommen wurden. Hierbei wurde sowohl die einjährige Anfallsfreiheit bei Letztvorstellung als auch die einjährige Anfallsfreiheit innerhalb des Beobachtungszeitraumes als erfolgreiches Ergebnis gewertet. Für die Effektivität dieser Medikamente siehe bitte Tabelle 3.

Antiepileptikum	Erfolgreich neu eingeführt n = (%)	Insgesamt neu eingeführt n =
Lacosamid	5 (31,25%)	16
Levetiracetam	7 (53,8%)	13
Lamotrigin	2 (10%)	20
Pregabalin	5 (35,7%)	14
Topiramat	1 (7%)	15
Valproinsäure	5 (50%)	10
Zonisamid	0 (0%)	15

Tabelle 3 Effektivität mindestens 10-mal neu eingeführter Antiepileptika

Innerhalb dieser Medikamentengruppe konnte gezeigt werden, dass sich die einzelnen Antiepileptika bezüglich ihrer Erfolgsrate signifikant unterschieden ($p = 0,002$). Für eine Übersicht der Effektivität siehe bitte Tabelle 4.

Den erfolgreich neu eingeführten Antiepileptika steht die Gruppe der Antiepileptika gegenüber, welche erfolglos neu in Therapie aufgenommen wurden. Hierbei wurden als Therapieversager diejenigen Medikamente gewertet, welche mindestens 10-mal neu in die Therapie eingeführt wurden, jedoch weder bei Letztvorstellung, noch zu einem Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes, zu wenigstens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz gegenüber der Anfallshäufigkeit im Jahr der Erstvorstellung führten (siehe bitte Tabelle 5). Für diesen Aspekt ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede innerhalb der mindestens 10-mal neu eingeführten Antiepileptika. In Abbildung 13 zeigen wir zusammenfassend eine Darstellung der Effektivität der am häufigsten neu eingeführten AEDs.

Antiepileptikum A	effektiver als...	Antiepileptikum B	p <
Levetiracetam		Topiramamat	0,05
		Zonisamid	0,01
		Lamotrigin	0,01
Pregabalin		Zonisamid	0,05
Valproinsäure		Topiramamat	0,01
		Zonisamid	0,05
		Lamotrigin	0,05

Tabelle 4 Vergleich Effektivität innerhalb der mindestens 10-mal neu eingeführten Antiepileptika

Antiepileptikum	Ohne klinisch relevanten Effekt n = (%)	Insgesamt neu eingeführt n =
Lacosamid	2 (12,5%)	16
Levetiracetam	4 (30,8%)	13

Lamotrigin	6 (30%)	20
Pregabalin	3 (21,4%)	14
Topiramat	8 (53,3%)	15
Valproinsäure	1 (10%)	10
Zonisamid	6 (40%)	15

Tabelle 5 Versagen mindestens 10-mal neu eingeführter Antiepileptika

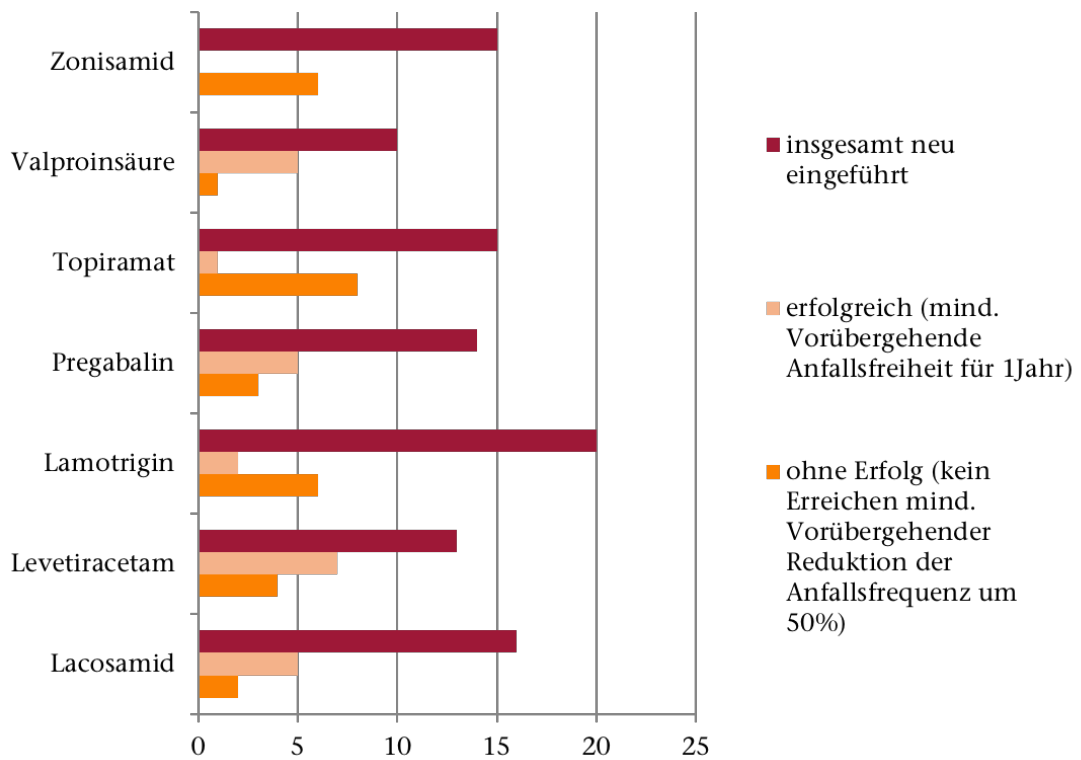


Abbildung 13 Übersicht Effektivität häufigster AEDs

Medikation bei Erreichen mindestens vorübergehender einjähriger

Anfallsfreiheit

In der gesonderten Auswertung der Patientengruppe, welche mindestens vorübergehend eine einjährige Anfallsfreiheit erreicht hat, zeigte sich, dass im Durchschnitt mindestens 1,25 (SD 1,5) Therapieumstellungen zum Erreichen dieser Frequenzlage erforderlich waren.

