

## Diverse Neuerungen auf dem Gebiet

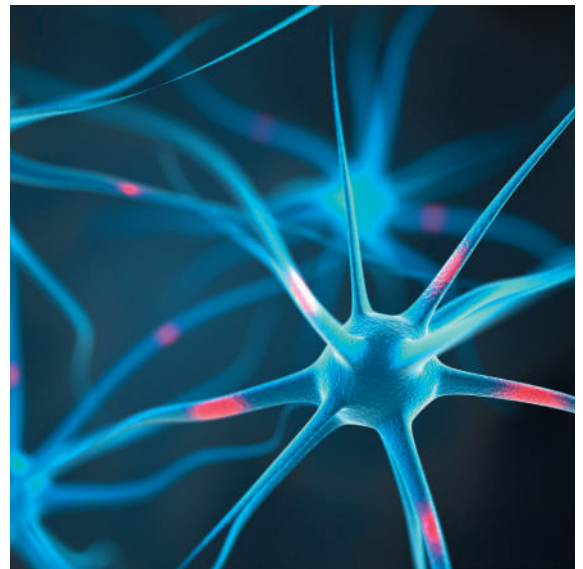
# Diagnostik und Therapie der Epilepsien

**Thomas Dorn**

Klinik für Erwachsene, Schweizerische Epilepsieklinik/Klinik Lengg AG

## Quintessenz

- Die möglichst genaue Kenntnis der Ätiologie einer Epilepsie gewinnt eine zunehmende Bedeutung für die Therapiegestaltung.
- Dennoch erfolgt die Therapie der meisten Epilepsien immer noch rein symptomatisch mit Antikonvulsiva. Wird mit zwei geeigneten, adäquat angewandten und gut verträglichen Substanzen in Mono- oder Kombinationstherapie keine Anfallsfreiheit erreicht, ist die resektiv-epilepsiechirurgische Behandlungsoption zu überprüfen. Ist diese nicht möglich oder gewünscht, können mit anderen (neueren) Antikonvulsiva oder Stimulationsverfahren Verbesserungen der Lebensqualität, vereinzelt auch Anfallsfreiheit, erzielt werden.
- Einzelne seltene genetisch bedingte Syndrome mit Epilepsie erfordern das Vermeiden oder den bevorzugten Einsatz bestimmter Antiepileptika. Bei einzelnen solchen Erkrankungen und auch bei Epilepsien bei Autoimmunopathien kann sogar der (epileptologische) Verlauf mit auf die Ursache ausgerichteten Therapien abgemildert werden.



## Einführung/Hintergrund

Seit dem Erscheinen einer Übersicht zu Diagnostik und (konservativer) Therapie der Epilepsien im Jahre 2009 [1] haben sich infolge der Fortschritte auf diesem Gebiet diverse Neuerungen ergeben, wobei in der vorliegenden Übersicht Entwicklungen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und -therapie unberücksichtigt bleiben. Zunächst wird es um die Weiterentwicklung der Definition einer Epilepsie sowie auch um neue Klassifikationen der epileptischen Anfälle und Epilepsien gehen. Letztere wurden vor allem wegen des zunehmenden Verständnisses der oft genetischen Ätiologie und auch der Pathogenese epileptischer Hirnaktivität erforderlich. Allerdings gelang es aufgrund der unterschiedlichen Blickwinkel der verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen und der bei den häufigen Epilepsieformen noch nicht verstandenen Ätiopathogenese nicht, sich innerhalb der *Internationalen Liga gegen Epilepsie* (ILAE) auf die zuletzt von einer Arbeitsgruppe 2010 vorgeschlagenen Klassifikationen zu einigen. So sind offiziell weiterhin die Klassifikationen epileptischer Anfälle bzw. der Epilepsien aus den Jahren 1981 und 1989 gültig,



Thomas Dorn

die in der oben erwähnten Übersicht erläutert wurden. Da aber die Begriffe der zuletzt vorgeschlagenen Klassifikationen in den klinischen Alltag Eingang gefunden haben, werden hier die neuen Termini kurz erläutert. Die oben bereits erwähnten Fortschritte in der Neurogenetik haben also noch nicht die komplexe, wahrscheinlich polygene und auch durch Umwelteinflüsse modulierte Pathogenese häufiger Epilepsieformen wie zum Beispiel die der idiopathisch generalisierten Epilepsien oder mesialen Temporallappenepilepsien praxisrelevant erhellen können. Bei seltenen monogenen Erkrankungen mit Epilepsie führte die Identifizierung des verantwortlichen Gens und seines Genproduktes jedoch zu einem vertieften Verständnis der Pathogenese der epileptischen Anfälle und auch anderer Symptome der zumeist syndromatischen Erkrankungen. Die Auswirkungen dieser Entwicklung auf die Therapiegestaltung werden anhand einzelner Beispiele erläutert. Ebenfalls von grosser praktischer Relevanz ist in den vergangenen zehn Jahren die Entdeckung diverser zerebraler Autoimmunopathien, zum Teil als limbische Enzephalitis bezeichnet, bei denen epileptische Anfälle ein wesentliches Symptom darstellen. Auch diese

Erkrankungen sind selten, ihre Erkennung aber wichtig, da sie in der Regel eine immunologische Therapie erfordern und teilweise auch als paraneoplastisches Syndrom verstanden werden müssen. Die hier oft nicht ausreichend wirksame antiepileptische Pharmakotherapie muss also durch Therapien aus anderen medizinischen Disziplinen ergänzt und mit diesen abgestimmt werden.

Bei der Mehrzahl der Epilepsien spielt aber die Ätiologie für die Therapiegestaltung keine wesentliche Rolle. Es gelten hier die in der Übersicht aus dem Jahre 2009 dargestellten Prinzipien. Der damals bereits erläuterte Begriff der «Pharmakotherapieresistenz» wurde inzwischen in einer Publikation der ILAE definiert und operationalisiert. Die Auswirkungen dieser Definition auf die Therapiegestaltung bei einem Patienten werden aufgezeigt, insbesondere wird ein minimales Datenset vorgestellt, das für die Beurteilung der Effizienz eines bestimmten Medikamentes erforderlich ist.

