

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Was gibt es Neues?

- Die Internationale Liga gegen Epilepsie hat eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen. Neuerdings ist für die Diagnose einer Epilepsie nur noch ein Anfall nötig, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG-Befund (z. B. 3/s Spike-Waves) oder einen MRT-Befund (z. B. Ammonshornsklerose) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann.
- Die große Vergleichsstudie (SANAD) zur Ersttherapie mit dem Vergleich moderner und älterer Antikonvulsiva zeigte, dass Lamotrigin bei fokalen Epilepsien – bei gleicher Wirksamkeit – besser verträglich ist als Carbamazepin und weiterhin dass Valproat bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien besser wirksam ist als Lamotrigin und verträglicher ist als Topiramid, das sich als ebenso wirksam erwies wie Valproat (↑↑) (A).
- Levetiracetam ist zur Monotherapie von neuerkrankten Epilepsien mit fokalen mit und ohne sekundär generalisierte Anfällen zugelassen (↑) (A).
- Zonisamid ist zur Zusatztherapie von Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen zugelassen (↑) (A).
- Rufinamid ist zur Therapie von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen (↑) (A).
- Der neue Rahmenvertrag zur Substitution von Originalpräparaten durch Generika schließt auch Antiepileptika mit ein. Durch Rabattverträge könnte zukünftig sogar der wiederholte Austausch von Generika erzwungen werden. Einzelfälle zeigen jedoch, dass bei anfallsfreien Patienten eine langjährige Anfallsfreiheit durch diesen Austausch gefährdet wird. Wegen der erheblichen sozialen Konsequenzen für den Patienten ist hier eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung empfehlenswert (↔) (A).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei erhöhter Epileptogenität kann bereits der erste Anfall der Beginn einer Epilepsie sein, der zu einer medikamentösen Behandlungsempfehlung führen kann (↑) (A).
- Bei fokalen Epilepsien werden Lamotrigin und ggf. auch Levetiracetam als bevorzugte Mittel der ersten Wahl empfohlen (↑↑) (A).
- Bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien wird weiterhin Valproat als bevorzugtes Mittel der ersten Wahl empfohlen (↑↑) (A).
- Da zwei Drittel aller Epilepsiepatienten lebenslang therapiert werden, sollten statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern (klassische Antikonvulsiva) moderne Medikamente ohne Interaktionspotenzial vorgezogen werden (↑↑) (A).
- Obwohl Generika wesentlich zum Einsparpotenzial beitragen, sollten wegen der variablen Bioverfügbarkeit und des damit verbundenen Rückfallrisikos (Fahrtauglichkeit!) vor allem bei anfallsfreien Patienten vor einem Wechsel eine sorgfältige Risikoabwägung und Aufklärung erfolgen. Die Neu- und Dauereinstellung auf ein bestimmtes Generikum ist hingegen medizinisch unproblematisch (↔) (A).
- Die Grundlage für eine epilepsiechirurgische Maßnahme ist unter anderem die Pharmakoresistenz. Obwohl auch noch nach langjähriger Pharmakoresistenz Anfallsfreiheit durch „neue“ Antikonvulsiva erreicht werden kann, sollte die Resistenzprüfung von der Eignung des Patienten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff abhängen. Bei geeigneten Kandidaten beträgt sie weniger als 5 Jahre (↔) (A).
- Die Vagus-Nerv-Stimulation ist eine bei über 100000 Patienten durchgeführte Therapiemaßnahme. Sie führt zwar nur selten zur Anfallsfreiheit, von der Anfallsreduktion und

- dem antidepressiven Effekt profitieren aber zahlreiche Patienten (↑↑) (A).
- Das Ende einer antiepileptischen Therapie sollte nicht nach der Zahl der anfallsfreien Jahre bestimmt werden. Vielmehr sollte geprüft werden, ob die epilepsieauslösende Ursache wirklich weggefallen ist (z. B. keine Änderung der genetischen Disposition bei vielen idiopathisch generalisierten Epilepsien, strukturelle Veränderungen persistieren etc.). Nur Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, haben nach Ende der Therapie ein geringes Rückfallrisiko (↔) (B).

Definition

Epileptische Anfälle sind in der Regel vorübergehende plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems, deren Phänomenologie auf abnormen neuronalen Entladungen der Hirnrinde basiert. Es kommt dabei zu hochsynchronen und hochfrequenten pathologischen zeitlich begrenzten Entladungsfolgen topologisch variabler und unterschiedlich großer Gruppen von Nervenzellen. Die Phänomenologie variiert je nach Ursprungsort daher erheblich. Sie reicht von nur wenige Sekunden dauernden Aussetzern (Absencen) über Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinsphänomenen und zu klassischen tonisch-klonischen Anfällen.

Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als 2 Minuten. Der Patient befindet sich dabei im **iktualen (iktalen)** Zustand. Vielen Anfällen folgt eine Nachphase (**postiktual, postiktal**), die vor allem im höheren Lebensalter auch 24 Stunden und länger anhalten kann. Obwohl die Neurone dann keine exzessiven Entladungen mehr aufweisen, kommt es zu Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, aber auch zu psychischen Störungen wie Depression oder selten zu psychotischen Episoden oder aggressiven Zuständen. **Auren** sind bereits Teil des Anfalls oder der Anfall selbst und bestehen aus subjektiven Phänomenen (begrenzter Anfall mit psychischen, kognitiven oder sensorischen Sensationen).

Nach Abklingen der postiktualen Phase befindet sich der Patient bis zum nächsten Anfall im **interiktualen (interiktalen)** Zustand. Die Leistungsfähigkeit und das Verhalten des Patienten werden hier vorwiegend durch die Ursache der jeweiligen Epilepsie geprägt. Komorbiditäten wie Depressionen oder Angsterkrankungen sind häufig (siehe unten). Dazu kommen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie Gedächtnisstörungen.

Epilepsie ist ein Zustand des Gehirns, der gekennzeichnet ist durch eine andauernde Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Die Diagnose einer Epilepsie ist gerechtfertigt, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und Befunde vorliegen, die auf die Prädisposition für weitere epileptische Anfälle hinweisen (Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie [ILAE], Fisher et al. 2005).

Ätiologie

Epilepsien und die damit verbundenen Anfälle haben eine Vielzahl von Ursachen. Diese reichen von genetischen Dispositionen (z. B. Ionenkanal- oder Transmitterrezeptormutation) über verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnmissbildungen/-schäden, über Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu Hirntumoren, vaskulären Läsionen, tuberöser Sklerose etc. Aus pragmatischen Gründen teilt man die Epilepsien differenzialätiologisch in symptomatische, idiopathische und kryptogene Epilepsien ein.

Bei **symptomatischen** Epilepsien lässt sich eine identifizierbare, strukturelle Veränderung bzw. Grunderkrankung im Zentralnervensystem diagnostizieren. Mit dem zunehmenden Einsatz hochwertiger bildgebender Verfahren nimmt die Gruppe der sogenannten **kryptogenen** Epilepsien ab, bei denen sich mit den heutigen Untersuchungsmethoden keine Ursachen finden lassen, aber eine (fokale) Ursache im Gehirn möglich oder gar wahrscheinlich ist (von Oertzen et al. 2002).

Idiopathische Epilepsien können fokale pathophysiologische Ursachen haben oder generalisierten Epilepsien entsprechen. Bei ihnen wird vermutet, oder es ist bereits nachgewiesen, dass genetische Veränderungen unter anderem an Ionenkanälen und Transmitterzeptoren wesentlich zur Entstehung beitragen.

Epidemiologie

Die Epilepsien sind sehr häufige neurologische Erkrankungen. Zahlreiche Untersuchungen zeigen eine Prävalenz in der Bevölkerung von 0,7– 0,8%. Die Neuerkrankungsrate liegt bei 46/100000 Einwohner pro Jahr, wobei etwa ein Drittel der Epilepsien erstmals jenseits des 60. Lebensjahres (mit zunehmendem Lebensalter steigend) auftreten. Ein Drittel beginnt im Kindesalter mit absteigender Wahrscheinlichkeit bis zum 18. Lebensjahr. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt mit zunehmender Tendenz aufgrund der epidemiologischen Altersentwicklung bei > 5%. Die Wahrscheinlichkeit eines einmaligen epileptischen Anfalls im Laufe des Lebens liegt bei > 10%. Leitlinienrelevant ist vor allem die Zunahme von Epilepsien bei alten Menschen, da diese erhebliche diagnostische und therapeutische Konsequenzen haben.