Die Patienten nahmen signifikant mehr verschiedene Antiepileptika bei Erreichen der Anfallsfreiheit ein als beim Erstvorstellungstermin: 1,4 (SD 0,8) vs. 1,9 (SD 0,9; $p < 0,012$).

Gleichzeitig wurden ebenfalls signifikant höhere Dosen als bei Erstvorstellung verordnet (MW \pm SD: $1,3 \pm 0,9$ vs. $2,0 \pm 1,2$; $p < 0,007$).

Mit im Mittel 2,67 AEDs hat diese Gruppe tendenziell weniger Präparate in der Vormedikation erhalten als die Gruppe der Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt mind. 1 Jahr anfallsfrei waren (4,3 AEDs; $p < 0,058$).

Auch konnte in unserem Patientenkollektiv erhoben werden, dass die Mehrheit der Behandelten die mindestens vorübergehende Anfallsfreiheit erreichen konnten, dies mehrheitlich durch eine Präparatekombination und nur zu einem kleineren Teil (8 Patienten) durch eine Monotherapie erzielten – siehe hierzu bitte Abbildung 14.

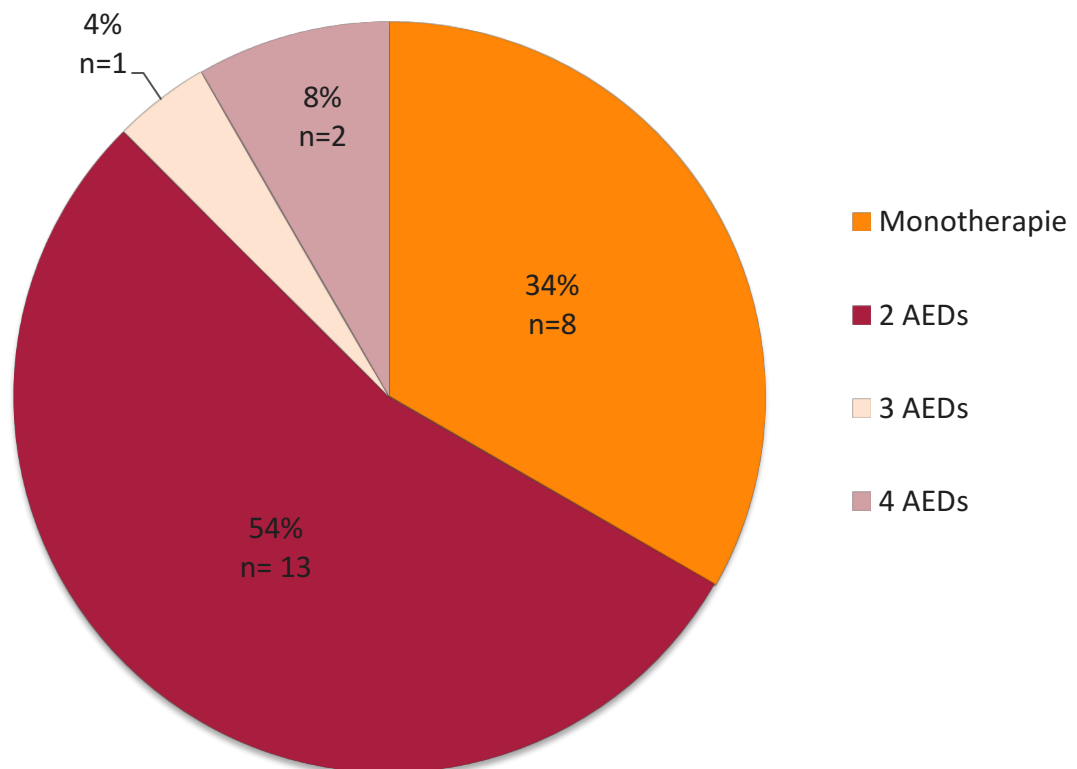


Abbildung 14 AED Kombinationen bei einjähriger Anfallsfreiheit

Anfallsfrequenz

Letztlich ist die Anfallsfrequenz bzw. deren Reduktion, neben der möglichst guten Handhabbarkeit unerwünschter etwaiger Nebenwirkungen der Therapie, jedoch das wichtigste Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung aus Sicht der Patienten. Betrachtet man zunächst nur den Endpunkt unseres Beobachtungszeitraumes, so konnten 11 Patienten (bzw. 15,7%) im Kollektiv als anfallsfrei bezeichnet werden. Dem gegenüber stehen allerdings 38,7%, welche zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes nicht einmal eine 50%ige Verbesserung ihrer Anfallslage erreichen konnten – siehe bitte Abbildung 15. Nach unseren Auswertungskriterien konnten jedoch weitere 20 Patienten identifiziert werden, welche eine 75%ige und weitere 12 Patienten, welche immerhin noch eine 50%ige Reduktion ihrer Anfallsfrequenz durch Therapieumstellung erreicht haben.

Insgesamt konnten wir in unserem Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Termins der Letztvorstellung 43 Patienten identifizieren, welche mittels der Behandlung in der epileptologischen Spezialsprechstunde eine deutliche Verbesserung ihrer Anfallsfrequenz erfahren haben. Insgesamt war bei über 60% der Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Anfallssituation möglich. Zwei Patienten dieser Gruppe profitierten von der Implantation eines Vagus-Nerven-Stimulators, sowie dem Einsetzen eines Tiefenhirnstimulators (deep brain stimulation, DBS) der Nuclei anteriores thalami.

Zusätzlich erreichten 13 Patienten (18,6%) mindestens eine vorübergehende einjährige Anfallsfreiheit innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Dem gegenüber stehen jedoch 22 Patienten (31,4%), die nicht einmal eine vorübergehende, mindestens 50%ige Reduktion ihrer Anfallshäufigkeit erreichen konnten. Diese Patienten haben bei Erstvorstellung jedoch nicht signifikant mehr Medikamente erhalten, als diejenigen, welche zumindest eine vorübergehende Reduktion ihrer Anfallsfrequenz erreicht haben (MW \pm SD: 4,4 \pm 3,6 vs. 3,4 \pm 2,4; p > 0,2).