In den vergangenen Jahren kamen mit Lacosamid, Perampanel, Retigabin, Rufinamid und Zonisamid sehr unterschiedliche Antiepileptika neu auf den Markt, die abschliessend kurz vorgestellt werden, die Behandlungsprognose der Epilepsien aber nicht wesentlich verbessern.

## Neue Epilepsiedefinition

Im Jahre 2013 stellte die ILAE eine Weiterentwicklung der 2005 zuletzt geänderten Epilepsiedefinition vor [2] (Tab. 1). Diese versucht die Situationen, in denen eine Epilepsiediagnose und damit die Indikation für eine antiepileptische Pharmakotherapie bereits nach einem unprovokierten epileptischen Anfall gestellt werden sollte, genauer zu erfassen, als es die bis anhin gültige Definition tat. Somit kann eine Epilepsie schon nach einem Anfall diagnostiziert werden, wenn eine zugrundeliegende epileptogene Hirnpathologie diagnostiziert werden kann, bei der das Risiko für einen weiteren Anfall >60% ist, das heisst mindestens in der Grössenordnung des Risikos für einen weiteren Anfall innerhalb der nächsten zehn Jahre nach zwei unprov-

zierten Anfällen liegt. Auch im Falle eines Epilepsiesyndroms wie zum Beispiel einer juvenilen myoklonischen Epilepsie, die oft schon nach einem beispielsweise durch die typischen bilateralen Myoklonien an den oberen Extremitäten eingeleiteten grossen generalisierten Anfall und einem EEG mit generalisierten Spike- bzw. Poly-Spike-Wave-Komplexen diagnostiziert werden kann, braucht der zweite Anfall nicht «abgewartet» werden, bis die Diagnose einer Epilepsie gestellt und die Indikation für eine antiepileptische Behandlung eingeleitet werden kann.

Allerdings kommen die Autoren am Ende zum Schluss, dass in vielen Fällen doch die Therapie erst nach dem zweiten unprovokierten Anfall begonnen werden soll, so wie es aus der bis 2005 gültigen Definition hervorgeht, da das genaue Risiko für einen zweiten unprovokierten Anfall nach einem ersten unprovokierten bzw. Reflexanfall für die meisten der (potentiell) epileptogenen Hirnpathologien nicht bekannt und somit unklar ist, ob die 60%-Schwelle überschritten wird. Für die meisten der potentiell epileptogenen Hirnpathologien werden auch in absehbarer Zeit keine Zahlen für das Risiko eines zweiten unprovokierten Anfalles zur Verfügung stehen.

Es ist noch anzumerken, dass in der Praxis in diesen unklaren Situationen die individuelle psychosoziale Situation des Patienten bei der Entscheidung für oder gegen eine antiepileptische Pharmakotherapie zum Tragen kommen dürfte und es somit keine starre Beziehung zwischen der Diagnose einer Epilepsie und der Indikation für eine antiepileptische Pharmakotherapie geben kann.

Ein zweiter Aspekt der neuen Epilepsiedefinition ist das Konzept einer ausgeheilten (im englischen Originaltext mit «resolved» bezeichneten) Epilepsie. Diese Definition bezieht sich auf Epilepsieformen, die ans Kindesalter gebundenen sind, aber auch nach einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff oder einer zunächst alleine pharmakologisch erreichten mindestens zehnjährigen Anfallsfreiheit mit einem mindestens fünfjährigen anfallsfreien Verlauf ohne antiepileptische Pharmakotherapie.

**Tabelle 1:** Neue Definitionen einer Epilepsie und einer geheilten\* Epilepsie nach [2].

Epilepsie ist eine Gehirnerkrankung, definiert durch eine der nebenstehenden Bedingungen	Mindestens zwei unprovokierte epileptische Anfälle im Abstand von >24 Stunden Ein unprovokierter oder Reflexanfall und die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle von mindestens 60% über die nächsten zehn Jahre – so wie es nach zwei unprovokierten Anfällen der Fall ist
	Diagnose eines Epilepsie-Syndroms
Epilepsie geheilt	Altersabhängiges Epilepsiesyndrom Anfallsfrei für mindestens zehn Jahre, davon mindestens fünf Jahre ohne Medikation

\* Im englischen Text der Publikation wird das Wort «resolved» verwendet.

Diese neue Definition hat natürlich auch Auswirkungen auf die Fahreignungsbeurteilung bei Epilepsie. Die Verkehrskommission der *Schweizerischen Liga gegen Epilepsie* hat kürzlich neue Richtlinien publiziert [3].

## Neue Klassifikationen von epileptischen Anfällen und Epilepsien

Die gegenwärtig immer noch gültigen Klassifikationen epileptischer Anfälle und Epilepsien stammen aus den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts [1]. Bedingt durch die immense Erkenntniszunahme in der Neurobiologie und insbesondere der Genetik der Epilepsien ist natürlich längst eine Neuauflage dieser Klassifikationssysteme fällig. Diese konnte aber von der ILAE bisher nicht verabschiedet werden, da keine Einigkeit darüber erzielt werden konnte, wie die verschiedenen, nicht linear zusammenhängenden Aspekte Ätiologie, Pathogenese/Pathophysiologie, klinische, elektroenzephalographische und MRI-Befunde in einer Klassifikation so zusammengeführt werden können, dass sie klinischen und wissenschaftlichen Erfordernissen gleichermaßen gerecht werden.

Der von einer ILAE-Arbeitsgruppe erarbeitete Vorschlag [4] wurde aber publiziert. Da einige der in diesem Vorschlag enthaltenen Begriffe in der Praxis bereits verwendet werden, sind die wichtigsten in den Tabellen 2 und 3 aufgelistet und werden erläutert. Bei der Klassifikation der Anfälle wurde an der Dichotomie «generalisiert» versus «fokal» festgehalten, die Begriffe «komplex-fokaler» bzw. «sekundär generalisierter» Anfall wurden durch «dyskognitiver» bzw. «bilateral-konvulsiver» Anfall ersetzt. Bei der Klassifikation der Epilepsien sind die Veränderungen bedeut-

samer. Hier gibt es die Unterscheidung «generalisierte» versus «fokale» Epilepsie nicht mehr. Der Begriff «idiopathisch» wurde durch «genetisch» ersetzt.