Klassifikation

Trotz verschiedener neuer Ansätze zur Klassifikation von Anfällen und Epilepsien hat sich aus therapiepragmatischen Gründen die Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989 bewährt. Hierbei wird prinzipiell zwischen **lokalisationsbezogenen** und **generalisierten Anfällen, Epilepsien und Syndromen** unterschieden.

Klassifikation von Anfällen

Lokalisationsbezogene (fokale, partielle)

Anfälle entstehen in definierten Regionen des Gehirns, die klinisch durch die Phänomenologie des Anfalls und/oder apparative Zusatzuntersuchungen wie EEG und MRT bestimmt werden können. Gehen sie mit Bewusstseinsstörungen einher, werden sie als **komplex-fokale** oder **komplex-partielle** Anfällen bezeichnet. Eine Unterteilung in Epilepsien nach dem Ursprungsort der Anfälle, z. B. Temporallappen- oder Frontallappenepilepsie, ist vor allem bei epilepsiechirurgischem Vorgehen notwendig.

Isolierte Zuckungen von Extremitäten weisen auf die Zentralregion hin. Orale Automatismen finden sich bei Temporallappenanfällen, höchst „komplexe“ Bewegungsabläufe bei frontalen Anfällen. Die Abgrenzung von epileptischen zu nichtepileptischen Anfällen ist außerordentlich wichtig und daher auch leitlinienrelevant (siehe **Abb. 1** und **Tab. 1**).

Sekundär-generalisierte (fokal eingeleitete) Anfälle

entstehen durch die Ausbreitung fokal eingeleiteter Anfälle. Sie sind nicht identisch mit primär generalisierten Anfällen. Die Wirksamkeit eines Therapieverfahrens gegen sekundär tonisch-klonische Anfälle bedeutet daher nicht, dass hiermit auch primär generalisierte Anfälle (Epilepsien) erfolgreich behandelt werden können.

Primär generalisierte Anfälle

erfassen von Anfang an die Hirnrinde beider Großhirnhemisphären. Trotzdem kann ihre Phänomenologie stark variieren. Typische Absencen sind ebenso wie viele tonische, klonische, myoklonische Anfälle oder tonisch-klonische Anfälle primär generalisiert.

Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

Idiopathische generalisierte Epilepsien oder Epilepsiesyndrome

müssen von fokalen Epilepsien oder von fokalen Epilepsiesyndromen aus therapeutischen und prognostischen Gründen abgegrenzt werden. Bei beiden gibt es idiopathische oder symptomatisch-kryptogene Formen. Bei den generalisierten Epilepsien sind die symptomatischen oder kryptogenen Formen das **West-Syndrom** und das **Lennox-Gastaut-Syndrom**, die eine vielfältige Ätiologie haben können. Nur das zuletzt Genannte spielt im Erwachsenenalter eine Rolle (siehe Zulassung der diversen Antikonvulsiva in **Tab. 3**).

Bei den generalisierten Epilepsien finden sich – für Leitlinien des Erwachsenenalters – die Absence-Epilepsie des Schulalters, die juvenile myoklonische Epilepsie, die juvenile Absence-Epilepsie sowie die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie. Die Epilepsieformen können kombiniert auftreten.

Idiopathische fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome.

Bei den **fokalen Epilepsien** sind die idiopathischen Formen streng altersgebunden und gehören überwiegend in den Bereich der benignen Partialepilepsien (z. B. Rolando-Epilepsie) des Kindes- und Jugendalters. Neuerdings zählt man noch seltene familiäre fokale Epilepsien ohne Altersbindung zu dieser Gruppe, z. B. die nächtliche Frontallappenepilepsie und die familiäre Temporallappenepilepsie.

Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien.

Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien können im Temporallappen, Frontallappen, Parietallappen oder Okzipitallappen entstehen. Wenn dieses genau bekannt ist, sollte es auch im Sinne einer Syndromdiagnose spezifiziert werden, z. B. fokale Epilepsie temporalen Ursprungs auf der Basis einer Ammonshornsklerose etc. Die Einteilung in fokale und idiopathisch generalisierte Epilepsien ist deshalb bedeutsam, da in der Gruppe der generalisierten Epilepsiesyndrome nur wenige Medikamente gut wirksam sind und teilweise durch bestimmte Antikonvulsiva Anfälle sogar provoziert werden können (siehe **Tab. 3**; CBZ, GBP, OXC, PHT, VGB [\leftrightarrow] [A]).

Die in dieser vereinfachten Klassifikation aufgezeigten Möglichkeiten sollten vor Therapiebeginn zur Entscheidung für ein bestimmtes Medikament genutzt werden. Bei fehlendem Therapieerfolg müssen die Klassifikation und die Diagnose überprüft werden, da die Wahl der Antiepileptika prinzipiell auf der Ebene der Unterteilung fokal versus generalisiert erfolgen soll und in dieser Konstellation Fehldiagnosen (siehe **Tab. 1**) häufig sind.

Erster epileptischer Anfall

Ein epileptischer Anfall ist zunächst eine unspezifische Reaktion des zentralen Nervensystems auf einen internen oder externen Reiz. Der erste epileptische Anfall ist oft ein dramatisches Ereignis. Beim Patienten kann er erhebliche soziale Auswirkungen haben. Da hier in der Regel die Weichen für weitreichende Konsequenzen gestellt werden, ist an dieser Stelle eine besonders sorgfältige Diagnostik indiziert, ob es sich tatsächlich um ein epileptisches Ereignis gehandelt hat. Prinzipiell muss wie folgt vorgegangen werden:

1. Handelt es sich um einen epileptischen Anfall?
2. Hat dieser Anfall eine primär behandlungsbedürftige Ursache?
3. Ist der erste Anfall bereits Beginn einer Epilepsie?
4. Lässt sich bereits der erste Anfall einem Epilepsiesyndrom zuordnen?

Die wichtigsten 3 Differenzialdiagnosen zu einem epileptischen Ereignis sind psychogene nichtepileptische Anfälle, (konvulsive) Synkopen und, bei Anfällen aus dem Schlaf im höheren

Lebensalter, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (**Tab. 1**). Da gerade beim ersten Anfall oft nur wenige Informationen über den Ablauf vorliegen, sollte durch das Abfragen charakteristischer Symptome und postiktualer Phänomene die Zuordnung erfolgen, die dann durch technische Untersuchungen weiter bestätigt oder widerlegt wird.

Tabelle 1 Wichtige iktuale Phänome zur Differenzialdiagnose anfallsartiger Störungen

Epileptischer Anfall

- Augen: offen, starr, leer oder verdreht
 - Dauer: < 2 Minuten
 - Höchst unterschiedliche Anfallsphänomene (oft konstant von Anfall zu Anfall)
 - Reorientierung postiktual variabel – oft verlangsamt
 - Bei tonisch-klonischen Anfällen Muskelkater am Folgetag
-

Psychogener nichtepileptischer Anfall

- Augen: oft geschlossen („ wie schlafend“ , u. U. zugekniffen)
 - Dauer: oft > 2 Minuten
 - Variable Anfallsphänomene von Anfall zu Anfall
 - Häufig atonisch
 - Oft verzögerte Reorientierung mit Gedächtnislücke für das Ereignis
-

(Konvulsive) Synkope

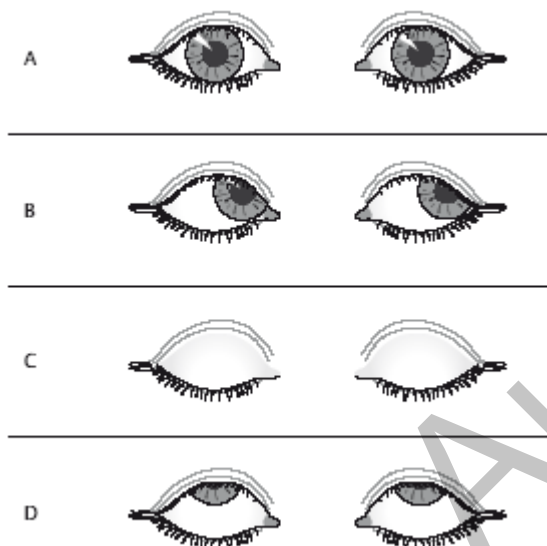
- Augen: offen nach oben verdreht
 - Asynchrone Myoklonien und variable Abläufe
 - Oft Armbeugung, Beinstreckung, rasche Reorientierung (< 1 min)
-

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

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

Eines der wichtigsten Phänomene, das auch von Laien gut wiedergeben werden kann, betrifft die Augen (**Tab. 1** und **Abb. 1**). Finden sich bei einem Anfallsereignis (aus dem Wachen) geschlossene Augen, muss die epileptische Natur des Ereignisses über die Anamnese hinaus bewiesen werden (Video-Doppelbildaufzeichnung) (↑↑) (**A**).