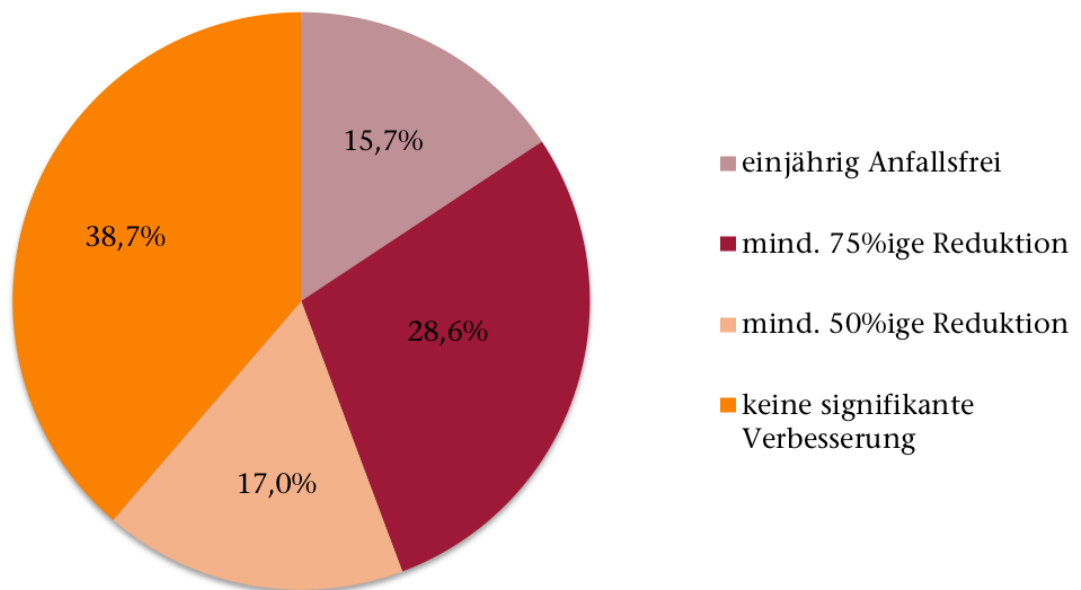


Abbildung 15 Anfallsfrequenz bei Letztvorstellung

Betrachtet man dazu noch gesondert die Ergebnisse bezüglich der Anfallsfrequenz der Patienten, welche Hirnstimulationsverfahren erhalten haben, so zeigen sich folgende Beobachtungen:

6 Patienten konnte im Rahmen der epileptologischen Spezialsprechstunde die Empfehlung zur VNS gegeben werden. Es nutzte jedoch nur die Hälfte dieser Patienten diese Therapieoption. Bei einem der 3 Patienten, welche eine VNS durchführen ließen, konnte bei Letztvorstellung eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% erzielt werden. Dieses Ergebnis konnte allerdings auch bei zwei der drei Patienten erreicht werden, welche sich gegen die VNS entschieden hatten.

Bei einem Patienten wurde eine DBS durchgeführt. Auch dieser Patient konnte bei Letztvorstellung eine Reduktion seiner Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichen.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Behandlungsergebnisse einer spezialisierten epileptologischen Betreuung von Patienten mit komplexen, therapierefraktären Verläufen. Die Hypothese, dass mittels erneuter medikamentöser Therapieumstellung bei der untersuchten Patientengruppe eine Reduktion der Anfallsfrequenz sowie in mehreren Fällen eine Anfallsfreiheit erreichbar ist, konnte bekräftigt werden.

Im Weiteren sollen die verschiedenen Aspekte der Untersuchungsergebnisse diskutiert werden:

Outcome

Von den Patienten, die im Untersuchungsintervall dieser Erhebung anfallsfrei geworden sind, erhielten zwei Drittel zum Ende des Untersuchungsintervalls eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Präparaten. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von Brodie et al. und Stephen et al. (Brodie, Barry, Bamagous, Norrie & Kwan, 2012; Stephen, Forsyth, Kelly & Brodie, 2012). Hier erhielten nur 20 bzw. 17% der Patienten eine Kombinationstherapie. Die Autoren der genannten Arbeiten konnten sogar zeigen, dass eine Kombinationstherapie die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit verringert. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist in dem untersuchten Zeitintervall zu finden: Diese Arbeit schloss Patienten zwischen 2009 und 2013 zur Analyse ein, Brodie et al. begannen deutlich früher, zwischen 1982 und 2006. Die Bandbreite zugelassener antikonvulsiver Präparate unterliegt einem stetigen Wandel und hat sich im Zeitraum von 27 Jahren deutlich verändert. Weniger Erfahrungswerte zum Einsatz verschiedener Präparate, sowie auch das Nebenwirkungsspektrum der älteren Präparate haben wahrscheinlich zu einem vermehrten Einsatz von Monotherapien beigetragen, damit jedoch potenziell auch zu einem verminderten Outcome für die Patienten. Eine eindrucksvolle Auswertung der Verordnungspraxis bietet die Arbeit von Groenewegen et al.: Rund 19% der einbezogenen Patienten erhielten trotz ungenügender Anfallskontrolle, schlechter Verträglichkeit der Medikation, geringer Lebensqualität und Unzufriedenheit mit der Medikation, seit über 2 Jahren keine Umstellung ihrer AEDs bzw. hatte über 12 Monate keine Konsultation bei ihrem betreuenden Arzt (Groenewegen, Tofighy, Rylvlin, Steinhoff & Dedeken, 2014).

Die verschiedenen Erhebungen sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Untersuchungszeiträume, Patientenkollektive und vor allem Behandlungsstrategien schwierig vergleichbar und weisen in den angegebenen Ergebnissen der erreichten Anfallsfreiheit eine erhebliche Streubreite auf. Für die

Auswahl eines zweiten oder dritten AED nach Therapieversagen eines ersten gibt es nach aktuellem Kenntnisstand keine einheitliche Leitlinie.