Bei genetischen Epilepsien sind die epileptischen Anfälle das herausragende Symptom; es finden sich ein typisches Manifestationsalter, häufig auch mehrere charakteristische Anfallsformen und typische EEG-Befunde (wie z.B. bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie), es fehlen eine im MRI auflösbare Hirnpathologie oder eine andere definierbare Grunderkrankung. Das Vorkommen einer familiären Häufung bei diesen Epilepsieformen suggeriert eine genetische Grundlage. Der genaue genetische Hintergrund ist aber abgesehen von einzelnen Familien mit autosomal dominanten Formen unklar, man nimmt das Zusammenspiel genetischer Varianten verschiedener Gene an, ohne dies bei irgendeiner Form genauer aufgezeigt zu haben.

Diesen Epilepsien werden die sogenannten «strukturell-metabolischen» Formen gegenübergestellt, zu denen zum Beispiel eine posttraumatische Epilepsie gehört. Hierzu zählt aber auch die Epilepsie im Rahmen einer tuberösen Sklerose (TS), einer autosomal-dominant vererbten Phakomatose, bei der strukturelle Hirnveränderungen eine Rolle in der Epileptogenese spielen (siehe auch weiter unten).

Die dritte Gruppe bilden Epilepsien (noch) unklarer Ätiologie, die mit zunehmendem wissenschaftlichen Fortschritt kleiner werden und in die beiden zuvor erwähnten Gruppen aufgehen dürfte. In dieser Gruppe könnte noch, je nach den dabei auftretenden Anfällen, eine Unterteilung in generalisierte oder fokale Formen erfolgen. Daneben tauchen in der zuletzt vorgeschlagenen Klassifikation sogenannte elektroklinische Syndrome, unverwechselbare Konstellationen und epilep-

**Tabelle 2:** Klassifikation epileptischer Anfälle nach [4]. Epileptische Anfälle, zu denen keine für die Klassifikation ausreichende Informationen vorliegen, sind als nicht klassifiziert zu bezeichnen. So ist beispielsweise die Unterscheidung einer Absenz von einem dyskognitiven Anfall ohne EEG in manchen Fällen nicht möglich.

Generalisierte Anfälle	Fokale Anfälle
<b>Tonisch-klonisch</b>	<b>Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit</b>
<b>Absence</b>	– Mit <b>beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten</b> . Dies entspricht in etwa dem Konzept des <i>einfachen fokalen Anfalls</i> .
– Typisch	– Mit nur <b>subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen</b> . Dies entspricht dem Konzept einer <i>Aura</i> .
– Atypisch	<b>Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit</b> . Dies entspricht in etwa dem Konzept des <i>komplexen fokalen Anfalls</i> . Für dieses Konzept wurde der Ausdruck <b>«dyskognitiv»</b> vorgeschlagen.
– Mit speziellen Merkmalen	<b>Mit Entwicklung zu einem bilateralen, konvulsiven Anfall</b> (mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten). Dieser Ausdruck ersetzt den Begriff <i>sekundär generalisierter Anfall</i> .
• Myoklonische Absence	
• Lidmyoklonien mit Absence	
<b>Myoklonisch</b>	
– Myoklonisch	
– Myoklonisch-atonisch	
– Myoklonisch-tonisch	
<b>Klonisch</b>	
<b>Tonisch</b>	
<b>Atonisch</b>	
<b>Epileptische Spasmen</b>	

**Tabelle 3:** Klassifikation der Epilepsien nach [4]. Zwischen den Kategorien der drei Zeilen bestehen keine eindeutigen Beziehungen. Erläuterungen siehe Text.

Genetisch	Strukturell-metabolisch	Ätiologisch unklar
Elektroklinisches Syndrom	Unverwechselbare Konstellation	Keine(s) von beidem
Epileptische Enzephalopathie		Keine epileptische Enzephalopathie

tische Enzephalopathien auf, ohne dass sich daraus ein bestimmter Bezug zu den Kategorien «genetisch», «strukturell-metabolisch» oder «ätiologisch unklar» ergibt. Zu den elektroklinischen Syndromen zählt zum Beispiel das sogenannte Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), das durch das Auftreten atypischer Absenzen und nächtlicher tonischer Anfälle sowie fakultativ anderer Anfallsformen gekennzeichnet ist und in der Regel mit einer Intelligenzminderung einhergeht. Bleibt die Ätiologie unklar, ist ein LGS den ätiologisch unklaren Formen zuzuordnen. Mit den Fortschritten der Neurogenetik werden als Ursache aber zunehmend genetische Syndrome wie zum Beispiel eine TS identifiziert. Ein dabei auftretendes LGS ist dann aufgrund des oben Gesagten, trotz dem klar darstellbaren genetischen Hintergrund, auch der Gruppe der strukturell-metabolischen Epilepsien zuzuordnen. Das Dravet-Syndrom, das von den Autoren der Klassifikation ebenfalls als elektroklinisches Syndrom bezeichnet wird, ist hingegen auch als genetische Epilepsie zu klassifizieren. Ihm liegen meistens Mutationen in einem Gen (SCN1A) für eine Natriumkanal-Untereinheit zugrunde, und das MRI zeigt in der Regel keine strukturelle Pathologie. Dieses Syndrom gehört aber auch zur Gruppe der sogenannten epileptischen Enzephalopathien, mit denen schwere, in der Regel kindliche Epilepsien bezeichnet werden, bei denen die epileptische Hirnaktivität nicht nur als Folge einer epileptogenen Hirnpathologie, sondern auch als Verstärker derselben und Mitursache einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Hirnentwicklung angesehen wird. Zu den epileptischen Enzephalopathien bzw. elektroklinischen Syndromen zählt auch das West-Syndrom mit den typischen Blitz-Nick-Salam-Anfällen und der sogenannten Hypsarrhythmie im EEG, das je nach Erkenntnisstand bezüglich Ätiologie im Einzelfall der Kategorie «genetisch» oder «strukturell-metabolisch» oder «ätiologisch unklar» zuzuordnen ist. Daneben gibt es sogenannte «unverwechselbare Konstellationen» wie zum Beispiel eine mesiale Temporalappenepilepsie mit Hippocampus-Sklerose (mTLE-HS), die sich nach Fieberkrämpfen in der Kindheit entwickeln kann. Die Ätiologie dieser pharmakologisch nicht ausreichend, epilepsiechirurgisch aber gut mit einer 70–80%igen Chance auf Anfallsfreiheit behandelbaren Epilepsie ist unklar. Sie ist aufgrund der im MRI gut erkennbaren strukturellen Hirnpathologie