Abbildung 1 Augenstellung bei anfallsartigen Störungen: A: temporaler Anfall, B: extratemporaler Anfall, C: psychogener nichtepileptischer Anfall, D: Synkope.



Diagnostik

Bildgebung

Da ein epileptisches Ereignis (erstes) Symptom einer neurologischen Erkrankung sein kann, ist neben der klinisch neurologischen Untersuchung die Suche nach einer strukturellen Veränderung im Gehirn mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zwingend. Das MRT sollte nach den Empfehlungen in **Tabelle 2** durchgeführt werden. Entwickelt sich eine chronische Epilepsie ohne Anfallsfreiheit, sollte bei fehlender Auffälligkeit (kryptogene Epilepsie) das MRT in mehrjährigen Abständen, unter Umständen auch in einer speziellen Einrichtung wiederholt werden, da Läsionen die Perspektive des Patienten in Richtung chirurgische Therapie verbessern (siehe unten) (↑↑) (A).

Das CCT kann in Notfällen und bei unklaren Läsionen oder läsionsfreien Patienten ergänzend sinnvoll sein, um unter anderem intrakranielle Blutungen und Verkalkungen zu identifizieren (↑↑) (A).

Tabelle 2 Empfehlungen für die Durchführung eines MRTs beim ersten epileptischen Anfall (Minimalanforderung unter epileptologischen Gesichtspunkten)

Wichtung	Ebene	Orientierung
T ₁	Sagittal	Standard
T ₂ -TSE	Axial	Standard
FLAIR	Axial/koronar	Standard
T ₁	Koronar	Standard
T ₂ -TSE	Koronar	Temporal anguliert

Wichtung	Ebene	Orientierung
----------	-------	--------------

Schichtdicke: 4 mm und kleiner; Kontrastmittel beim Vorliegen einer Läsion

EEG

Das EEG ist der einzige direkte Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände und kann bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen bei der Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom helfen, ist aber alleine nicht geeignet, um eine Epilepsie zu belegen oder auszuschließen. Die Epilepsie kann nur klinisch durch den Beleg von Anfällen diagnostiziert werden. Die Beschreibung von EEG-Befunden sprengt den Rahmen dieser Darstellung. Bei unklaren Ereignissen sollte man sich vergegenwärtigen, dass die Aussicht auf den Nachweis epilepsietypischer Potenziale nach 4 unauffälligen Routine-EEG-Ableitungen so gering ist, dass auf weitere solche Ableitungen verzichtet werden kann und eine weiterführende EEG-Diagnostik erwogen werden sollte.

Spezielle EEGs wie Schlaf- und Schlafentzugs-EEGs sowie das mobile Langzeit-EEG sollten dann durchgeführt werden, wenn die Untersuchung einen diagnostischen Informationsgewinn ermöglicht. Bei Kindern und Jugendlichen mit spezifischem fokalem EEG-Befund kann z. B. ein Schlaf-EEG zur eindeutigen Diagnose einer benignen Partialepilepsie führen. Bei einer idiopathisch-generalisierten Epilepsie mit unauffälligem Standard-EEG kann sich spezifische Aktivität im Sinne von 3/s Spike-Wave-Aktivität im Schlafentzugs-, Schlaf- oder 24-Stunden-EEG zeigen. Beim Vorhandensein von 3/s Spike-Wave-Abläufen im Routine-EEG kann allerdings auch ein dann unnötiges Schlafentzugs-EEG zum Auftreten eines tonisch-klinischen Anfalls führen.

In unklaren Fällen anfallsartiger Störungen sollte zur Diagnosesicherung eine Aufzeichnung des Phänomens selbst zusammen mit dem EEG im Sinne einer Video-Doppelbilddarstellung durchgeführt werden. Aufzeichnungen mit privaten Videokameras oder auch mit Mobiltelefonen sind manchmal hilfreich, oft aber qualitativ nicht ausreichend. Die Konfrontation von Augenzeugen mit Videoaufzeichnungen typischer zur differenzialdiagnostischen Debatte stehender iktaler (iktaler) Phänomene kann ggf. wesentlich zur richtigen Diagnose beitragen (↑↑) (A).

Eine Syndromzuordnung nach einem ersten Anfall ist nur dann möglich, wenn spezifische Befunde im EEG (z. B. generalisierte Spike-Wave-Muster) vorliegen oder ein für ein bestimmtes Syndrom charakteristischer MRT-Befund (z. B. Ammonshornsklerose) erhoben werden kann. Ein tonisch-klonischer generalisierter Anfall oder „Absencen“ als isoliertes Phänomen reichen für die Syndromzuordnung nicht aus (↑↑) (A).

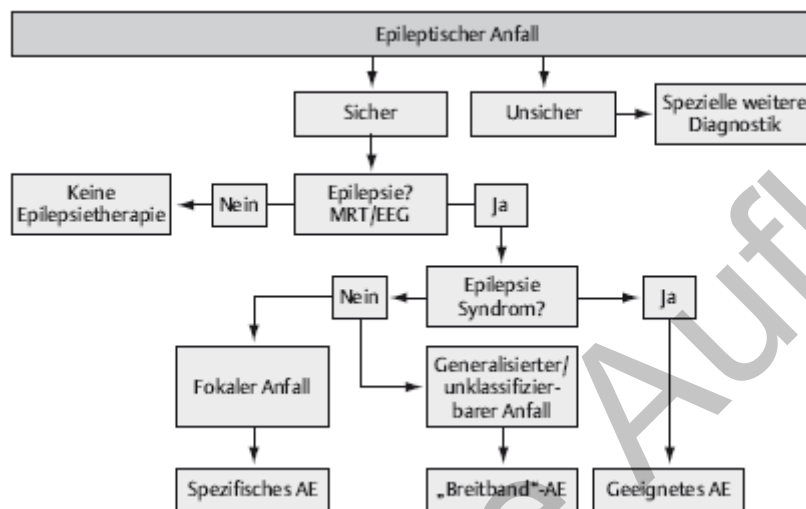
Sowohl ein spezifischer EEG-Befund als auch eine zusätzliche MRT-Veränderung, die potenziell epileptogen ist, können bei einem Anfall als Argument für den Beginn einer Epilepsie gewertet werden (siehe Definition) und in therapeutische Konsequenzen umgesetzt werden, weil die Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle innerhalb der nächsten Monate hoch ist. Hier muss ein zweiter Anfall für eine medikamentöse Therapie nicht abgewartet werden (Kim et al. 2006).

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen (Liquordiagnostik) nach dem ersten Anfall dienen bei entsprechendem Verdacht (Enzephalitis etc.) der Diagnostik der anfallsauslösenden Grunderkrankung. Die Vorgehensweise ist dort beschrieben. Unter den Laborparametern ist lediglich die **Kreatinkinase (CK)** weithin hilfreich bei der Frage der Einordnung eines Ereignisses als epileptisch (tonisch-klonischer Grand mal). 24– 48 Stunden nach einem Grand mal können sich CK-Erhöhungen von bis zu > 1000 U/l zeigen.

Prolaktinbestimmungen zum Beleg oder Ausschluss epileptischer Anfälle sollten wegen der schwierigen Bewertung Spezialeinrichtungen vorbehalten sein (↑) (A).

Abbildung 2 Algorithmus zur Vorgehensweise beim ersten epileptischen Anfall.



Therapie

Nach dem ersten Anfall kann, nach mehreren Anfällen sollte eine Therapie der Epilepsie begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss (↑↑) (A). Das Unterlassen einer Therapie steigert das Gefährdungsrisiko. Ausnahme sind sehr seltene Anfälle < 2 pro Jahr. Hier muss der Nutzen gegen das Risiko einer Therapie auch unter Compliance-Gesichtspunkten abgewogen werden (↑) (A).

