

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Christian E. Elger, Dr. Ralf Berkenfeld

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie



## Version

Vollständig überarbeitet: 30. April 2017

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 29. Mai 2017

Gültig bis: 29. April 2022

Kapitel: Anfälle und Bewusstseinsstörungen

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

## Zitierhinweis

Elger C. E., Berkenfeld R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[christan.elger@ukb.uni-bonn.de](mailto:christan.elger@ukb.uni-bonn.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

### **17.05.2018 – Bitte beachten Sie folgende Änderung**

*In Tabelle 2 – Neue Klassifikation von epileptischen Anfällen – wurde in der rechten Spalte „Fisher et al. 2017“ unter Generalisierte Anfälle/Motorisch „myoklonisch“ ergänzt.*

### **13.09.2017 – Bitte beachten Sie folgende Änderung**

*In Tabelle 1 – Neue Klassifikation von Epilepsien – waren in der Spalte ILAE 2017 die Begriffe „genetisch“ und „strukturell“ vertauscht und wurden angepasst.*

### **28.06.2017 – Bitte beachten Sie folgende Änderung**

*In Tabelle 1 und Tabelle 2 wurde die neueste Version der Klassifikation der Anfälle und der Epilepsien noch mit aufgenommen, die in der ILAE seit Jahren diskutiert und kurz vor Fertigstellung der Leitlinie publiziert wurden.*

*In Tabelle 5 (Medikamente zur Anfallskontrolle) wurde die im Mai 2017 erfolgte Zulassung von Eslicarbazepin als Monotherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie und fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung sowie die Erweiterung der Zulassung von Perampanel zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie neu aufgenommen.*

## Was gibt es Neues?

- [ Die *Internationale Liga gegen Epilepsie* hat sich mit ihrer Kommission zur Definition der Epilepsie zu einer neuen Vorgabe entschlossen (Fisher et al., 2014).

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

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

Epilepsie gilt als „überwunden“

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

Nach Auffassung der Leitlinien-Kommission ist diese neue Definition deshalb nicht ganz befriedigend, weil ein Rezidivrisiko von 60% in vielen Fällen durch entsprechende Studien nicht belegt ist. Für eine operative Umsetzung der Definition gilt daher die in der Leitlinie gegebene Empfehlung für den Beginn der Therapie nach einem ersten (unprovokierten) Anfall (s. Kap. *Diagnostik*, Abb. 2). Dies ist vor allem ein wichtiger Aspekt beim Abschluss von Versicherungen. Die Definition, wann eine Epilepsie als überwunden gelten kann, basiert nicht auf Evidenz. Es liegen zur Zeit keine Studien vor, wie hoch das Rezidivrisiko ist bei Menschen, die mindestens zehn Jahre anfallsfrei sind, davon mindestens fünf Jahre ohne Antiepileptika.

Problematisch ist auch das Beenden einer Epilepsitherapie. Hier suggeriert die neue Definition, dass Epilepsie „ausheilen“ kann, ohne dass dafür – abgesehen von bestimmten Epilepsien in der Kindheit – Evidenzen bestehen. Eine praktische operative Handlungsweise oder therapeutische Konsequenzen lassen sich aus der Definition nicht ableiten.

- [ Die ILAE hat eine überarbeitete Version zur Klassifikation der Epilepsien (Scheffer et al., 2017) und Anfälle (Fisher et al., 2017a, b) veröffentlicht, die fast der Version von 1989 entspricht.
- [ Zonisamid (ZNS) ist zur Monotherapie fokaler Epilepsien (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie zugelassen (Baulac et al., 2012). Darüber hinaus besteht jetzt eine Zulassung zur Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab dem Alter von 6 Jahren (Guerrini et al., 2013).
- [ Perampanel (PER) ist in der EU und der Schweiz zur Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren und von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie zugelassen. Das Medikament ist in Deutschland aber nicht im Vertrieb, da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erneut keinen Beleg für einen Zusatznutzen in der add-on-Therapie fokaler Epilepsien gegenüber anderen Antiepileptika gesehen hat (G-BA, 06.11.2014). Diese Auffassung wird von der Fachgesellschaft nicht geteilt. Das Präparat wird weiterhin über das europäische Ausland verfügbar bleiben, in der Schweiz und Österreich (Gelbe Box) ist PER erhältlich.
- [ Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat Brivaracetam als Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren zugelassen (Ryvlin et al., 2014; Biton et al., 2014; Kwan et al., 2014). Brivaracetam ist auch intravenös verfügbar.
- [ Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat die Zulassung für Lacosamid (LCM) zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten erteilt. Die zugelassene Höchstdosierung für LCM in Monotherapie beträgt zweimal täglich 300 mg (600 mg/Tag). (Baulac et al., 2017)