ansonsten den metabolisch-strukturell bedingten Epilepsien zuzuordnen.

### Weiterhin unklare Ätiopathogenese häufiger Epilepsieformen

Die immensen Neuerungen auf dem Gebiet der genetischen Diagnostik, die durch Begriffe wie *next generation sequencing* (NGS), *whole exome sequencing* (WES), *whole genome sequencing* (WGS), *gene panel* (simultane Analyse von mehreren krankheitsrelevanten Genen) und *array-comparative genomic hybridization* (Genomweite Suche nach (Mikro-)Deletionen bzw. -Duplikationen = *copy number variations*, CNV) gekennzeichnet sind, haben sich auch auf die Epileptologie ausgewirkt [5]. Diese Techniken erlauben jeweils nicht mehr nur die Analyse eines oder einiger Kandidatengene, was der Suche nach der «Nadel im Heuhaufen» gleicht und oft frustriert ist, sondern mehmen das gesamte Genom oder grössere Teile davon gleichzeitig ins Blickfeld. Dies war bis vor einigen Jahren nur mit den sogenannten *genome wide association studies* (GWAS) möglich, mit denen zwar statistisch Assoziationen bestimmter Krankheiten mit bestimmten chromosomalen Markern, das heisst bestimmten Chromosomenabschnitten, aufgezeigt, kaum aber ursächliche Veränderungen einzelner Gene identifiziert werden konnten. In den vergangenen Jahren versuchten nun verschiedene internationale Konsortien, mit den oben erwähnten neueren Methoden an einer grossen Zahl von Patienten und zum Teil auch durch den Vergleich mit Kontrollen, den vermuteten genetischen Hintergrund häufiger Epilepsieformen zu ergründen. So konnte beispielsweise in einer Studie, an der auch Schweizer Autoren beteiligt waren, gezeigt werden, dass das Auftreten von mTLE-HS im Gefolge von Fieberkrämpfen in der Kindheit mit intronischen Varianten in der Region des oben bereits im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom erwähnten SCN1A-Genes assoziiert ist [6]. Exonische Mutationen in diesem Natriumkanal-Gen wurden ausser beim Dravet-Syndrom auch bei der generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) beschrieben. Welche Rolle aber die nachgewiesenen intronischen Varianten in der Pathogenese der mTLE-HS spielen, ist völlig unklar – so wie die komplexe genetische Architektur anderer häufiger Epilepsieformen.

**Tabelle 4:** Genetisch bedingte Syndrome mit Epilepsie und anderen neurologischen/neuropsychiatrischen Symptomen, bei denen die Ätiologie Auswirkungen auf die Therapiegestaltung hat. Abkürzungen: POLG = Polymerase Gamma, nuklär-genomisch kodiertes Protein, das für die Assemblierung der mitochondrialen DNA wichtig ist. MERFF = Myoclonus Epilepsy with ragged red fibers, der häufig eine Mutation im mitochondrialen Genom zugrunde liegt. MELAS = Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, der häufig eine Mutation im mitochondrialen Genom zugrunde liegt. SCN1A = Gen einer Untereinheit eines Natrium-Kanals. GLUT1 = Gen für den Glucose-Transporter 1. TSC1/2 = Bezeichnung der beiden Gene (mit den Genprodukten Tuberin/Hamartin), deren Mutationen zur Tuberöse-Sklerose führen können.

Syndrom	Genetik	Therapeutische Implikation	Quelle
Progressive Myoklonus-Epilepsie vom Typ Unverricht-Lundberg	Meistens homozygote Dodekamer-Repeat-Expansion im Cystatin-B-Gen	<i>Phenytoin</i> kann zur irreversiblen Verschlechterung des gesamten Syndroms führen	[10]
Epilepsien bei mitochondrialen Zytopathien	z.B. rezessive oder dominante Mutationen im nukleären POLG-Gen z.B. Punktmutationen im mitochondrialen Genom (z.B. MERFF, MELAS)	<i>Valproinsäure</i> kann zu tödlichem Leberversagen führen	[11, 12]
Dravet-Syndrom	Meistens dominante Mutation im SCN1A-Gen	<i>Lamotrigin</i> , <i>Carbamazepin</i> können zur Verschlechterung der Epilepsie führen, <i>Stiripentol</i> ist besonders wirksam	[13, 14]
Epilepsie, Intelligenzminderung oder anstrengungsassoziierte paroxysmale Dyskinesien bei Glucose-1-Transporter-Defekt	Rezessive oder dominante Mutationen im GLUT1-Gen	<i>Ketogene Diät</i> ist besonders wirksam	[15]
Tuberöse Sklerose	Mutationen im TSC1- oder TSC2-Gen	<i>Vigabatrin</i> ist bei infantilen Spasmen besonders wirksam <i>mTOR-Inhibitoren</i> ( <i>Everolimus</i> , <i>Rapamycin</i> ) zur Behandlung diverser Krankheitsmanifestationen (SEGA, AML, Epilepsie [?])	[9]