Ein wesentliches Ergebnis unserer Untersuchung betrifft die vorübergehende Reduktion der Anfallsfrequenz. Bei 31% des untersuchten Kollektivs konnte nicht einmal vorübergehend eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% im Vergleich zum Jahr vor der Erstvorstellung erzielt werden. In dieser Subgruppe fanden sich jedoch nicht signifikant mehr AEDs in der Vormedikation. Zum Vergleich findet sich in der Patientenserie von Neligan et al. ein Anteil von 70% mit dauerhaft wenigstens einem Anfall im Verlauf von 2 Jahren (Neligan, Bell, Sander & Shorvon, 2011). Ein Vergleich ist hier jedoch nur schwer möglich, da die vorliegende Erhebung Patienten mit einem zuvor eindosierten AED eingeschlossen hat, gegenüber zwei bereits eindosierten Präparaten in der genannten Arbeit.

Um den Bereich zwischen Halbierung der Anfallsfrequenz und 1-jähriger Anfallsfreiheit abdecken zu können, erfasst die vorliegende Arbeit als neue Kontribution zu vergleichbarer Literatur die 75%ige Anfallsreduktion als Outcome-Kriterium. 28,6% der eingeschlossenen Patienten fielen in diese Kategorie. Weitere Studien sind nötig, um Zusammenhänge zwischen diesen Graduierungen der Anfallsfreiheit und beispielsweise der Lebensqualität der Patienten zu klären.

Vormedikation

Anfallsfreiheit konnte mit steigender Anzahl an Antikonvulsiva schwieriger erreicht werden. Dieses wesentliche Ergebnis findet sich auch in den oben genannten Erhebungen. Dennoch konnte beispielsweise bei einem Patienten mit sechs AEDs im Medikationsplan vor Besuch der Spezialprechstunde im Verlauf Anfallsfreiheit erreicht werden.

Die Vormedikation konnte in der vorliegenden Arbeit als wichtiger Einflussfaktor für das Outcome identifiziert werden. Im Vergleich zu den Daten von Neligan et al. 2011 aus London ist die Rate an anfallsfrei gewordenen Patienten in der aktuell untersuchten Serie etwas geringer (15,7% gegenüber 16% bzw. 19%; Neligan, Bell, Sander & Shorvon, 2011). Übereinstimmend mit der Literatur zeigt sich in der untersuchten Kohorte, dass Anfallsfreiheit mit zunehmender Zahl der Vormedikationen seltener erreicht wird. Eine Interpretation der Daten von Schiller & Najjar, nach der das Erreichen von Anfallsfreiheit nach sechs oder sieben erfolglos eindosierten AEDs pharmakologisch nicht mehr möglich ist (Schiller & Najjar, 2008), ist nach aktuellem Kenntnisstand zu relativieren: So sind in anderen Patientenserien bereits Verläufe mit sechs und mehr erfolglos eingesetzten AEDs in der Vormedikation beschrieben, die im Verlauf Anfallsfreiheit für mehr als 12 Monate erreichten (Neligan et al., 2011). Auch in der hier untersuchten Kohorte fand sich ein Patient mit sechs erfolglos

eingesetzten Vormedikationen, der durch Austausch eines Präparates in einer bestehenden Zweierkombination zum Ende des Beobachtungsintervalls anfallsfrei wurde.

Effektivität einzelner Wirkstoffe

Als effektiv wurde ein Medikament gewertet, wenn es im Beobachtungszeitraum neu in die Medikation eingeführt wurde und bei Erreichen eines der Zielkriterien, also vorübergehender einjähriger Anfallsfreiheit oder einjähriger Anfallsfreiheit bei Letztvorstellung weiterhin in der Medikation enthalten waren. Die effektivsten, neu eingeführten Medikamente sind Valproinsäure, Levetiracetam, Pregabalin und Lacosamid. Levetiracetam unterscheidet sich in der Effektivität signifikant von Topiramate (TPM, $p < 0,05$).

Für die Interpretation ist wichtig, dass sich die Verordnungspraxis in Rostock für die verschiedenen AEDs wesentlich unterscheidet und einzelne der genannten Präparate bevorzugt bei Fällen mit mehr AEDs in der Vormedikation eingesetzt werden. Ein Vergleich der Vormedikationen bei neuer Einführung von Levetiracetam und Zonisamid ergab keine statistische Signifikanz, jedoch einen Trend (MW 3 (SD 1,8) vs. MW 4,8 (SD 2,8); $p < 0,1$). Zusammenfassend zeigt sich in dieser Auswertung dennoch, dass unter dem in Rostock praktizierten Ordnungsverhalten der Einsatz von Levetiracetam, Pregabalin und Valproinsäure besonders effektiv war.

Stimulationsverfahren

Die Indikation zur Implantation eines Devices zur Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist Fällen vorbehalten, in denen mit einer medikamentösen Therapie der zugrundeliegenden Epilepsieerkrankung mit mindestens 2 AEDs keine zufriedenstellende Anfallsreduktion und Lebensqualität zu erreichen ist, als auch ein kuratives epilepsiechirurgisches Verfahren nicht möglich ist oder durch den Patienten nicht gewünscht wird (Elger & Berkenfeld, 2017). Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde bei sechs Patienten zunächst die Indikation zur VNS gestellt. Die signifikant höhere Anzahl von Vormedikationen der drei Patienten, welche schließlich eine VNS erhielten im Vergleich zum Gesamtkollektiv ($p < 0,002$) ist am ehesten Ausdruck der restriktiven Indikationsstellung. Während des Untersuchungszeitraums erhielten vier Patienten ein Stimulationsverfahren (3x VNS, 1x Stimulation der Nn. anteriores thalami), davon erreichten zwei eine Anfallsreduktion von mindestens 50 %. Dem gegenüber steht das Outcome von drei Patienten im untersuchten Kollektiv, denen die Implantation eines VNS zwar angeboten wurde, die sich jedoch gegen diese invasive Methode entschlossen hatten. Zwei von drei Patienten dieser Subgruppe

erreichten ebenfalls eine mehr als 50 %ige Reduktion der Anfallsfrequenz zum Ende der Beobachtungszeit nur durch Umstellung und Aufdosierung der Medikation. Die Anlage von Stimulationsgeräten bei therapierefraktärer Epilepsie ist insgesamt selten und eine Interpretation dieser, sehr kleinen Subgruppe sollte mit Vorsicht erfolgen, auf weitere statistische Analysen wurde hier verzichtet.

Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit ist sicher die insgesamt geringe Fallzahl: Die Epilepsiesprechstunde der Universitätsmedizin Rostock fand im Erhebungszeitraum nur an einem Nachmittag pro Woche statt. Die Anliegen der Patienten betreffen zum größten Teil Familienplanung und Schwangerschaft, Fahrtauglichkeit sowie die Differentialdiagnose. Nur ein geringer Teil der Konsultationen im Untersuchungszeitraum betraf die Optimierung des Therapieregimes und war damit für die Datenerhebung relevant. Die Erhebung der Anfallsfrequenzen erfolgte über die ärztliche Anamnese und ist somit in hohem Maße abhängig von den Patienten und deren Compliance. Ebenso wurde für die Auswertung vorausgesetzt, dass die Patienten alle Medikamente anordnungsgemäß einnehmen, Fälle in denen Zweifel bestanden, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Eine Erhebung und Auswertung von Daten zur Therapie-compliance und subjektiver Lebensqualität ist nicht erfolgt. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den Subgruppen ist auch eine Analyse nach Epilepsiesyndromen nicht sinnvoll durchführbar. In diesem Kollektiv wurde im Beobachtungszeitraum kein Patient einer epilepsiechirurgischen Therapie zugeführt. Hierbei spielt sicherlich die enge Nachbarschaft zu einem weiteren Epilepsiezentrum mit der Möglichkeit zur etwaigen unmittelbaren chirurgischen Betreuung, eine Rolle.

Abschließende Bemerkungen und Ausblick

Die vorliegende Erhebung unterstreicht die Notwendigkeit epileptologischer Spezialsprechstunden, in denen Patienten mit komplexen Verläufen von der Erfahrung mit einer größeren Zahl von Medikationsschemata profitieren können. Derzeit gibt es ungenügende Evidenz über die Vor- und Nachteile verschiedener Kombinationstherapien. Viele Erhebungen zu therapierefraktärer Epilepsie schließen ein heterogenes Patientenkollektiv ein, sodass das Therapieansprechen einzelner Syndrome nicht differenziert werden kann. Daten dazu, welches Patientenkollektiv von welcher Kombination profitiert, werden dringend benötigt.

Insgesamt unterstreicht die vorliegende Arbeit die Wichtigkeit einer Anbindung von Epilepsiepatienten an eine spezialisierte Ambulanz. In den vergangenen Jahren ermöglichten neue Antikonvulsiva zwar Fortschritte in der Pharmakotherapie der Epilepsie, dennoch kommt der spezialisierten Ambulanz zunehmend eine Schlüsselrolle zu. Hier kann eine dezidierte Diagnostik durchlaufen werden und, wenn möglich, die zeitnahe Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom erfolgen, was wiederum eine Optimierung der Therapie ermöglicht — im Sinne der aktuellen DGN-Leitlinie. Eine Übersichtsarbeit, die 15 Studien aus den Jahren 1976–2011 untersucht hat, schätzt, dass auch nach mehrjährigen therapierefraktären Verläufen noch bei 20–30% der Patienten mit einer Medikamentenumstellung eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit erreicht werden kann (Rösche & Fröscher, 2014).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass Aufklärung und soziale Wahrnehmung eine Schlüsselrolle in der Lebensqualität der Betroffenen spielen, auch hierzu können die Ambulanzen beitragen. Gerade da Epilepsiepatienten häufig viele Jahre mit ihrer Erkrankung leben, könnten weiterführende Studien zur subjektiven Lebensqualität helfen, weitere Stellschrauben in den Grenzbereichen zwischen dosisabhängigen Nebenwirkungen und tolerierbarer Anfallsfrequenz zu finden.

Abkürzungsverzeichnis

AED	antiepileptic drug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cCT	craniales Computertomogramm
CK	Creatinkinase
DALY	disability-adjusted life years
DBS	deep brain stimulation
DDD	Defined Daily Dose
DGE	Deutsche Gesellschaft für Epilepsie
DRE	drug-resistant epilepsy
EEG	Elektroenzephalografie
GBD	Global Burden of Disease
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILAE	International League Against Epilepsy
MRT	Magnetresonanztomographie
(Non)-REM	(Non)-Rapid Eye Movement
PDS	paroxysmal depolarizing shift
QOL	Quality of life
SD	standard deviation
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TLE	Temporallappenepilepsie
VNS	Vagusnervstimulation

Abbildungsnachweis

Abbildung 1 A: DALYs und B: Sterbefälle neurologischer Erkrankungen 2015	9
Abbildung 2 Konzept der Überarbeitung der Epilepsie Klassifikation	11
Abbildung 3 Klassifikation epileptischer Anfälle	12
Abbildung 4 Vergleich Klassifikationen Anfallstyp	13
Abbildung 5 Algorithmus zur Pharmakoresistenz	18
Abbildung 6 Differentialdiagnosen iktaler Phänomene	21
Abbildung 7 iktuale Augenstellung	22
Abbildung 8 Vorgehensweise nach einem ersten epileptischen Anfall	22
Abbildung 9 T2-gewichtete MRT des Neurokraniums	23
Abbildung 10 CT-Perfusion bei Krampfanfall	24
Abbildung 11 Übersicht epilepsiechirurgische Eingriffe	30
Abbildung 12 Häufigkeit der Medikation	39
Abbildung 13 Übersicht Effektivität häufigster AEDs	42
Abbildung 14 AED Kombinationen bei einjähriger Anfallsfreiheit	44
Abbildung 15 Anfallsfrequenz bei Letztvorstellung	45

Tabellennachweis

Tabelle 1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	37
Tabelle 2 Charakterisierung der Medikation im Kollektiv	38
Tabelle 3 Antiepileptika neu eingeführt	40
Tabelle 4 Effektivität mindestens 10-mal neu eingeführter Antiepileptika	41
Tabelle 5 Versagen mindestens 10-mal neu eingeführter Antiepileptika	42