- [ Die EMA hat die Indikation von Eslicarbazepinacetat auf die Anwendung als Monotherapie fokaler epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie erweitert.
- [ Die FDA (Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) hat eine Warnung für Retigabin (RTG) veröffentlicht: RTG kann zu Blaufärbung im Bereich der Nägel und zu Retinaveränderungen führen (FDA vom 26.04.2013). Über die Inzidenz und Reversibilität dieser Nebenwirkungen liegen bisher keine Daten vor. Der Hersteller beabsichtigt, die Herstellung und die Lieferung von Retigabin weltweit Ende Juni 2017 einzustellen.
- [ Die Koordinierungsgruppe der Länderbehörden (CMDh) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat am 21.11.2014 die deutliche Empfehlung ausgesprochen, Valproinsäure (VPA) nicht nur bei Frauen im gebärfähigen Alter, sondern auch bei Mädchen erst dann einzusetzen, wenn alternative Therapien versagt haben (EMA, 21.11.2014). Dem hat sich die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft mit einem Rote-Hand-Brief angeschlossen (AKDAE, 12.12.2014). Die Entscheidung basiert auf den vorliegenden Daten zur Teratogenität, Verminderung der Kognition und erhöhter Autismusrate bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft VPA eingenommen haben. Unberücksichtigt bleibt in diesem Statement die Dosisabhängigkeit und der Einfluss von prophylaktischer Folsäuregabe auf die Kognitionsreduktion (s. Abschn. *Patientinnen*). Die Empfehlung der EMA wurde ohne Beteiligung der internationalen Fachgesellschaft (ILAE) erstellt. Für die Behandlung von Frauen in der prä-Menopause hat dies erhebliche Konsequenzen, da VPA nicht selten alternativlos in der Behandlung ist. Es wird eine schriftlich bestätigte Zustimmung der Patientin zur VPA-Therapie empfohlen, das Formular kann bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft heruntergeladen werden ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)).
- [ Der Einsatz von Clobazam (CLB) als Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom führt auch bei längerer Behandlung über drei Jahre zu einer erheblichen Reduktion der Sturzanfälle; dazu ist keine Erhöhung der Dosis notwendig (mittlere Dosis ca. 1 mg/kg/d) (Conry et al., 2009; Conry et al., 2014; Ng et al., 2011).
- [ Stimulationsverfahren zur Epilepsitherapie:
  - [ Die Vagusnervstimulation (VNS) ist durch eine spezielle Stimulation ergänzt worden. Hier wird die VNS über einen EKG-getriggerten Anfallserkennungs-Algorithmus zusätzlich zur Standardstimulation ausgelöst. Mit schwacher Evidenz (Patientenberichte, vereinzelte Aufzeichnungen) wird vermutet, dass die zusätzliche Aktivierung der Vagus-nervstimulation zu Anfallsbeginn den Anfall verkürzen oder sogar beenden kann.
  - [ Bei der responsiven Neurostimulation (RNS) wird über einen implan-tierten Detektor und Stimulator invasiv (über subdurale oder intrakranielle Elektroden) in ein bis zwei Epilepsieherden zu Anfallsbeginn zur Unterbrechung stimuliert. Die Studienergebnisse zur Anfallsreduktion entsprechen denen neuer Medikamente und das Verfahren ist im Jahr 2013 in den USA zugelassen worden. Für Europa liegt noch keine Zulassung vor (Heck et al., 2014; Morrell, 2011).