## Fortschritte bei Diagnostik und Therapie seltener genetisch bedingter Syndrome mit Epilepsie

Ein Blick in die *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)-Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) zeigt, dass in den vergangenen Jahren mit den oben bezeichneten Methoden bei einer grossen Zahl von seltenen genetisch bedingten Syndromen mit Epilepsie (und häufig auch Intelligenzminderung) der genetische Hintergrund aufgeklärt werden konnte. So wurde kürzlich mit den neuen Sequenzierungsverfahren eine Mutation im Syntaxin-1B-Gen in Patienten mit Epilepsie, eventuell mit Fieberkrämpfen und Intelligenzminderung, gefunden [7]. Da bei den modernen molekulargenetischen Diagnoseverfahren nicht nur pathogene Mutationen, sondern auch genetische Varianten unklarer klinischer Signifikanz gefunden werden können, müssen die funktionellen Auswirkungen genetischer Veränderungen in entsprechenden Expressionsmodellen untersucht werden. In der oben erwähnten Arbeit erfolgte dies am Zebrafisch. Bei Anwendung dieser neuen Methoden wurde auch deutlich, dass die Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei seit mehreren Jahren bekannten Genmutationen sehr komplex und bis anhin wenig verstanden sind und die genetische Beratung selbst in denjenigen Fällen schwierig gestalten, in denen eine vererbte Mutation nachgewiesen wurde. So kann eine Frau, die aufgrund einer Mutation in einem Gen für eine Kaliumkanal-Untereinheit (KCNQ2)

im frühen Säuglingsalter an benignen familiären Neugeborenenkrämpfen litt, mit einer 50%-Wahrscheinlichkeit ein Kind bekommen, das entweder den gleichen benignen Phänotyp aufweist oder aber an einem schweren Otahara-Syndrom, einer schweren epileptischen Enzephalopathie, leidet, ohne dass es sichere Prädiktoren für eines der beiden Szenarien gibt [8]. Diese vielen offenen Fragen können aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich aus den Erkenntnissen der Neurogenetik Konsequenzen für die Gestaltung einer Epilepsitherapie und damit für die Praxis relevante Aspekte ergeben. Eine Auswahl solcher Syndrome inklusive der Verweise zur entsprechenden Literatur ist in Tabelle 4 gegeben, wobei hier ältere, aber auch neuere Erkenntnisse aufgelistet sind. So gibt es genetisch bedingte Epilepsien, bei denen bestimmte Antikonvulsiva vermieden oder bevorzugt eingesetzt werden sollten. Auch gibt es antikonvulsiv wirkende *orphan drugs*, die nur für ein bestimmtes Syndrom zugelassen sind. Weiterhin zeigte sich, dass die bei pharmakotherapiereisistenten kindlichen Epilepsien eingesetzte ketogene Diät besonders bei Epilepsien im Rahmen eines sogenannten Glucose-Transporter-1-Defektes wirksam ist. Die in den letzten Jahren wohl bemerkenswerteste Entwicklung bezüglich einer durch die genetische Ätiologie determinierten Therapie zeichnet sich derzeit bei der TS ab, die oft mit pharmakotherapiereisistenter Epilepsie, geistiger Behinderung, Autismus und auch zahlreichen anderen, komplikationsträchtigen Organmanifestationen einhergehen kann [9]. Ausgehend von

dem nach Entdeckung zweier ursächlicher Gene aufgeschlüsselten Pathomechanismus, in dessen Mittelpunkt die Disinhibition des sogenannten *mammalian target of rapamycin* (mTOR) steht, wurde und wird der Effekt von sogenannten mTOR-Inhibitoren untersucht, die schon in der Onkologie und der Transplantationsmedizin eingesetzt werden. So konnte bereits gezeigt werden, dass Everolimus die Grösse von häufig bei der TS auftretenden subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA) erheblich vermindern und Komplikationen (Hydrocephalus) verhindern kann. Auch das Wachstum von Angiomyolipomen der Niere, die vor allem durch Blutungen lebensbedrohlich werden können, kann unterdrückt werden. Schliesslich gibt es erste Hinweise, dass auch Epilepsien im Rahmen einer TS deutlich gebessert werden können. Es besteht so die Hoffnung, dass eines Tages das gesamte Syndrom, also auch die kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen, durch einen frühen Einsatz von mTOR-Inhibitoren abgemildert werden kann.

## Epilepsien im Rahmen von Neuroimmunopathien

In den vergangenen Jahren wurde auch deutlich, dass ein noch nicht genau quantifizierbarer Anteil der Epilepsien als Autoimmunerkrankung aufgefasst werden kann, bei denen Antikörpern gegen neuronale Epitope eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Neben den in der Neurologie schon länger bekannten Antikörpern gegen intrazellulär gelegene Antigene, die meist paraneoplastisch auftreten, sind für die Epileptologie vor allem Antikörper gegen membranständige oder sezernierte Proteine mit Bezug zu Ionenkanälen und Neurotransmitterrezeptoren relevant. Eine Übersicht über diese Erkrankungen ist vor kurzem erschienen [16]. Solche Epilepsien gehen oft auch mit neuropsychologischen, psychiatrischen oder auch schweren neurologischen Symptomen bis hin zum Koma einher. Sie können ebenfalls paraneoplastisch bedingt sein, häufig finden sich aber auch bei eingehender Tumorsuche keine Hinweise für eine Neoplasie. Therapeutisch bedeutsam ist die Assoziation der sogenannten NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis mit Ovarialalterationen, da sich die Prognose der Enzephalitis bessert, wenn ein solcher Tumor gefunden wird bzw. entfernt werden kann. Interessant ist, dass einige der hier relevanten Antigene Genprodukte derjenigen Gene sind, in denen bei genetisch bedingten Epilepsien Mutationen nachgewiesen wurden. Da die Diagnose einer solchen Entität erhebliche Bedeutung für die weitere Therapie hat, in deren Mittelpunkt dann die Immunsuppression steht und bei der Antiepileptika oft nur wenig wirksam sind, sollte die Indikation für eine entsprechende serologische Diagnostik in Liquor und Serum mit Suche nach spezifischen antineuralen Antikörpern (inkl. Ausschluss infektiös-entzündlicher Ursachen) grosszügig gestellt werden – dies insbesondere bei neu auftretenden Anfällen ohne potentiell epileptogene Hirnpathologie im MRI. Dies illustriert auch die Kasuistik in Kasten 1. Bei diesem 63-jährigen Patienten konnten mit mehreren Antiepileptika nicht wesentlich beeinflussbare facio-brachial-dystone Anfälle nach dem Nachweis von LGI1-Antikörpern durch eine immunologische Therapie mit intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden und Azathioprin erfolgreich behandelt und so sehr wahrscheinlich eine Hirngewebe-destruierende limbische Enzephalitis verhindert werden, wie eine wenig später erschienene Arbeit nahelegt [17].