Pharmakologische Therapie

Entgegen ihrer Bezeichnung wirken die sog. Antiepileptika nicht antiepileptisch im eigentlichen Sinn, das heißt, sie beeinflussen den Prozess der zugrunde liegenden Epilepsie nicht. Sie sind vielmehr „Anfallsblocker“ und erhöhen damit die „Schwelle“ des Gehirns für das Auftreten von Anfällen bei dem gegebenen chronischen Zustand mit erniedrigter „Schwelle“. Dies bedeutet, dass eine pharmakologische Therapie nicht als kurativ angesehen werden kann und Antiepileptika besser als Antikonvulsiva bezeichnet werden sollten (wenngleich nicht alle Anfälle mit Konvulsionen einhergehen). Wird die Therapie bei nach wie vor gegebener Epileptogenität (Nachweis durch eine epileptogene Läsion im MRT und/oder spezifisch pathologische EEG-Aktivität) beendet, sind häufig Anfallsrezidive zu erwarten.

Insgesamt stehen mehr als 20 Medikamente zur Anfallsbehandlung zur Verfügung (Tab. 3). In Gruppe I finden sich die zurzeit häufig eingesetzten Antikonvulsiva. In Gruppe II Benzodiazepine, die eher zur

Akuttherapie geeignet sind, und in Gruppe III Antikonvulsiva, die nur (noch) selten eingesetzt werden bzw. speziellen Indikationen vorbehalten sind.

Tabelle 3 Medikamente zur Anfallskontrolle

Substanzname	Kürzel	Erstziel-dosis	Maximaldosis*	Titration-geschwindigkeit	Interaktionspotenzial	Zulassung
Carbamazepin*	CBZ	600 mg/d	1600 mg/d	m	+	MT, FE
Gabapentin (+)	GBP	900 mg/d	3600 mg/d	s		MT, FE
Lamotrigin**	LTG	100 mg/d	600 mg/d	l	(-)	MT, FE, IGE
Levetiracetam***	LEV	1000 mg/d	4000 mg/d	s	-	MT, FE, IGE (Add-on)
Oxcarbazepin+	OXC	900 mg/d	2400 mg/d	m	(+)	MT, FE
I Phenobarbital***	Pb	100 mg/d	300 mg/d	l	+	MT, FE, IGE
Phenytoin*** +	PHT	200 mg/d	400 mg/d	s- m	+	MT, FE
Pregabalin	PGB	300 mg/d	600 mg/d	s	-	Add-on, FE
Topiramat	TPM	100 mg/d	400 mg/d	m- l	(-)	MT, FE, IGE
Valproat***	VPA	750 mg/d	2000 mg/d	m	+	MT, FE, IGE
Zonisamid	ZON	200 mg/d	500 mg/d	l	-	Add-on-FE
Clobazam	CLB	15 mg/d	30 mg/d	s	-	FE, IGE
II Clonazepam***	CLZ	2 mg/d	6 mg/d	s	-	FE, IGE
Lorazepam***		1 mg	- 5 mg	s		Akuttherapie
III Acetazolamid	AZA	250 mg/d	1000 mg/d	s	(-)	Add-on
Bromid	BR	1000 mg/d	4000 mg/d	l	(-)	MT, IGE
Ethosuximid	ESM	1000 mg/d	2000 mg/d	m	(-)	MT (nur Absenzen)
Felbamat	FBM	1200 mg/d	3600 mg/d	l	+	MT, nur LGS
Fosphenytoin***		1200 mg/d	angepasst	-	+	Status epilepticus
Mesuximid	MSM	600 mg/d	1200 mg/d	l	+	MT, IGE, FE (Add-on)
Primidon	PRM	750 mg/d	1500 mg/d	l	+	MT, FE, IGE

Substanzname	Kürzel	Erstziel-dosis	Maximaldosis*	Titration-geschwindigkeit	Interaktions-potenzial	Zulassung
Rufinamid	RUF	1000 mg/d	3200 mg/d	m	+	Add-on, LGS
Sultiam	ST	200 mg/d	400 mg/d	s	+	Add-on, FE
Tiagabin	TGB	15 mg/d	30 mg/d	l	-	Add-on, FE
Vigabatrin(+)	VGB	2000 mg/d	4000 mg/d	l	+	Add-on, FE

MT = Monotherapie, Add-on = Zusatztherapie (Stand 01.01.08), FE = fokale Epilepsie, IGE = idiopathisch generalisierte Epilepsie, LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom

Titration: l = langsame Titration-geschwindigkeit, m = mittlere Titration-geschwindigkeit, s = sehr rasche Titration möglich

* Höhere Dosis bei guter Verträglichkeit möglich (einige der hier als Obergrenze angegebene Dosen liegen oberhalb der in Deutschland zugelassenen Bereiche; daher bedeutet dies eine „ off-label“ -Therapie)

** Kombination mit VPA (Enzymhemmer): besondere Vorsicht; Kombination mit Enzyminduktoren: Dosisverdopplung möglich

*** Intravenöse Applikationsform möglich (Fosphenytoin ist in Deutschland und in der Schweiz zugelassen, aber – noch? – nicht im Handel)

+ Kann Anfälle bei IGE provozieren

Die Auswahl der Medikamente in der Ersttherapie ist nicht ganz einfach. Prinzipiell gilt Folgendes:

- Bei **fokalen Epilepsien** haben alle Medikamente der Gruppe I – mit Ausnahme von Gabapentin – eine vergleichbare Wirksamkeit auf die Anfallskontrolle (für Zonisamid liegen noch keine Monotherapie-Daten in Europa vor) (↑↑) (A).
- Bei **generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien** sind Valproat und Topiramat wirksamer als Lamotrigin (↑↑) (A). Dies wurde durch eine umfangreiche Untersuchung bestätigt (SANAD-Studie; Marson et al. 2007a, b). Medikamente gegen fokale Anfälle können sogar generalisierte Anfälle provozieren.

Die Auswahl, welches Medikament nun eingesetzt werden kann, ist auf der Basis der bisher erstellten Leitlinien schwierig (French et al. 2004a, b, c, Beghi et al. 2006, Glauser et al. 2006). Es muss individuell für jeden Patienten eine Entscheidung getroffen werden, da neben der oben erörterten Wirksamkeit weitere Kriterien wie Verträglichkeit, Sicherheit, Preis und spezifische Patientenbedürfnisse (Komedikation, Übergewicht etc.) mit eingehen.

Patienten im Erwachsenenalter können, wenn sie einmal eingestellt sind, mit dem ersten Medikament zu 50% und mit Änderungen der Medikamente in weiteren 20% der Fälle anfallsfrei werden. Da nur etwa die Hälfte aller anfallsfreien Patienten auch nach geplantem Absetzen der Medikamente anfallsfrei bleibt, müssen etwa 60% aller Patienten lebenslang ein Epilepsiemedikament einnehmen. Daher sind negative Langzeiteffekte, die naturgemäß in den meist kurzen Studien nicht berücksichtigt werden können, von großer Bedeutung. Besonders beeinträchtigend ist hier potenziell die deutliche Enzyminduktion der sogenannten klassischen Antiepileptika wie z. B. CBZ, PHT und PHB (↑) (A). Die permanente Enzyminduktion wirkt sich nicht nur negativ auf den Knochenstoffwechsel und die oralen Kontrazeptiva aus, sondern kann für die Patienten dann lebensbedrohlich werden, wenn andere wichtige Medikamente wie Steroide, Marcumar, Zytostatika oder Immunsuppressiva eingenommen werden müssen (Relling et al. 2000, Sheth u. Harden 2007). Über eine Metabolismusbeschleunigung müssen teilweise kritische Wirksamkeitseinschränkungen der oft lebenswichtigen Medikamente in Kauf genommen werden. Bei der durch Antiepileptika induzierten Osteoporose gehen die Meinungen auseinander. Diese Aspekte können bei Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Antiepileptika oft nicht berücksichtigt werden. Daher sind bei gleicher Wirksamkeit der in Gruppe I genannten

Antiepileptika – sofern sie eine Zulassung zur Ersttherapie haben – Medikamente nach den Bedürfnissen der Patienten – nämlich Verträglichkeit und Beeinflussung von Komorbiditäten – und unter Berücksichtigung einer Langzeittherapie zu bevorzugen. Hierzu gehören **Lamotrigin** und **Levetiracetam**, bei denen Wirkungsgleichheit zu Carbamazepin nachgewiesen wurde (Brodie et al. 2007, Marson et al. 2007a, b) (↑↑) (A). Beide provozieren keine Anfälle bei idiopathisch generalisierten Epilepsien, wenn auch unter Lamotrigin insbesondere beim Dravet-Syndrom Zunahmen myoklonischer Anfälle beschrieben wurden (↑) (A). Levetiracetam wird darüber hinaus – mit Ausnahme einer nichthepatischen Hydrolyse – nicht metabolisiert und muss nicht langwierig aufdosiert werden. Es verursacht keine idiosynkratischen Hautreaktionen und führt nicht zu störenden Interaktionen. Das insgesamt geringe Risiko psychiatrischer Nebenwirkungen ist allerdings zu beachten. Diese Substanz hat insgesamt im Vergleich zu den klassischen Antikonvulsiva erhebliche Vorteile in der täglichen Therapie (↔) (A).

Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien weist die SANAD-Studie hinsichtlich des Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofils eine Überlegenheit der **Valproinsäure** gegenüber Topiramaten und Lamotrigin auf (↑↑) (A). Die Unterschiede zu Topiramaten liegen nicht in der Wirksamkeit, sondern in der besseren Verträglichkeit von Valproinsäure (↑↑) (A). Die Empfehlung gilt hier, wenn möglich unter Berücksichtigung aller individuell wesentlichen Gesichtspunkte, Valproinsäure auch weiterhin als Erstmedikation einzusetzen.

Ist die Ersttherapie, wie bei < 50% der Patienten, nicht erfolgreich, erfolgt eine vollkommene Umsetzung auf ein zweites antikonvulsorisches Medikament. Erst dann sollten Zweifachtherapien oder gar Polytherapien eingesetzt werden (↔) (B). Die Umsetzung auf ein zweites Medikament hat bei nicht ausreichender Wirkung der Ersttherapie eine Erfolgchance von etwa 10– 15% (↔) (B). Neuere, allerdings kleinere Studien deuten die Möglichkeit an, dass auch bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10– 20%ige Chance besteht, Anfallsfreiheit zu erreichen (Callaghan et al. 2007, Luciano u. Shorvon 2007) (↔) (B).

Bei der Umsetzung von einem Antikonvulsivum auf das andere sowie bei einer Kombination von zwei oder mehr Wirkstoffen spielen pharmakokinetische Aspekte eine große Rolle. Je stärker die Interaktion zwischen zwei Medikamenten ist, desto problematischer wird die Therapie. Eine Voraussage zur Anfallsfreiheit ist auf der Grundlage der jetzt bestehenden Datenlage nicht möglich. Daher bietet ein Medikament mit dem geringsten Interaktionspotenzial eine gute Basis für spezielle Medikamentenentscheidungen (Tab. 3).

Einsatz generischer Antiepileptika

Die finanzielle Situation im Gesundheitswesen führt zunehmend zu strengeren Auflagen, um Einsparungen zu erzielen. Dazu gehört auch der Ersatz des Originalpräparats durch ein Generikum oder die Therapie mit einem Generikum von Anfang an. Die zulässige Spannbreite der Schwankung der Bioverfügbarkeit gegenüber dem Originalpräparat in der Bioverfügbarkeit beträgt 25% nach oben und 20% nach unten (Bialer 2007). Schwankungsbreiten von 10– 20% kommen bei vielen Patienten bei Mehrfachmessungen und wechselndem Einnahmezeitpunkt eines Medikamentes vor, so dass sie nicht als besonders kritisch angesehen werden. Fallberichte zeigen allerdings, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum beendet wurde (↔) (B). Im Einzelfall muss daher dieses Risiko abgeschätzt und der Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden, da der Arzt für die Medikamentenentscheidung die Verantwortung trägt und dies auch auf dem Rezept durchsetzen kann („ aut idem“ -Kreuz; vgl. auch Haeney u. Sander 2007, Krämer et al. 2007). Hier muss vor allem auch die besondere Situation der Epilepsie berücksichtigt werden, bei der das Symptom Anfall selten, u. U. mit deutlicher Verzögerung, dann aber oft schwerwiegend in Erscheinung tritt (Fahrtauglichkeit). Ein permanenter Wechsel zwischen verschiedenen generischen Präparaten ist aus den oben genannten Gründen für Anfallpatienten als kritisch anzusehen, da **Blutspiegelschwankungen** der Substanz von **bis zu 45%** möglich sind. Die Leitlinienempfehlung zum

Einsatz von Generika in der Epilepsitherapie lautet daher: Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel sollte vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden (\leftrightarrow) (A). Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann diskutiert werden. Hier ist über eine Medikamentenanamnese in Betracht zu ziehen, wie schwierig oder leicht es war, den Patienten einzustellen. Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen u. U. auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Zudem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum ein.

Therapie bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Jenseits des 60. Lebensjahres beginnen ein Drittel aller Neuerkrankungen an Epilepsie. Die Behandlung mit Antiepileptika ist durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in dieser Patientengruppe besonders nebenwirkungsreich. Es liegen wenige Studien mit ausreichender Patientenzahl vor. Die Studie von Rowan et al. (2005) zeigt, dass Carbamazepin in dieser Altersgruppe im Vergleich zu Lamotrigin und Gabapentin schlechter vertragen wird. Die Studie war allerdings so angelegt, dass ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen diesen 3 Substanzen nicht wirklich erfasst werden konnte. Allerdings war diese Studie mit dem methodischen Nachteil behaftet, dass Carbamazepin unretardiert gegeben wurde. Folgerichtig hatte Carbamazepin in einer europäischen Studie bei der Gabe einer Retardpräparation in geringerem Maße Nachteile im Vergleich zu Lamotrigin aufgewiesen (Saetre et al. 2007). Neben Gabapentin und Lamotrigin ist Levetiracetam aus pharmakologischen Überlegungen heraus eine weitere von Experten empfohlene Substanz (Krämer et al. 2008), für die allerdings bislang eine Studiengrundlage fehlt (\leftrightarrow) (B). Kleine Studien zeigen, dass Valproinsäure in dieser Altersgruppe ebenfalls gut einsetzbar ist (\leftrightarrow) (B). Grundsätzlich gilt in dieser Altersgruppe eine niedrige erste Zieldosis und langsame Titration („slow and low“).

Eine Besonderheit stellen alt werdende Epilepsiepatienten dar. Bei ihnen wird die über Jahre eingenommene Substanz, auch wenn dies z. B. Phenobarbital ist, oft gut vertragen. Ein Umsetzen auf theoretisch besser verträgliche Substanzen sollte daher gründlich überlegt werden, da es häufig zu erneuten Anfällen kommt (\leftrightarrow) (B).

Oxcarbazepin ist in dieser Altersgruppe problematisch, da häufig Diuretika eingesetzt werden und die Hyponatriämie, die ohnehin eine häufige Begleiterscheinung der Therapie mit Oxcarbazepin ist, dabei ein besonderes Problem darstellt (\leftrightarrow) (B).

Patienten mit kognitiven Einschränkungen

Bei Menschen mit geistiger Behinderung besteht eine hohe Prävalenz von epileptischen Anfällen. Die Lebensqualität kann durch Unfälle und Nebenwirkungen von Medikamenten erheblich eingeschränkt sein. Darüber hinaus besteht eine erhöhte Sterblichkeit. Bei dieser Patientengruppe kann die Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen, Verhaltensauffälligkeiten und Bewegungsstörungen besonders schwierig sein, da die Kommunikation mit dem Patienten sehr eingeschränkt ist. Neben einer besonders intensiven Anamnese, die die Betreuungspersonen mit einschließt, sind unter Umständen spezielle diagnostische Methoden wie Video-EEG-Doppelbilddaufzeichnung zur differenzialdiagnostischen Einordnung erforderlich. Bei der Behandlung von Menschen mit kognitiver Einschränkung und Epilepsie sollte eine ausreichende Zeit der Konsultation vorhanden sein. Die Betreuer sind in die Beratung und die Therapie der Epilepsie einzubeziehen. Informationen über das Krankheitsbild und die Behandlung sollten in nachvollziehbarer Weise für Betroffene und Betreuer vermittelt werden. Zu beachten ist auch der Umstand, dass Verhaltensauffälligkeiten, die durch „neue“ Medikamente ausgelöst wurden, auch nur Ausdruck eines erhöhten Umweltinteresses des betroffenen Patienten sein können, was mit einem erhöhten und für den Betreuer manchmal

belastenden Überwachungsbedarf einhergeht.