- [ Eine neue Studie (Cook et al., 2013) ist unter dem Gesichtspunkt der subjektiven Anfallsdokumentation des Patienten wichtig. In dieser Studie mit anderer Zielsetzung, bei der mittels implantierter Elektroden das intrakranielle EEG registriert und Anfälle zusätzlich durch Audioaufzeichnungen verifiziert wurden, bestand praktisch keine Korrelation zwischen den subjektiv aufgezeichneten Anfällen (Patiententagebuch) und den objektiv erfassten. Dies ist für die Bewertung von Arzneimittelstudien ein ganz erheblicher neuer Aspekt.
- [ Im Rahmen der MORTEMUS-Studie (Ryvlin et al., 2013) wurden anfallsbedingte Todesfälle bei der prächirurgischen Diagnostik analysiert. Bei zehn Fällen von SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) konnten die vegetativen Parameter dokumentiert werden; dabei zeigte sich innerhalb von drei Minuten nach Anfallsbeginn eine terminale kardiorespiratorische Dysfunktion. Das Risiko pro 1000 Patientenjahre betrug 5,1. Der größte Risikofaktor waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle.
- [ Neue Analysen von ausgewählten Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien über einen Zeitraum von 40 Jahren nach der Erstdiagnose lieferten wichtige Daten über die Absetzprognose und Anfallsfreiheit ohne Medikation, die bei < 20% der Patienten erreicht wurde (Geithner et al., 2012; Holtkamp et al., 2014; Senf et al., 2013).
- [ Eine zunehmende Zahl von Publikationen zeigt die Besonderheiten der Anti-körpervermittelten Epilepsien. Sie sind ausführlich in einem eigenen Kapitel der Leitlinien dargestellt (Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose LL 32 2012, Bien et al., 2012). Wegen der diagnostischen Bedeutung soll hier nur auf die brachiofazialen dystonischen Anfälle eingegangen werden. Sie sind als Phänomen pathognomonisch für Kalium-Kanal-Antikörper (LGI 1-bedingte limbische Enzephalitis, Irani et al., 2013).
- [ Die neuen Begutachtungsleitlinien zur Fahrtauglichkeit haben normativen Charakter erlangt. Abweichungen sind möglich, bedürfen aber einer detaillierten Begründung (Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST) vom 01.05.2014, [www.bast.de](http://www.bast.de)). Für Österreich wurden die entsprechenden Begutachtungsleitlinien im Februar 2013 neu herausgegeben (Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie Österreich, 2013). Für die Schweiz gelten die Richtlinien zur Fahrtauglichkeit der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie von 2015 (Krämer et al. 2015; [www.epi.ch](http://www.epi.ch)).
- [ Die Neufassung der Schrift „Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall“ (DGUV Information 250-001, bisher BGI 585) berücksichtigt sowohl neue Berufsfelder als auch eine neue Risikostratifizierung, die nach Verkürzung der anfallsfreien Zeit auf ein Jahr in den neuen Fahreignungsleitlinien erforderlich wurde ([www.dguv.de/publikationen](http://www.dguv.de/publikationen)).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [ Akute symptomatische Anfälle (ASA) sind epileptische Ereignisse in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer ZNS-Infektion, einem Schlaganfall, einem Schädelhirntrauma, Hypoglykämie oder ähnlichem. Hier ist der Anfall vermutlich ein akutes Symptom einer „Reizung“ des Gehirns. Kurzzeittherapien in bestimmten klinischen Situationen sind möglich, bedürfen aber, besonders im Hinblick auf die spätere Absetzproblematik, einer sorgfältigen Nutzen-/ Risiko-Abwägung.
- [ Bei erkennbar erhöhter Epileptogenität (beispielsweise bei einem korrespondierenden pathologischen Befund im MRT oder EEG oder einer familiären Epilepsieanamnese mit bekannt hohem Risiko) kann bereits der erste Anfall die Diagnose einer Epilepsie begründen und zu einer medikamentösen Behandlungsempfehlung führen. Die Therapieempfehlung nach einem ersten Anfall ist immer eine Individualentscheidung, bei der das Rezidivrisiko berücksichtigt werden muss.
- [ Bei Diagnosestellung einer Epilepsie soll grundsätzlich eine MRT durchgeführt werden. Ist diese unauffällig, sollte bei fehlender Anfallskontrolle die MRT in einer speziellen Einrichtung mit Expertise wiederholt werden. Aufgrund der sehr speziellen und oft sehr wenig auffallenden Befunde stellt eine MRT bei schwer behandelbaren Epilepsiepatienten besondere Anforderungen an die Durchführung und Befundung.
- [ Da die Mehrzahl aller Epilepsiepatienten lebenslang therapiert werden muss, sollte auch im Hinblick auf Komorbiditäten und Ko-Therapien statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern Antiepileptika ohne störendes Interaktionspotential der Vorzug gegeben werden.
- [ Trotz fehlender relevanter Unterschiede in der Effektivität werden bei fokalen Epilepsien bei der Ersttherapie wegen besserer Verträglichkeit und geringerem Interaktionsrisiko LTG und LEV als bevorzugte Mittel der ersten Wahl angesehen; OXC (mit Ausnahme von Epilepsien im höheren Lebensalter), ESL, LCM und ZNS sind Alternativen.
- [ Bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien gilt weiterhin VPA als wirksamstes Mittel. Nach den Empfehlungen der EMA muss in einer auf den Einzelfall abgestimmten besonders sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung geprüft werden, inwieweit vor dem Einsatz von VPA andere Antiepileptika angewendet werden können. Alternativen sind LTG, LEV (nur als Zusatztherapie, insbesondere bei juveniler myoklonischer Epilepsie) PER und TPM. Die Patientinnen sind über die Risiken einer Behandlung und über die Anwendung einer wirksamen Verhütung aufzuklären.
- [ Die Therapie mit zwei und mehr Antiepileptika stellt aufgrund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Interaktionen eine besondere Herausforderung dar. Medikamente ohne Interaktionspotential sind zu bevorzugen. Es gibt keine ausreichende Evidenz für besonders gute oder besonders schlechte Kombinationen. Entscheidend sind in jedem Fall die Nebenwirkungsarmut und die Anfallsituation des Patienten.