## Pharmakotherapieresistenz

Bei den meisten Epilepsien spielt deren ohnehin oft unklar bleibende genetische bzw. erworbene Ursache

### Fallvignette

63-jähriger Mann mit facio-brachial-dystonen Anfällen mit Anti-LGI1-Antikörpern im Serum, Pharmakotherapieresistenz und Anfallsfreiheit nach Einleitung bzw. Abschluss einer immunsuppressiven Therapie

#### Anamnese 10/10

- Nach unauffälliger Vorgeschichte ab 8/10 mehrmals täglich Anfälle folgender Semilogie: initial Angst und Engegefühl in der Brust gefolgt von *speech arrest* und Schwächegefühl im Arm und im Bein rechts mit einer Dauer von wenigen Sekunden
- Oxcarbazepin, Levetiracetam, Pregabalin und Phenytoin konnten Anfälle nicht unterdrücken

#### Diagnostik 10/10

- Video-EEG-Monitoring: tonische Anfälle unter Beteiligung aller Extremitäten, rechts mehr als links, mit einer Dauer von maximal 1 Sekunde. Im interiktalen EEG intermittierende Verlangsamung temporal beidseits
- MRI: leichte cerebrale Mikroangiopathie
- Detaillierte infektiologische and immunologische Diagnostik (u.a. diverse antineurale Antikörper in Liquor und Serum): Anti-LGI1-Antikörper im Serum (nicht im Liquor)
- Tumorsuche (inkl. FDG-PET): kein Tumornachweis

#### Therapie und weiterer Verlauf

- Intravenöse Immunglobuline (IVIG), Corticosteroide und Azathioprin stoppten die Anfälle komplett ab 1/11
- Komplikationen: leichte Manie und Lungenembolie durch Corticosteroide
- Neuropsychologische Testuntersuchung 2/11: leichte Störung der exekutiven Funktionen und des anterograden verbalen und non-verbalen Gedächtnisses
- 7/11 Anfallsfreiheit unter Azathioprin und intravenösen IVIG. Antiepileptische Pharmakotherapie, zuletzt mit Lamotrigin, konnte zwischenzeitlich komplikationslos sistiert werden
- 10/12 Anfallsfreiheit ohne antiepileptische und ohne immunsuppressive Therapie
- 1/15 weiterhin Wohlbefinden ohne spezifische Therapie

**Kasten 1:** Zusammenfassung einer Kasuistik.

Abkürzung: LGI1 = *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*.

für die Behandlung bzw. Auswahl der Antiepileptika keine Rolle. Hier muss eine systematische Pharmakotherapie erfolgen, bei deren Gestaltung der schon in der früheren Übersicht [1] erläuterte obige Begriff eine Rolle spielt. Die Pharmakotherapieresistenz wurde zwischenzeitlich von der ILAE noch genauer gefasst [18] als Versagen adäquater Therapieversuche mit zwei verträglichen, geeigneten antiepileptischen Pharmakotherapien, sei es in Monotherapie oder in Kombination, beim Erreichen von Anfallsfreiheit. Diese Definition impliziert unter anderem, dass eine idiosynkratische Reaktion auf ein bestimmtes Antiepileptikum nicht die gleiche negative Wertigkeit im Hinblick auf die pharmakologische Behandlungsprognose hat wie das weitere Auftreten von epileptischen Anfällen trotz adäquater Dosierung und guter Adhärenz. Sie fordert nicht unbedingt das Ausdosieren eines Antiepileptikums bis zur individuellen Toxizitätsgrenze, die der Autor aufgrund eigener Beobachtung von Patienten, die erst bei sehr hohen Serumkonzentrationen anfallsfrei ohne intolerable Nebenwirkungen wurden, nach wie vor praktiziert und empfiehlt. Mit dieser Definition soll unter anderem erreicht werden, dass Patienten mit pharmakologisch nicht ausreichend, epilepsiechirurgisch aber gut behandelbaren Epilepsien möglichst früh identifiziert und dem kurativen Eingriff zugeführt werden. Auf die Problematik eines nicht gerechtfertigten therapeutischen Nihilismus bei in diesem Sinne pharmakotherapieresistenten, aber nicht chirurgisch behandelbaren Patienten wurde be-

reits früher hingewiesen [1]. Neben weiteren Antiepileptika können solche Patienten auch von einem Vagus-Nerv-Stimulator profitieren [19]. Schliesslich stehen derzeit noch andere Stimulationsverfahren, wie zum Beispiel die in einer kontrollierten Studie untersuchte tiefe Hirnstimulation im anterioren Nucleus des Thalamus, zur Verfügung [20].

Die Veröffentlichung der ILAE-Definition der Pharmakotherapieresistenz beinhaltet aber neben der Definition selbst noch einen praktischen Aspekt, der nicht nur den jeweils einen Patienten betreuenden Neurologen betrifft, sondern auch Ärzte anderer Fachrichtungen, die dem Patienten begegnen. Sie müssen nämlich mit zur Dokumentation der Informationen beitragen, die der Neurologe benötigt, um bei einer Konsultation retrospektiv zu beurteilen, welche erwünschten und unerwünschten Effekte bei einem Patienten unter einem bestimmten Medikament aufgetreten sind bzw. ob eine Pharmakotherapieresistenz vorliegt. Hierfür wird ein sogenanntes *Minimum-Dataset* (Tab. 5) benötigt.