Literaturnachweis

Baskind, R. & Birbeck, G. L. (2005). Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of a disease. *Epilepsy and Behavior*, 7(1), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.04.009>

Beghi, E., Giussani, G., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abraha, H. N. et al. (2019). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(4), 357–375. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)

Brodie, M. J., Barry, S. J. E., Bamagous, G. A., Norrie, J. D. & Kwan, P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), 1548–1554. American Academy of Neurology. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>

Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D. & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurology*, 75(3), 279. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>

Chong, D. J. & Lerman, A. M. (2016). Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(4), 39. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0640-y>

Cukiert, A., Cukiert, C. M., Burattini, J. A., Lima, A. M., Forster, C. R., Baise, C. et al. (2013). Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox–Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure*, 22(5), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.009>

Dannhardt, G. (2002). Nicht-medikamentöse Therapieverfahren. In G. Dannhardt, S. Seddigh & T. Vogt (Hrsg.), *Epilepsie* (S. 91–97). Berlin, Heidelberg: Springer.

Dannhardt, G. & Kiefer, W. (2007). Antiepileptika – Wirkprinzipien und strukturelle Parameter. Wissenswertes zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Pharmazie in unserer Zeit*, 36(4), 270–281. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600225>

Davies, J. A. (1995). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*, 4(4), 267–271. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(95\)80003-4](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(95)80003-4)

- Deshpande, L. S. & DeLorenzo, R. J. (2014). Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 5 JAN(January), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00011>
- Devinsky, O. (2011). Sudden, Unexpected Death in Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365(19), 1801–1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1010481>
- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, I. E., de Curtis, M. et al. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18024. Oxford: John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- Dodel, R., Rosenow, F. & Hamer, H. M. (2007). Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. Gesundheitsökonomische Evaluation einer chronischen Krankheit. *Pharmazie in unserer Zeit*, 36(4), 298–305. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600228>
- Douglass, L. M. & Salpekar, J. (2014). Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 55, 21–28. <https://doi.org/10.1111/epi.12742>
- Elger, C. & Berkenfeld, R. (2017). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 22.10.2019).
- Engel, J. (2012). Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA*, 307(9), 922. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>
- Engel, J., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D. et al. (2003). Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy. *Epilepsia*, 44(6), 741–751. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.48202.x>
- Fazel, S., Wolf, A., Långström, N., Newton, C. R. & Lichtenstein, P. (2013). Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *The Lancet*, 382(9905), 1646–1654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60899-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60899-5)
- Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F. et al. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
- Feigin, V. L. & Vos, T. (2019). Global Burden of Neurological Disorders: From Global Burden of Disease Estimates to Actions. *Neuroepidemiology*, 52(1–2), 1–2. <https://doi.org/10.1159/000495197>

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E. et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>

Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., Sillanpää, M. & Sillanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*, 12(4), 245–253. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>

French, J. A., Krauss, G. L., Wechsler, R. T., Wang, X. F., Diventura, B., Brandt, C. et al. (2015). Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 85(11), 950–957. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001930>

Fröscher, W. & Rösche, J. (2012). Kombinationstherapie bei Epilepsie. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 81(01), 9–20. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299361>

Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A. & Sander, J. W. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 45(12), 1613–1622. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>

Gastaut, H., Caveness, W. F., Landolt, H., Lorentz de Haas, A. M., McNaughton, F. L., Magnus, O. et al. (1964). A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 5(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03337.x>

Ghougassian, D. F., D'Souza, W., Cook, M. J. & O'Brien, T. J. (2004). Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. *Epilepsia*, 45(8), 928–932. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.51003.x>

Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R. et al. (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3), 551–563. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>

- Green, S. F., Nguyen, P., Kaalund-Hansen, K., Rajakulendran, S. & Murphy, E. (2020). Effectiveness, retention, and safety of modified ketogenic diet in adults with epilepsy at a tertiary-care centre in the UK. *Journal of Neurology*, 267(4), 1171–1178. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09658-6>
- Groenewegen, A., Tofighy, A., Ryvlin, P., Steinhoff, B. J. & Dedeken, P. (2014). Measures for improving treatment outcomes for patients with epilepsy--results from a large multinational patient-physician survey. *Epilepsy & behavior : E&B*, 34, 58–67. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.033>
- Gross, R. A. (1992). A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. *Epilepsy Research*, 12(2), 65–74. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90028-R](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90028-R)
- Hamer, H. M. & Bauer, S. (2019). Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Epilepsy Research*, 153(December 2018), 83–84. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.015>
- Hauf, M., Slotboom, J., Nirkko, A., Von Bredow, F., Ozdoba, C. & Wiest, R. (2009). Cortical regional hyperperfusion in nonconvulsive status epilepticus measured by dynamic brain perfusion CT. *American Journal of Neuroradiology*, 30(4), 693–698. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1456>
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Benn, E. K. T., Katri, N., Cascino, G. & Hauser, W. A. (2011). Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 76(1), 23–27. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318204a36a>
- Hitiris, N. & Brodie, M. J. (2006). Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Current Opinion in Internal Medicine*, 5(3), 311–316. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000218235.67840.82>
- Jackson, J. H. (1879). Lectures on the Diagnosis of Epilepsy. *Br Med J*, 1(944), 141–143. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.944.141>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M. & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 59(12), 2179–2193.
- Kho, L. K., Lawn, N. D., Dunne, J. W. & Linto, J. (2006). First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology*, 67(6), 1047–1049.
- Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. S., Gloss, D. S., Sanchez, A. M., Kabir, A. A. et al. (2015). Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 15(3), 144–152. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-15.3.144>

Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G., Shinnar, S., Levisohn, P., Ting, T. et al. (2007). Practice parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 69(21), 1996–2007. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000285084.93652.43>

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G. et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

Kwan, P. & Brodie, M. J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314–319. Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>

Kwan, P., Schachter, S. C. & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>

Labar, D. (2004). Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure*, 13(6), 392–398.

Laxer, K. D., Trinka, E., Hirsch, L. J., Cendes, F., Langfitt, J., Delanty, N. et al. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*, 37, 59–70.