- [ Generika tragen wesentlich zum Einsparpotential bei. Es muss wegen der variablen Bioverfügbarkeit und des damit verbundenen Rückfallrisikos (z.B. Fahrtauglichkeit!) vor allem bei anfallsfreien Patienten vor einem Wechsel zu einem Generikum eine sorgfältige Risikoabwägung und Aufklärung erfolgen. Dies gilt besonders beim Wechsel zwischen zwei Generika, weil hier die Abweichung in der Bioverfügbarkeit bis zu 30% betragen kann. Die Neu- und Dauereinstellung auf ein bestimmtes und konstant weiter zu verordnendes Generikum ist epileptologisch unproblematisch.
- [ Spätestens nach zwei Jahren ineffektiver antiepileptischer Therapie sollen Patienten zur Überprüfung der Diagnose und weiterer Therapieoptionen einem Epilepsie-Zentrum zugewiesen werden; dies gilt insbesondere für Patienten mit MRT-Läsionen.
- [ Wenn die oft schwierige Differentialdiagnose eines anfallsartigen Ereignisses nicht allein durch anamnestische oder fremdanamnestische Aussagen geklärt werden kann, können neben einem aufwendigen Monitoring unter stationären Bedingungen von Angehörigen oder Dritten aufgenommene Videosequenzen (Smartphone) oder Fotografien hilfreich sein. Dem Gesicht und der Augenposition kommt dabei besondere Bedeutung zu.
- [ Voraussetzung für die Evaluation einer epilepsiechirurgischen Maßnahme ist unter anderem die Pharmakoresistenz, die nach zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika (entweder als Monotherapie oder in Kombination) angenommen werden darf. Obwohl auch noch nach langjähriger Pharmakoresistenz Anfallsfreiheit durch Antiepileptika erreicht werden kann, sollte die Resistenzprüfung von der Eignung des Patienten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff abhängen. Bei geeigneten Kandidaten sollte dies im Erwachsenenalter in deutlich weniger als 5 Jahren erfolgen.
- [ Stimulationsverfahren erweitern die Epilepsitherapie, führen aber selten zu Anfallsfreiheit. Der Einsatz von bestimmten Verfahren (z.B. Tiefe Hirnstimulation) ist, abgesehen von der Vagusnervstimulation, selten. Diese Verfahren sollten nur in speziellen Epilepsiezentren durchgeführt werden. Die transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) hat das CE-Zeichen (Sicherheitsnachweis) für die Behandlung der Epilepsie bekommen und ist damit für den Vertrieb in der EU zugelassen; es liegen noch keine Daten zur Wirksamkeit vor.
- [ Die Beendigung einer antiepileptischen Therapie sollte sorgfältig überlegt werden. Es gibt bisher keinen Biomarker für das Rezidivrisiko oder für weiterbestehende Anfallsfreiheit. Die Zahl der anfallsfreien Jahre ist weniger entscheidend als das Syndrom und die Schwierigkeit der Einstellung. Grundsätzlich sollte überlegt werden, ob die Ursachen der Epilepsie weggefallen sind. Die Konsequenzen eines Rezidivs müssen gegen die Vorteile des Absetzens abgewogen werden.
- [ Der SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) ist ein oft unterschätztes Phänomen bei Epilepsiepatienten, eine Aufklärung darüber soll – auch zur Verbesserung der Compliance – frühzeitig erfolgen. Eine gute Anfallskontrolle, insbesondere der tonisch-klonischen Anfälle, vermindert das Risiko.

# Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Weiterentwicklung der bestehenden Leitlinie „Epilepsien im Erwachsenenalter“ von 2012.

## Ziele der Leitlinie

Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Abläufe und deren Vereinheitlichung.

## Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit Epilepsie.

## Versorgungsbereich

Ambulante, teilstationäre, stationäre Versorgung: Diagnostik und Therapie.

## Adressaten der Leitlinie

Neurologen in Praxis und Klinik

## Schlüsselwörter

Epilepsie, Anfälle, Antiepileptika, Diagnose, Erster Anfall, ICD-10 Ziffer G.40

# Definition und Klassifikation

## Definition

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

In Abhängigkeit vom Ort und der Ausprägung der Anfälle variiert die Phänomenologie erheblich. Sie reicht z. B. von nur wenige Sekunden dauernden motorischen und sensiblen Phänomenen über Aussetzer (Absencen) und 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 *iktalen (iktalen)* Zustand. Vielen Anfällen folgt eine Nachphase (*postiktal, postiktal*), die vor allem im höheren Lebensalter auch 24 Stunden und länger anhalten kann. Obwohl die Neurone dann keine synchronen exzessiven Entladungen mehr aufweisen, kommt es zu Vigilanzstörungen, Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, aber auch psychischen Störungen wie Depression oder selten psychotischen Episoden oder aggressiven Zuständen. **Auren** sind bereits Teil der Anfallspropagation oder der Anfall selbst und bestehen aus subjektiven Phänomenen (psychische, kognitive oder sensorische Sensationen).

Nach Abklingen der postiktalen Phase befindet sich der Patient bis zum nächsten Anfall im *interiktalen (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. Dazu kommen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie Gedächtnisstörungen.

Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist (Fisher et al., 2014):

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

Epilepsie gilt als überwunden

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

## Ätiologie

Epilepsien und die damit verbundenen Anfälle haben eine Vielzahl von Ursachen. Diese reichen von genetischen Dispositionen (z.B. Ionenkanal- oder Transmitterrezeptormutation, tuberöser Sklerose) über verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnfehlbildungen/-schäden, Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu Hirntumoren, vaskulären Läsionen, etc. Aus pragmatischen Gründen teilte man die Epilepsien differentialätiologisch bislang in symptomatische, idiopathische und kryptogene Epilepsien ein. In einem neuen Klassifikationsvorschlag (Berg et al., 2010a, b) wurde eine Änderung der ätiologischen Benennung in *strukturell/ metabolisch statt symptomatisch*, genetisch statt *idiopathisch* und *ungeklärt* statt *kryptogen* vorgeschlagen (s. Tab. 1 u. 2). Die ILAE-Kommission zur Klassifikation und Terminologie hat 2017 eine überarbeitete Version zur Terminologie der Anfälle (Fisher et al., 2017a, b) und Epilepsien (Scheffer et al., 2017) veröffentlicht. Die Klassifikation besitzt eine mehrstufige Grundstruktur. In der ersten Stufe soll der Anfallstyp

bestimmt werden. In der neuen Klassifikation der Anfälle (Fisher et al., 2017a) werden weiterhin generalisierte, fokale und unklassifizierbare Anfälle unterschieden. Als neue Kategorie wurden Anfälle mit unklarem Beginn hinzugefügt. Damit soll die Möglichkeit gegeben werden, eine vorläufige Einteilung vorzunehmen, wenn aufgrund einer insuffizienten Eigen- und/oder Fremdanamnese keine eindeutige Einteilung erfolgen kann. Die nächste Stufe ist durch die Art der Epilepsie bestimmt. Hier werden fokale, generalisierte, kombiniert fokale und generalisierte und unklare Epilepsien unterschieden. Auf der dritten Stufe steht das Epilepsiesyndrom, das durch typische Befundkonstellationen definiert ist, welche die Anfallsart, EEG und Bildbefunde und oft das Erkrankungsalter miteinbeziehen. Es werden verschiedene Ätiologien unterschieden, welche auch kombiniert verwendet werden können: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, autoimmun und unbekannt. Eine Tuberoöse Sklerose stellt beispielsweise eine genetische und strukturelle Ursache zugleich dar.