Patientinnen

Informationen über Kontrazeption sollten jungen Frauen mit Epilepsie frühzeitig – möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität – vermittelt werden; dabei ist vor allem die Aufklärung über die Wechselwirkungen von (enzyminduzierenden) Antikonvulsiva und hormoneller Kontrazeption („Pille“) wichtig. Zu berücksichtigen ist auch, dass der Einsatz der „Pille“ durch ihre enzyminduzierenden Eigenschaften (auf die Glukuronidierung) auch zur Clearancesteigerung (Wirksamkeitsreduktion) von bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Lamotrigin) führen und damit eine bestehende Anfallsfreiheit gefährden kann (Sabers 2008). Der Arzt ist verpflichtet, hierüber aufzuklären.

Eine (geplante) Schwangerschaft von Epilepsiepatientinnen führt zu einem erheblichen Aufklärungsbedarf. Neben der genetischen Komponente, die ggf. durch eine genetische Beratung geklärt werden muss, sind es vor allem die Anfälle in der Schwangerschaft und die Auswirkungen der eingenommenen Medikamente auf das ungeborene Kind, die der Mutter Sorgen bereiten. Der teratogene Effekt von Antiepileptika wird in zahlreichen Schwangerschaftsregistern dokumentiert. Eine sehr solide Datensammlung liegt mit dem britischen Schwangerschaftsregister vor, das in der letzten Publikation 3.607 Fälle erfasst hat (Morrow et al. 2006). Hier liegt die Rate für größere kongenitale Malformationen bei 4,2%. Für die gesunde Normalbevölkerung wird eine Missbildungsrate von 2– 4% – bei genaueren Untersuchungen auch deutlich mehr – angenommen (Queisser-Luft et al. 2002). Die Missbildungsrate für eine Monotherapie liegt bei 3,7% und die Missbildungsrate für Frauen mit Epilepsie, die kein Antiepileptikum während der Schwangerschaft einnehmen, bei 3,5%. Die Missbildungsraten bei niedrig dosierter Monotherapie stellen daher keinen zahlenmäßig bedeutenden Faktor dar. Zu berücksichtigen ist, dass für die meisten neueren Substanzen keine ausreichenden Zahlen für eine endgültige Beurteilung vorliegen. Einzige Ausnahme ist die höher dosierte Therapie mit Valproinsäure. Hier ist die eindeutige Empfehlung, eine Valproinsäuretherapie unter 1000 mg Tagesdosis – möglichst in retardierter Form – anzustreben. Die gleichzeitige Gabe von Folsäure (5 mg/d) (Wilson et al. 2007) ist empfehlenswert, obwohl bisher der schützende Effekt, genauso wie beim Einsatz retardierter Präparate, in keinem Schwangerschaftsregister für Epilepsiepatientinnen nachgewiesen werden konnte. Zweiertherapien und Mehrfachtherapien, insbesondere von Valproinsäure mit Lamotrigin, sollten vermieden werden. Wichtig ist hier eine intensive Aufklärung der Patientin, die besonders 2 Punkte berücksichtigen sollte: 1. teratogene Effekte entstehen nur bis zur 12. Schwangerschaftswoche; 2. eine moderate Monotherapie stellt kein wesentlich erhöhtes Missbildungsrisiko für das Kind dar. Bei fehlender guter Beratung sind Complianceprobleme während der ganzen Schwangerschaft die Regel. Um in Zukunft noch bessere Daten zur Beratung von Epilepsiepatientinnen, die schwanger werden wollen, zu bekommen, sollten alle Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie dem europäischen Schwangerschaftsregister gemeldet und prospektiv erfasst werden (www.eurap.de).

Die Schwangerschaft selbst sollte vor allem bei Patientinnen, deren Epilepsie auf einen Spiegelabfall der Antikonvulsiva mit Anfällen reagiert, durch Blutspiegelbestimmungen ab der 20. SSW in 4-wöchigen Abständen begleitet werden. Eine Anpassung bei Abfällen der Serumkonzentration ist sinnvoll, wenn auch durch Studien nicht belegt. Geburt und Stillen sind unproblematisch. Beratungsbedarf besteht oft beim entbindenden Gynäkologen, der gerne bei Epilepsiepatienten aus Angst vor Anfällen eine Sectio caesarea durchführt. Dies ist aus epileptologischer Sicht nicht indiziert. Ein zusätzlicher Anfallschutz während der Geburt ist durch 10 mg Clobazam in 10– 12-stündigen Abständen möglich (↔) (B). Der Schlafentzug von Müttern in den ersten Lebensmonaten durch das Stillen ist nach Praxiserfahrungen kein Problem. Die Schlafstörungen können bei epilepsiekranken Vätern gelegentlich problematisch werden. Wichtig ist der Hinweis, dass epilepsiekranken Mütter beim Wickeln und Baden des Kindes für die Sicherheit des Kindes sorgen (Pennell et al. 2007).

Operative Therapie

Bei der operativen Therapie unterscheidet man resektive und nichtresektive Verfahren, letztere sind nicht strukturentfernend und haben primär funktionelle Auswirkungen. Weiter abgegrenzt werden Stimulationsverfahren. Die ersten beiden Methoden sind in **Abbildung 3** dargestellt. In der Regel führen nur resektive Verfahren zur Anfallsfreiheit.





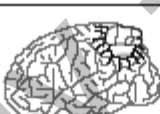

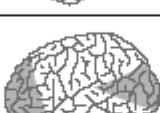


Epilepsiechirurgie		
Verfahren		Indikation
Selektive Amygdala-Hippokampektomie		Ammonshornsklerose oder andere pathologische Veränderungen im mesialen Schläfenlappen
Angepasste Temporallappenresektionen		Temporale Läsionen oder kryptogene Temporallappenepilepsie
Topektomie (Läsionektomie)		Extratemporale Läsionen
Hemisphärektomie Hemisphärotomie		Hemisphärenläsionen oder -entzündungen
Topektomie + Transsektionen		Läsionen in der Nähe eloquenter Hirnareale
Subpiale Transsektionen		Läsionen in eloquenten Hirnarealen
Isolierte Lobektomie		Ausgedehnte Hirnläsionen (Missbildungen, Entzündungsfolgen)
Multilobektomie		Ausgedehnte Hirnläsionen (Missbildungen, Entzündungsfolgen)
Kallosotomie (2/3 – total)		Sturzanfälle (Lennox-Gastaut-Syndrom)

Abbildung 3 Schematische Darstellung der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe und deren

Indikationen.

Resektive Verfahren

Die überwiegende Mehrzahl (ca. 60%) der chirurgischen Eingriffe erfolgt im Schläfenlappen. Die Erfolgszahlen liegen in verschiedenen Publikationen hinsichtlich der Anfallsfreiheit bei über 60% (↑↑) (A). Eine medikamentöse Therapie bei derselben Patientengruppe (siehe oben) führt in maximal 10–20% zur Anfallsfreiheit (Telles-Zentano et al. 2007a). Die operativen Verfahren setzen eine sogenannte prächirurgische Epilepsiediagnostik voraus. Diese beschäftigt sich mit der Herdlokalisierung und mit der Frage, ob die identifizierte anfallsgenerierende Struktur auch ohne zusätzliche neurologische und neuropsychologische Defekte entfernt werden kann. Die prächirurgische Epilepsiediagnostik kann überaus diffizil und aufwändig sein. Dies beginnt bei speziellen kernspintomographischen Untersuchungen, insbesondere bei den Patienten, die bisher als kryptogen galten, und endet bei hochdifferenzierten neuropsychologischen Testverfahren bis hin zu intrazerebralen Elektrodenimplantationen, ictualen SPECT und dem intrakarotidalen Amobarbitaltests. Die Entscheidung zum chirurgischen Eingriff erscheint bei Patienten mit im MRT sichtbaren Läsionen häufig zunächst einfach. Da der Eingriff primär der Anfallskontrolle dient, ist er aber ohne eine sogenannte prächirurgische Epilepsiediagnostik abzulehnen. So ist z. B. die Registrierung mindestens eines typischen Anfalls hierfür notwendig, da in den Patientengruppen mit pharmakoresistenten Epilepsien mindestens 10–20% mit Medikamenten anfallsfrei werden und zudem ein Teil der Patienten psychogene nichtepileptische Anfälle aufweisen (Reuber u. Elger 2003). Darüber hinaus sind die Folgen des Eingriffs, insbesondere im Bereich des Schläfenlappens für das Gedächtnis, nur nach spezieller Testung abschätzbar. Die Epilepsiechirurgie sollte speziellen Zentren vorbehalten sein, die über einen ausreichenden Erfahrungshintergrund verfügen (> 25 Eingriffe/Jahr; Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft für präoperative Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie).