Lefevre, F. & Aronson, N. (2000). Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*, 105(4), E46.

Liu, J., Liu, B. & Zhang, H. (2018). Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 82, 1–14. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.012>

- Lowe, A. J., David, E., Kilpatrick, C. J., Matkovic, Z., Cook, M. J., Kaye, A. et al. (2004). Epilepsy Surgery for Pathologically Proven Hippocampal Sclerosis Provides Long-term Seizure Control and Improved Quality of Life. *Epilepsia*, 45(3), 237–242. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.35903.x>
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W. et al. (2007). The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9566), 1016–1026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
- Meldrum, B. S. (1994). The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*, 44(11 Suppl 8), S14--23.
- Milby, A. H., Halpern, C. H. & Baltuch, G. H. (2009). Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6(2), 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.010>
- Nass, R. D., Sassen, R., Elger, C. E. & Surges, R. (2017). The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*, 47, 51–65.
- Neligan, A., Bell, G. S., Sander, J. W. & Shorvon, S. D. (2011). How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy research*, 96(3), 225–230. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.06.004>
- Neligan, A. & Sander, J. W. (2014). Epidemiology of Seizures and Epilepsy. In J.W. Miller & H.P. Goodkin (Hrsg.), *Epilepsy* (1. Auflage, S. 28–32). Oxford: John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118456989.ch4>
- Olivié, L., Giraldez, B. G., Sierra-Marcos, A., Díaz-Gómez, E. & Serratosa, J. M. (2019). External trigeminal nerve stimulation: A long term follow up study. *Seizure*, 69(December 2018), 218–220. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.022>
- Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J. & Hsiao, E. Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, 173(7), 1728--1741.e13.
- Panebianco, M., Al-Bachari, S., Weston, J., Hutton, J. L. & Marson, A. G. (2018). Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub3>
- Passamonti, C., Zamponi, N., Foschi, N., Trignani, R., Luzi, M., Cesaroni, E. et al. (2014). Long-term seizure and behavioral outcomes after corpus callosotomy. *Epilepsy & Behavior*, 41, 23–29.

- Patsalos, P. N., Berry, D. J., Bourgeois, B. F. D., Cloyd, J. C., Glauser, T. A., Johannessen, S. I. et al. (2008). Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 49(7), 1239–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>
- Payabvash, S., Oswood, M. C., Truwit, C. L. & McKinney, A. M. (2015). Acute CT perfusion changes in seizure patients presenting to the emergency department with stroke-like symptoms: correlation with clinical and electroencephalography findings. *Clinical Radiology*, 70(10), 1136–1143. The Royal College of Radiologists. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.06.078>
- Pimentel, J. & Lopes Lima, J. M. (2019). Rational polytherapy: Myth or reality? *Journal of Epileptology*, 27, 27–34. <https://doi.org/10.21307/jepil-2019-003>
- Pitkänen, A. (2010). Therapeutic approaches to epileptogenesis – Hope on the horizon. *Epilepsia*, 51(suppl 7), 2–17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02602.x>
- Potschka, H. (2012). Wirkungsmechanismen von Antiepileptika. *Zeitschrift für Epileptologie*, 25(2), 114–117. <https://doi.org/10.1007/s10309-012-0243-9>
- Rogawski, M. A. & Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(7), 553–564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
- Rösche, J. & Fröscher, W. (2014). Prognose der Umstellung einer antikonvulsiven Medikation. *Nervenheilkunde*, 33(11), 816–821. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627747>
- Ryvlin, P., So, E. L., Gordon, C. M., Hesdorffer, D. C., Sperling, M. R., Devinsky, O. et al. (2018). Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*, 59(3), 562–572.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L. et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schiller, Y. & Najjar, Y. (2008). Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*, 70(1), 54–65. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e>
- Schreiner, A. & Pohlmann-Eden, B. (2003). Value of the Early Electroencephalogram after a First Unprovoked Seizure. *Clinical Electroencephalography*, 34(3), 140–144. <https://doi.org/10.1177/155005940303400307>

- Schwabe, U. (2016). Antiepileptika. *Arzneiverordnungs-Report 2016* (S. 323–333). Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50351-5_16
- Shorvon, S., Guerrini, R., Cook, M. & Lhatoo, S. (Hrsg.). (2012). *Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures*. Oxford: Oxford University Press.
- Sillanpää, M. & Schmidt, D. (2009). Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 4), 989–998.
- Spanaki, M. V, Allen, L. S., Mueller, W. M. & Morris, G. L. (2004). Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure*, 13(8), 587–590.
- Spatt, J., Bauer, G., Baumgartner, C., Feucht, M., Graf, M., Mamoli, B. et al. (2005). Predictors for negative attitudes toward subjects with epilepsy: a representative survey in the general public in Austria. *Epilepsia*, 46(5), 736–742. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.52404.x>
- Statistisches Bundesamt. (2020). Todesursachen in Deutschland. Zugriff am 7.6.2020. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
- Steinhoff, B. J. (2012). Spezifische Wirkmechanismen gegen epileptische Anfälle. *DNP - Der Neurologe und Psychiater*, 13(9), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s15202-012-0394-6>
- Stephen, L. J., Forsyth, M., Kelly, K. & Brodie, M. J. (2012). Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy research*, 98(2–3), 194–198. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.09.008>
- Sveinsson, O., Andersson, T., Carlsson, S. & Tomson, T. (2017). The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*, 89(2), 170–177. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004094>
- Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., Hernandez-Ronquillo, L. & Wiebe, S. (2007). Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 2), 334–345.
- Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R. & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 5), 1188–1198.
- Trinka, E., Ben-Menachem, E., Kowacs, P. A., Elger, C., Keller, B., Löffler, K. et al. (2018). Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly

diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*, 59(2), 479–491. <https://doi.org/10.1111/epi.13993>

Trinka, E., Marson, A. G., Van Paesschen, W., Kälviäinen, R., Marovac, J., Duncan, B. et al. (2013). KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(10), 1138–1147. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300376>