## Neuere Antiepileptika

In den vergangenen fünf bis sechs Jahren sind fünf neue Substanzen zugelassen worden. Vier von ihnen sind indiziert als Zusatztherapie (eines davon auch als Monotherapie) bei Epilepsien mit fokalen Anfällen, das fünfte, ebenfalls als Zusatztherapie, nur für das Lennox-Gastaut-Syndrom. Zum Teil weisen sie neue Wirkmechanismen auf, die Angriffspunkte sind aber in der Epileptologie bekannte Kanalproteine bzw. Neurotransmitter (Tab. 6). Erste Erfahrungen zeigen, dass sie die Behandlungsprognose der Epilepsien mit fokalen Anfällen, von denen ja zwei Drittel mit einer geeigneten Therapie anfallsfrei werden können [1], nicht wesentlich verbessern werden. Sie erweitern aber sicher das therapeutische Arsenal und können die Situation einzelner Patienten vor allem dann erheblich verbessern, wenn Therapieversuche mit den bisher zugelassenen Medikamenten wegen Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten gescheitert sind. Aufgrund der in den vergangenen Jahren gut wissenschaftlich dokumentierten (auch kognitiven) Teratogenität der Valproinsäure [22] ist dieses Medikament der ersten Wahl bei idiopathischen (genetischen) generalisierten Epilepsien bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht mehr einsetzbar. Damit ist hier eine therapeutische Lücke entstanden, die durch die bisher auf dem Markt befindlichen Antiepileptika (Lamotrigin, Levetiracetam), die hier auch eingesetzt werden können, leider nicht vollständig geschlossen werden kann.

**Tabelle 5:** Minimum-Dataset zur Beurteilung eines Therapieversuches eines Antiepileptikums nach [18].

- Name des Medikamentes
- Dosierschema und Applikationsart
- Adhärenzbeurteilung\*
- Dauer des Einsatzes
- Anfallsfrequenz während der Anwendung
- Nebenwirkungen (Welche? Bei welcher Dosis? Wann im Verlauf?)
- Dosisanpassungen im Verlauf
- Gründe des Absetzens
  - Unbefriedigende Anfallskontrolle
  - Nebenwirkungen
  - Länger dauernde Anfallsfreiheit
  - Psychosoziale Gründe (z.B. geplante Schwangerschaft)
  - Administrative Gründe
  - Finanzielle Gründe (z.B. keine Kostenerstattung durch die Krankenkasse)
  - Wunsch des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters, Angehörigen, Betreuers
  - Andere Gründe

\* Der Autor empfiehlt hier ggf. gestützt auf [21] den Vergleich postiktaler Serumkonzentrationen mit routinemässig gewonnenen Werten.

**Tabelle 6:** Neuere Antiepileptika gemäss Arzneimittelinformation von swissmedic vom 31.1.2015. MT = Monotherapie, ZT = Zusatztherapie.

Handelsname	Substanz	Galenik	Wirkmechanismus	Indikation	MT	ZT
Vimpat®	Lacosamid	Filmtablette Sirup Infusionslösung	Selektive Verstärkung der langsamen Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle	Partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 18 Jahren  Bei Patienten >65 Jahre (N = 16) nur limitierte Erfahrungen	nein	ja
Zonegran®	Zonisamid	Kapsel	Wirkung auf spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle  Wirkung auf die GABA-vermittelte neuronale Inhibition  Carboanhydrase-Hemmer	<b>MT:</b> fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen  <b>ZT:</b> fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 6 Jahren	ja	ja
Trobalt®	Retigabin	Filmtabletten	Öffnung neuronaler Kaliumkanäle (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]).  Andere Wirkungen (?) z.B. Verstärkung GABA-vermittelter Ströme	Arzneimittelresistente fokale Anfälle mit oder ohne Entwicklung eines bilateralen konvulsiven Anfalls bei Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit Epilepsie, bei denen sich andere angemessene Wirkstoffkombinationen als nicht hinreichend wirksam oder unverträglich erwiesen haben*	nein	ja
Fycompa®	Perampanel	Filmtabletten	Selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des ionotropen $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA) Glutamat-Rezeptors auf postsynaptischen Neuronen.  Hemmung der AMPA-induzierten Erhöhung von intrazellulärem Calcium	Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 12 Jahren	nein	ja
Inovelon®	Rufinamid	Filmtablette Suspension	Modulation der Aktivität von Natriumkanälen und Verlängerung deren inaktivierten Zustandes	Anfälle bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab dem vierten Lebensjahr	nein	ja

\* Die Indikationseinschränkung beim Retigabin basiert auf Beobachtungen von Pigmentveränderungen an Haut, Nägeln und Auge sowie Visusverschlechterungen.

## Ausblick

Die oben dargestellten Entwicklungen zeigen, dass sich die Behandlungsprognose der sogenannten pharmakotherapieresistenten Epilepsien nur dann signifikant verbessern wird, wenn deren Ätiopathogenese noch besser verstanden und auf die zugrundeliegende Hirnerkrankung eingewirkt bzw. die daraus sich entwickelnde Epilepsie verhindert werden kann (antiepileptogene Therapie). Die Wirkmechanismen entsprechender Medikamente müssen andere sein als die der gegenwärtig verfügbaren Antikonvulsiva.

### Danksagung

Der Autor dankt Herrn Prof. Dr. J. Lemke, Institut für Medizinische Genetik Leipzig, den GenEPA- sowie EUROEPINOMICS-Consortia für die Möglichkeit der Mitwirkung an den im Text erwähnten genetischen Studien. Ausserdem gilt der Dank Herrn Prof. Dr. C. Bien, Epilepsiezentrum Bielefeld/Bethel, und den Herren Prof. Dr. S. Rüegg und Prof. Dr. T. Derfuss, Universitätsspital Basel, die mit ihrem Rat wesentlich zum günstigen Verlauf bei dem Patienten mit der Anti-LGII-Antikörper-positiven Enzephalitis beigetragen hat.