Theoretisch ist die Indikation für einen epilepsiechirurgischen resektiven Eingriff die Pharmakoresistenz des Patienten. Wie bereits erwähnt, ist eine Pharmakoresistenz nicht einfach zu bestimmen. Es ist daher empfehlenswert, nach der zu erwartenden Nutzen-Risiko-Balance die Patienten in leichte, schwierigere und sehr schwierige epilepsiechirurgische Kandidaten zu unterteilen. Das Ausmaß der Pharmakoresistenzprüfung, das heißt, wie viele Medikamente einzeln oder in Kombination zur Erfolgskontrolle gegeben werden müssen, wird davon abhängig gemacht, wie gut die Chance auf eine postoperative Anfallsfreiheit durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff und wie gering das Risiko durch Diagnostik und die chirurgische Therapie selbst dabei ist.

Die Überlegenheit der Wirksamkeit epilepsiechirurgischer Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung ist inzwischen durch eine randomisierte 12-Monats-Studie belegt (Wiebe et al. 2001) (↑) (A). Dies führte auch zu entsprechenden Hinweisen der American Academy of Neurology, und der American Association of Neurological Surgery (Engel et al. 2003).

Leider erfolgt die Zuweisung von Patienten im Erwachsenenalter zur Epilepsiechirurgie außerordentlich spät. Die Leitlinienempfehlung ist daher, Epilepsiepatienten nach dem Versagen des zweiten oder dritten Medikamentes, spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher Therapie, einem Spezialzentrum zuzuweisen, das auch epilepsiechirurgisch tätig ist, um die Frage der Operabilität des Anfallsleidens zu prüfen (↑) (A).

Palliative Verfahren in der Epilepsiechirurgie

Operative Verfahren.

Als palliativ gelten multiple subpiale Transsektionen (Eingriffe in eloquenten – unverzichtbaren oder nicht kompensierbaren – Hirnregionen), ausgedehnte Multilobektomien oder isolierte Lobektomien

und die Kallosotomie. Hier wird durch das epilepsiechirurgische Verfahren selten Anfallsfreiheit erreicht, sondern allenfalls eine zum Teil deutliche Verringerung der Anfallshäufigkeit. Der Einsatz dieser Therapieverfahren gehört daher in besonders erfahrene Hände, um den Patienten nicht durch zusätzliche neurologische Defizite zu schädigen („doppelter Verlierer“). Insbesondere bei der Kallosotomie muss bedacht werden, dass z. B. beim Lennox-Gastaut-Syndrom und vergleichbaren Erkrankungen lediglich die Sturzanfälle durch eine Kallosotomie positiv beeinflusst werden können. Verbleibende andere Anfälle können den Patienten entscheidend weiter belasten (↔) (B).

Stimulationsverfahren.

Durch eine kontinuierliche (mit verschiedenen Frequenzen und unterschiedlichen Abständen zwischen den Reizserien) oder durch eine Stimulation kurz nach Beginn eines Anfalls wird versucht, die Anfallsaktivität positiv zu beeinflussen. Die dahinter stehenden Konzepte sind sehr verschieden. Neben einer Beeinflussung über Schaltkreise wird auch angestrebt, direkt den Herd zu blockieren. Viele Verfahren sind noch weit von einer breiten klinischen Anwendung entfernt. Der Einsatz dieser Verfahren – außerhalb der Vagus-Nerv-Stimulation – sollte zurzeit nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Vagus-Nerv-Stimulation.

Die Vagus-Nerv-Stimulation ist das am weitesten verbreitete Stimulationsverfahren. Weltweit sind mehr als 100000 Stimulatoren implantiert worden. Das Verfahren gilt als palliativ, da in randomisierten Studien in nur wenigen Prozent eine Anfallsfreiheit erreicht wurde. Meist kommt es zu einer Reduktion der Anfälle um 50% bei 20–30% und in offenen Studien bei bis zu 50% der Fälle. Die Vagus-Nerv-Stimulation hat zusätzlich den potenziellen Vorteil eines antidepressiven Effekts (Elger et al. 2000) (↑↑) (A).

Tiefe Hirnstimulation.

Die tiefe Hirnstimulation in thalamischen und subthalamischen Kernen sowie im Fokusgebiet (Hippokampus) hat zurzeit experimentellen Charakter und ist daher nicht Gegenstand von Leitlinien. Der Einsatz dieser Verfahren sollte nur in dafür spezialisierten Zentren und im Rahmen von Studien erfolgen (↔) (C).

Komorbiditäten

Wie bereits oben erwähnt, sind die Depression und die generalisierte Angsterkrankung häufige Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten (Telles-Zentano et al. 2007b). In der Arzneimittelinformation vieler Antidepressiva wird ein Hinweis auf eine erhöhte Neigung zu Anfällen gegeben, die bei antiepileptisch unbehandelten Patienten beobachtet wurden. Dies hält fälschlicherweise viele Therapeuten von dem für die Anfallssituation und in Bezug auf Interaktionen unbedenklichen Einsatz von modernen Antidepressiva, wie z. B. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, bei antiepileptisch behandelten Epilepsiepatienten ab (Kühn et al. 2003) (↔) (B).

Alternative Verfahren

Es gibt eine Reihe alternativer Verfahren, für die oft keine kontrollierten Studien vorliegen. Ihr Einsatz kann daher nicht Gegenstand einer Leitlinie sein. Zu den alternativen Therapieverfahren im Erwachsenenalter gehören z. B. die **ketogene Diät**, deren Wirksamkeit im Kindesalter auch durch Studien belegt ist (↑) (B), die Biofeedback-Therapie und die Akupunktur. Ihre Wirkung ist studienmäßig nur eingeschränkt oder gar nicht belegt und diese Methoden können daher nicht im Rahmen der Leitlinie als Therapieverfahren generell empfohlen werden. Die Anfallsselbstkontrolle wird von Patienten sehr geschätzt. Sie sollte im Rahmen von kontrollierten prospektiven Studien evaluiert

werden.

Absetzen von Medikamenten bei langjähriger Anfallsfreiheit

Hier sind Leitlinien außerordentlich schwierig zu erstellen. Es liegt nur eine doppelblinde, randomisierte Absetzstudie bei anfallsfreien Erwachsenen vor (Lossius et al 2008). Hiernach ist zwar das Anfallsrisiko 2,46-mal höher nach dem Absetzen als nach Weiterbehandlung, es ist aber nicht statistisch signifikant höher als nach Weiterbehandlung (95%-Konfidenzintervall: 0,85– 7,08). Alle vorliegenden Studien haben keine hohe Evidenzklasse und haben einen großen Bias. Cochrane Reviews im Jahr 2001 und 2006 (Sirven et al. 2001, Ranganathan u. Ramaratman 2006) fanden keine Studie, die für Empfehlungen im Erwachsenenalter herangezogen werden kann. Es liegt auch nahe, dass eine globale Empfehlung bei den vielfältigen Ursachen der Epilepsie nur unzureichend möglich ist. Jede Empfehlung sollte daher eine individuelle sein. Da – wie bereits oben erwähnt – grundsätzlich gilt, dass Antikonvulsiva keine Antiepileptika, sondern nur Anfallsblocker sind, wird in der Regel die Ursache der Epilepsien (Ausnahme: resektive chirurgische Verfahren) nicht beseitigt. Daher wird, wenn die Ursache der Epilepsie weiter persistiert, auch nach langjähriger Anfallsfreiheit beim Absetzen der antikonvulsiven Medikation mit einem Rezidiv zu rechnen sein. Dieses kann Monate bis Jahre später eintreten und trifft den Patienten unter Umständen sehr überraschend und damit auch gefährdend. Zu diesen Ursachen gehören genetische Dispositionen (Rückfallraten über 80%) und fokale Läsionen. Selbst nach einer Entfernung des epileptischen Herdes durch ein epilepsiechirurgisches Verfahren kommt es beim systematischen Absetzen bei einem von 3 Patienten zum Wiederauftreten von epileptischen Anfällen (Schmidt et al. 2004). Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff sollte die Medikation daher vereinfacht und abgesenkt werden. Ein vollständiges Absetzen sollte aber ausführlich und kritisch mit dem Patienten besprochen und auf der Basis individueller Daten entschieden werden.