Verein zur Förderung von Epilepsie-Schulungen e.V. (2014). MOSES Schulungsprogramm für Menschen mit Epilepsie. Zugriff am 25.2.2020. Verfügbar unter: <https://www.moses-schulung.de>

Wheless, J. W., Gienapp, A. J. & Ryvlin, P. (2018). Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior*, 88, Suppl., 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.032>

WHO. (2019). DDD alterations from 2005-2019. Zugriff am 22.10.2019. Verfügbar unter: https://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/

Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., Eliasziw, M. & Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311–318. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>

World Health Organization. (2019). Epilepsy. Zugriff am 25.2.2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/health-topics/epilepsy>

Wolf, P. (2014). History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disorders*, 16(3), 261–269. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0676>

Zangiabadi, N., Ladino, L. Di., Sina, F., Orozco-Hernández, J. P., Carter, A. & Téllez-Zenteno, J. F. (2019). Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: A review of the literature. *Frontiers in Neurology*, 10(JUN), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00601>

Publikationen

Publikation 05/ 2016

Prasse, T. & Rösche, J., 2016. Behandlungsergebnisse durch eine spezialisierte epileptologische Betreuung nach einem ersten erfolglosen Therapieversuch bei Menschen mit Epilepsie. Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie, 84(09), pp.568–572.

Kongressbeitrag 03/ 2016

Vortragspräsentation im Rahmen der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie in Jena zum Thema „Behandlungsergebnisse durch eine spezialisierte epileptologische Betreuung nach einem ersten erfolglosen Therapieversuch bei Menschen mit Epilepsie“

Thesen zur Dissertation

1. Durch ungenügende allgemeingültige Empfehlungen zu Präparatauswahl und -dosierung sowie der Therapieumstellung bei therapierefraktärer Epilepsie, können Betroffene von der Zuweisung zu einem spezialisierten epileptologischen Zentrum und der dort gebündelten Erfahrung profitieren.
2. Es lässt sich bei ca. 60% der Patienten, die bei Einnahme eines ersten Antiepileptikums nicht anfallsfrei geworden sind, eine wesentliche Verbesserung der Anfallsfrequenz erreichen.
3. Eine gesonderte Untersuchung im Bereich der prozentualen Anfallsreduktion zwischen Anfallsfreiheit und 50%iger Reduktion ist sinnvoll, so konnte bei 28,6% der Patienten eine 75%ige Reduktion der Anfallsfrequenz erzielt werden.
4. Weniger Vormedikation steht mit besserer Prognose im Zusammenhang.
5. Möglichst lange Anfallsfreiheit ist ein erstrebenswertes Ziel, da sie invers mit dem Rezidivrisiko korreliert.
6. Häufig ist eine Dosissteigerung der bereits eingenommenen Antiepileptika möglich.
7. Auch mit Hilfe der aktuellen Generation der Antiepileptika ist bei einem beträchtlichen Anteil der Menschen mit Epilepsie (ca. 40 % in der vorliegenden, bei Vorstellung therapierefraktären Kohorte) keine signifikante Besserung der Anfallsfrequenz zu erreichen.
8. Eine Umstellung mit Levetiracetam oder Valproat ist in der vorgestellten Kohorte unter den Verordnungsgewohnheiten der epileptologischen Betreuung in Rostock im Mittel effektiver als eine mit Topiramaten, Zonisamid oder Lamotrigin.

9. Eine Umstellung mit Pregabalin erscheint im vorgestellten Patientenkollektiv unter den Verordnungsgewohnheiten der epileptologischen Betreuung in Rostock ist im Mittel effektiver als eine mit Zonisamid.

10. Pharmakoresistente bzw. therapierefraktäre Epilepsie sollte keinesfalls als Argument gegen weitere Therapieoptimierungen und Diagnostik gesehen werden.

Lebenslauf

Theresa Prasse

geb. am 17. April 1990 in Großenhain
Adresse: Wettiner Str. 13, 04105 Leipzig
E-mai: TheresaPrasse@web.de

Beruflicher Werdegang

Ärztin in Weiterbildung seit 05/2017
Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig

- Praktischer Schwerpunkt: klinische Anästhesiologie
- 16 Monate Weiterbildung Intensivmedizin (ARDS-Zentrum, COVID-19)
- Klinisch-wissenschaftliche Tätigkeit: Maligne Hyperthermie

Universitäre Ausbildung

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 11/2016
Universität Rostock

klinische Wahlfächer 2013 – 2015
Neurotraumatologie, Transfusionsmedizin, spezielle Kinderheilkunde, Kommunikation in ärztlichen Grenzsituationen, Radiologie und interventionelle Diagnostik, Sonografie der Säuglingshüfte

Praktisches Jahr 2015 – 2016
Universität Rostock
(Herzchirurgie, Unfallchirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin)
Benedictus Krankenhaus Tutzing, Lehrkrankenhaus der TU München
(Schmerztherapie, Palliativmedizin)
Klinikum Dresden Neustadt, Lehrkrankenhaus der TU Dresden
(Innere Medizin/ Geriatrie)

Famulaturen und Hospitationen 2007 – 2015
Praxis Prof. Dr. Schümichen/PD Dr. Dunkelmann, Rostock (Nuklearmedizin) Universität
Rostock (Orthopädie, Dermatologie) Elblandkliniken Meißen
(Anästhesie) Benedictus Krankenhaus Tutzing
(Wirbelsäulenchirurgie) Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden
(Leukämie-ITS, HNO, Stammzell- und HLA-Labor, DRK-Blutspendedienst)

Schulausbildung

Abitur 07/2008
Gymnasium Coswig, Leistungskurse: Mathematik und Biologie Besondere
Lernleistung: „Einführung in das Humane Leukozyten-Antigensystem“

Danksagung

Größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dr. phil. Johannes Rösche für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, als auch für seine stets freundliche, aufmerksame und konstruktive Hilfe bei ihrer Realisierung.

Ebenso möchte ich meiner Familie für ihr beständiges und vielseitiges Engagement auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation danken. Eine besondere Danksagung gebührt gleichsam der konstanten Unterstützung durch meinen Ehemann Dr. med. Gordian Hamerla.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Leipzig,

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)