### Finanzierung/potentielle Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Honorare für Vorträge und Beratung von Herstellerfirmen aller im Text genannten Medikamente (Antikonvulsiva und Everolimus).

## Literatur

- Dorn T, Huppertz HJ, Vogt H, Ganz R, Sälke-Kellermann RA, Krämer G. Diagnostik und Therapie von Epilepsien. Schweizerisches Medizin-Forum 2009;9:278–283.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
- Krämer G, Bonetti C, Mathis J, Meyer K, Seeck M, Seeger R, Wiest D. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie: Epilepsie und Führerschein. *Schweiz Med Forum* 2015;15(07):157–160
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien. Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Zeitschrift für Epileptologie* 2010;23:227–237.
- Dorn, Lemke, Epilepsiebericht 2014, in Druck.
- Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain* 2013;136:3140–3150.
- Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat. Genet.* 2014;46:1327–1332.
- Serino D, Specchio N, Pontrelli G, Vigeveno F, Fusco L. Video/EEG findings in a KCNQ2 epileptic encephalopathy: a case report and revision of literature data. *Epileptic Disord.* 2013;15:158–165.
- Serra AL, Bonny O, Bürki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R et al. Tuberöse Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze. *Schweiz Med Forum* 2013;13(36):696–702.
- Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects *Epilepsia* 1993;34 Suppl 3:S19–S30.

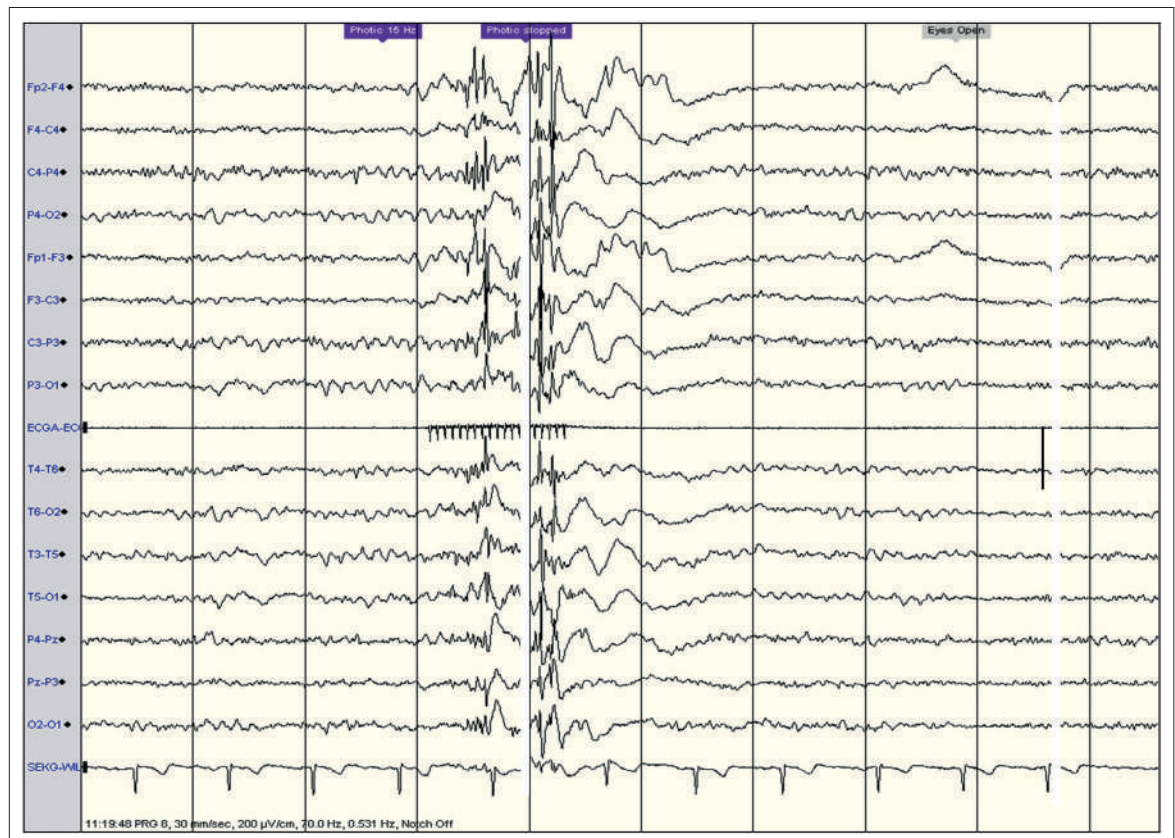


Korrespondenz:  
Dr. Thomas Dorn  
Leitender Arzt  
Arzt für Neurologie, FMH  
Schweizerische Epilepsie-  
klinik/Klinik Lengg AG  
Bleulerstrasse 60  
CH-8008 Zürich  
Thomas.Dorn[at]swissepi.ch

- 11 Blok MJ, van den Bosch BJ, Jongen E, Hendrickx A, de Die-Smulders CE, Hoogendijk JE et al. The unfolding clinical spectrum of POLG mutations. *J Med Genet.* 2009;46:776–785.
- 12 Hsu YC, Yang FC, Perng CL, Tso AC, Wong LJ, Hsu CH. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome presenting as acute meningoencephalitis: a case report. *J Emerg Med.* 2012;43:e163–166.
- 13 Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135:2329–2336.
- 14 Chiron C. Stiripentol. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005;14:905–911
- 15 Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Research* 2012;100:272–277.
- 16 Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad. Sci.* 2014 Oct 14. doi: 10.1111/nyas.12553.
- 17 Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR et al. Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis. *Annals of Neurology* 2011;69:892–900.
- 18 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser AW, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–1077.
- 19 Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, Ebner A. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure.* 2010 19:264–268.
- 20 Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:899–908.
- 21 Samsonen C, Reimers A, Bräthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia.* 2014;55:125–128.
- 22 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12:244–252.

#### Titelbild

© Leigh Prather | Dreamstime.com



Photoparoxysmale Reaktion bei einer Patientin mit juveniler myklonischer Epilepsie und DiGeorge-Syndrom.