Beratungsbedarf

Die psychosozialen Probleme im Umfeld der Epilepsien beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten oft genauso wie die Anfälle selbst. Bei anfallsfreien Patienten können psychosoziale Probleme sogar ganz im Vordergrund stehen. Deshalb sind oft schon nach dem ersten Anfall und dann immer wieder im Verlauf der Epilepsie ausführliche Beratungen der Patienten, ihrer Angehöriger und Betreuer zu folgenden Themenkreisen erforderlich:

- Anfallsauslösende Faktoren und deren Vermeidung
- Risiken von epileptischen Anfällen (ggf. einschließlich unerwarteter plötzlicher Todesfälle bei Epilepsie [SUDEP])
- Erste-Hilfe-Maßnahmen bei Anfällen
- Mobilität (z. B. Kraftfahrreignung, aber auch Flug- und Reisefähigkeit)
- Ausbildung und Beruf
- Sozialmedizinische Fragen (z. B. Schwerbehindertenausweis, Versicherungsschutz)
- Sexuelle Probleme

Bei Problempatienten kann es sinnvoll sein, Patientenschulungen in Praxen und Kliniken neben der Einzelberatung zu realisieren. Darüber hinaus kann bei dieser Patientengruppe an eine medizinische und berufliche Rehabilitation gedacht werden, um den Behandlungserfolg zu sichern, einen angemessenen Umgang mit der Erkrankung zu erlernen und die psychischen, neuropsychologischen, beruflichen und sozialen Folgen der Erkrankung zu mildern.

Fahrtauglichkeit

Nach dem ersten Anfall stellt die Einschränkung der Fahrtauglichkeit eines der größten Probleme für den Patienten dar. Eine Beratung sollte (Abweichung nur in begründeten Ausnahmefällen) auf der

Basis der gültigen Begutachtungsleitlinien erfolgen (aktuelle Version unter: www.fahrerlaubnisrecht.de/Begutachtungsleitlinien/BGLL/203.9.6.htm).

Ausbildung und Beruf

Die Beratung hinsichtlich der Ausbildung bzw. Berufstätigkeit erfolgt individuell. Wichtig zu wissen ist, dass der Patient in der Regel durch die Berufsgenossenschaften versichert ist („wie er ist“) und nur wenige Berufsgenossenschaften Vorbehalte bei Anfallserkrankungen haben (Seemannschaft- und Gärtner-BG). Bei der Risikoabschätzung sollten Wahrscheinlichkeiten von Anfallsrezidiven, mögliche Sicherungen (z. B. von Maschinen) und ein Vergleich mit dem Alltagsrisiko herangezogen werden, um den Patienten nicht beruflich übermäßig einzuschränken. Eine therapeutische Entscheidung bereits nach dem ersten Anfall kann auch unter Berücksichtigung besonderer beruflicher Anforderungen erfolgen. Es sollten die „Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Epilepsie“ unter BGI 585 der beruflichen Informationen zur Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit berücksichtigt werden (www.arbeitssicherheit.de). Dabei sollte bedacht werden, dass viele Maschinenarbeitsplätze heute einer großen Sicherung unterliegen und Arbeitsplatzunfälle durch Anfälle in Großbetrieben selten gemeldet werden (unbekannter Bias, da Epilepsiepatienten seltener eingestellt werden).

Versorgungsstrukturen in der Betreuung von Epilepsiepatienten

Die Behandlungsergebnisse von Menschen mit Epilepsie liegen nach heutigem Standard unter den erreichbaren Möglichkeiten.

Zur Verbesserung der Behandlungs- und Rehabilitationsmöglichkeiten von Epilepsiekranken, zum Abbau von Barrieren und Diskriminierungen, die die berufliche und soziale Integration behindern, und zum Aufbau einer selbstbewussten Krankheitsverarbeitung sind ein Ausbau und eine Optimierung der Betreuung und Therapie zwischen den verschiedenen Versorgungsstufen mit ihren interdisziplinären Schnittstellen erforderlich.

Die primäre Betreuung von Epilepsiepatienten liegt in den Händen der niedergelassenen Neurologen und Nervenärzte, ggf. nach Überweisung durch den Hausarzt oder die erstversorgende Klinik nach ersten Anfällen.

Bei diagnostischer Unsicherheit, persistierenden Anfällen, speziellen epilepsieassoziierten Problemen und erweitertem Schulungsbedarf sollte im Rahmen einer abgestuften Versorgung eine Schwerpunktpraxis für Epilepsie oder eine Epilepsieambulanz hinzugezogen werden. Bestehen auch dann noch diagnostische oder therapeutische Probleme, so sollte der Patient einem Epilepsiezentrum vorgestellt werden, ggf. zur prächirurgischen Diagnostik bei fokaler Epilepsie. Stehen schwerwiegende psychosoziale Probleme im Vordergrund, sollte die Einschaltung einer Epilepsieberatungsstelle und/oder eine Rehabilitationsbehandlung in Betracht gezogen werden.

Expertengruppe

PD Dr. S. Beyenburg, Centre Hospitalier de Luxembourg

Dr. D. Dennig, Stuttgart

Dr. A. Ebner, Epilepsiezentrum Bethel

Prof. Dr. C. E. Elger, Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn

Dr. G. Krämer, Schweizerisches Epilepsiezentrum, Zürich

Prof. Dr. B. Mamoli, Klinik Rosenhügel, Wien

Prof. Dr. U. Runge, Neurologische Klinik mit Poliklinik, Universität Rostock

Prof. Dr. D. Schmidt, Arbeitsgruppe Epilepsieforschung Berlin

Prof. Dr. B. J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork

Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik mit Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen

Federführend: *Prof. Dr. Christian E. Elger, Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn*

E-Mail: christian.elger@ukb.uni-bonn.de

Die Leitlinie wurde von der Autorengruppe in einem modifizierten Delphi-Verfahren unter Berücksichtigung der Rückmeldungen zur vorherigen publizierten Version von 2004 überarbeitet, korrigiert und durch die Kommission Leitlinie der DGN endgültig verabschiedet.

Literatur

Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie. Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Früherkennung, Therapie. Dtsch Med Wochschr 2007;132:1475– 1479.

Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. Epilepsia 2006;47(Suppl 5):2– 8.

Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? Epilepsia 2007;48:1825– 1832.

Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007;68:402– 408.

Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. Ann Neurol 2007;62:382– 389.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489– 501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389– 399.

Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res 2000;42:203– 210.

Engel J jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology 2003;60: 538– 547.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470– 472.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al., American Academy of Neurology Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; American Epilepsy Society Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee; American Epilepsy Society Quality Standards Subcommittee. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2004a;45:410– 423.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al., Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004b;27:1252– 1260.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al., Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004c;27:1261– 1273.

Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile

idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004;45:1282– 1286.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094– 1120.

Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy – frequency, causes and consequences*. EFA, New York: Demos Publications, 1990.

Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurology* 2007;6:465– 468.

Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurology* 2006;5:317– 322.

Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11:46– 52.

Krämer G, May TW, Schmitz B, Stefan H, Stodieck S, Trinka E. Epilepsiebehandlung im Erwachsenenalter: Ergebnisse einer Expertenbefragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz 2007. *Akt Neurologie* 2008;35:S 121.

Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003;4:674– 679.

Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbranadsen, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double blind-study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008; 49:455– 463.

Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62: 375– 381.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al., SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007a;369:1000– 1015.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al., SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007b;369:1016– 1026.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193– 198.

Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, Gordon J, Perucca E. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007;11:263– 269.

Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations newborn: result based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990– 1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:163– 167.

Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19: CD 005003.

Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000;356:285– 290.

Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003;4:205– 216.

Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al., VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868– 1873.

Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141– 144.

Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292– 1302.

Schindler K, Leung H, Lehnertz K, Elger CE. How generalised are secondarily „ generalised“ tonic clonic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:993– 996.

Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004;45:179– 186.

Sheth RD, Harden CL. Screening for bone health in epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 9):39– 41.

Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD 001902.

Télez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007a;130(Pt 2): 334– 345.

Télez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007b;48:2336– 2344.

Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic

generalized epilepsy. *Brain* 2006;129(Pt 5):1281– 1292.

Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643– 647.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311– 318.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al., Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherrisk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol* 2007;29:1003– 1026.

Archiv - alte Auflage