Bei bislang symptomatisch klassifizierten Epilepsien lassen sich identifizierbare, strukturelle Veränderungen bzw. Grunderkrankungen somit differenzierter einordnen. 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).

Bislang als *idiopathische Epilepsien* benannte Syndrome können fokale pathophysiologische Ursachen haben oder generalisierten Epilepsien entsprechen. Bei ihnen wird vermutet oder es ist bereits nachgewiesen, dass genetische Veränderungen u.a. an Ionenkanälen oder Transmitterrezeptoren in einem höheren Ausmaß als bei anderen Epilepsien zur Entstehung beitragen. Dennoch sollte man den Ausdruck idiopathisch nicht pauschal durch (poly-) genetisch ersetzen.

Innerhalb der generalisierten Epilepsien wurde in der aktuellen Klassifikation der Epilepsien (Scheffer et al, 2017) die Untergruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien, im Gegensatz zur vorherigen Version von 2010 (Berg et al, 2010), wieder eingeführt. Hierunter wurden die folgenden Epilepsiesyndrome zusammengefasst: Absenceepilepsien des Kindes- und Jugendalters, juvenile myoklonische Epilepsien und Epilepsien mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

## Epidemiologie

Epilepsien sind häufige chronisch-neurologische Erkrankungen. Zahlreiche Untersuchungen zeigen eine Prävalenz in der Bevölkerung von Industrieländern von 5–9/1 000 (Ngugi et al., 2010; Hamer et al. 2012, Pfäfflin & May 2000). Die Neuerkrankungsrate liegt in Industrieländern bei 40–70/100 000 Einwohnern pro Jahr (Bell et al. 2014; Ngugi et al., 2011). Die Inzidenz ist altersabhängig mit einem ersten Maximum in den ersten Lebensjahren. Sie fällt dann im Erwachsenenalter ab, steigt aber jenseits des 50.–60. Lebensjahres zunehmend wieder stark an, sodass im Alter die höchste altersadjustierte Inzidenz von Epilepsien zu verzeichnen ist (Sillanpää et al., 2011). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer

Epilepsie zu erkranken, liegt mit zunehmender Tendenz aufgrund der epidemiologischen Altersentwicklung bei 3–4% (Hesdorffer et al., 2011a).

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 (ILAE-Kommission 1989). Hierbei wird prinzipiell zwischen *lokalisationsbezogenen* und *generalisierten Anfällen, Epilepsien und Syndromen* unterschieden.

Eine Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat in den letzten Jahren mehrere überarbeitete Vorschläge zur Terminologie von Anfällen und Epilepsien erarbeitet, denen auch ein neues Konzept zu Grunde liegt (Berg et al., 2010; Fisher et al., 2017; Scheffer et al., 2017). Die Prinzipien sind in Tab. 1 und Tab. 2 dargestellt, zur Terminologie s. a. (Blume et al. 2001).

Die neue Klassifikation einschließlich der Erweiterung wird wegen der schwierigen Umsetzung im klinischen Alltag in der Leitlinie noch nicht konsequent eingesetzt. Die Gründe dafür sind:

- [ Die Klassifikation unterliegt z.Zt. noch einer ständigen Dynamik und ist zunächst nur ein Vorschlag, dessen Umsetzung und Verbreitung abgewartet werden muss.
- [ Die in den Leitlinien berücksichtigte Literatur basiert noch weitgehend auf der alten Klassifikation.
- [ Auch aktuelle klinische Studien orientieren sich nach wie vor an der bestehenden Klassifikation.
- [ Die aktuelle ICD-10 ist noch am besten mit der alten Klassifikation kompatibel, die neue ICD ist noch in Bearbeitung.
- [ Die Begriffe metabolisch/ strukturell und unbekannt sind abhängig von der Qualität der Diagnostik und unterliegen einem großen Wandel durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse.

## Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

**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 wichtigsten 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 (Antiepileptika in Tab. 5). Bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien finden sich – für Leitlinien des Erwachsenenalters relevant – die Absence-Epilepsie des Schulalters, die juvenile myoklonische

Epilepsie, die juvenile Absence-Epilepsie sowie die Aufwach-Grand mal-Epilepsie. Diese Epilepsieformen können ineinander übergehen bei variablen Phänotypen.

***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, idiopathische occipitale Epilepsien) 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.

**Tabelle 1**  
**Neue Klassifikation von Epilepsien**

ILAE 1989	Berg et al. 2010	ILAE 2017
Idiopathisch	Genetisch	Genetisch
Symptomatisch	Strukturell/ metabolisch	Strukturell
		Infektiös
		Metabolisch
		Immunologisch
Kryptogen	Unbekannte Ursache	Unbekannt

**Tabelle 2**

**Neue Klassifikation von epileptischen Anfällen**

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2017
<p><b>Generalisierte Anfälle</b></p> <p>Tonisch-klonisch (Grand mal) Absencen Myoklonisch Klonisch Tonisch Atonisch (astatisch)</p>	<p><b>Generalisierte Anfälle</b></p> <p>Tonisch-klonisch (in jeder Kombination) Absencen [ Typisch [ Atypisch [ Mit speziellen Merkmalen: Myoklonische Absence Lidmyoklonien mit Absence Myoklonisch [ Myoklonisch [ Myoklonisch-atonisch [ Myoklonisch-tonisch Klonisch Tonisch Atonisch</p>	<p><b>Generalisierte Anfälle</b></p> <p><b>Motorisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ tonisch-klonisch</li> <li>[ klonisch</li> <li>[ tonisch</li> <li>[ myoklonisch</li> <li>[ myoklonisch-tonisch-klonisch</li> <li>[ myoklonisch-atonisch</li> <li>[ atonisch</li> <li>[ epileptische Spasmen</li> </ul> <p><b>Nichtmotorisch (Absencen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ typisch</li> <li>[ atypisch</li> <li>[ myoklonisch</li> <li>[ Augenlidmyoklonien</li> </ul>

<p><b>Lokalisationsbezogene (fokale, partielle Anfälle)</b></p> <p>einfach-fokal (einfach-partiell)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ fokal-motorisch</li> <li>[ Aura</li> <li>[ Automatismen</li> </ul> <p>komplex-fokal (komplex-partiell), psychomotorisch</p> <p>sekundär-generalisiert</p>	<p><b>Fokale Anfälle</b></p> <p>in Abhängigkeit von der Beeinträchtigung während des Anfalls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit             <ul style="list-style-type: none"> <li>[ mit beobachtbaren motorischen o-der autonomen Komponenten</li> <li>[ mit nur subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen</li> </ul> </li> <li>[ Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv)</li> <li>[ Mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Komponenten)</li> </ul>	<p><b>Fokale Anfälle</b></p> <p><b>Mit erhaltenem Bewusstsein</b></p> <p><b>Mit eingeschränktem Bewusstsein</b></p> <p><b>Beginn mit motorischen Symptomen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ Automatismen</li> <li>[ atonisch</li> <li>[ klonisch</li> <li>[ epileptische Spasmen</li> <li>[ hyperkinetisch</li> <li>[ myoklonisch</li> <li>[ tonisch</li> </ul> <p><b>Beginn mit nicht-motorischen Symptomen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ autonome Symptom</li> <li>[ Verhaltensarrest</li> <li>[ kognitiv</li> <li>[ emotional</li> <li>[ sensorisch</li> </ul> <p><b>Von fokal zu bilateral tonisch-klonisch</b></p>
<p>-</p>	<p>-</p>	<p><b>Mit unklarem Beginn</b></p> <p><b>Motorisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ tonisch-klonisch</li> <li>[ epileptische Spasmen</li> </ul> <p><b>Nicht-motorisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ Verhaltensarrest</li> </ul>
<p><b>Nicht klassifizierbar</b></p>	<p><b>Unbekannt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[ Epileptische Spasmen</li> <li>[ andere</li> </ul>	<p><b>Unklassifizierbar</b></p>

### ***Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien***

Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien können in jedem Teil des Gehirns, vor allem im Temporallappen, Frontallappen, Parietallappen oder Okzipitallappen entstehen. Wenn dieser genau bekannt ist, sollte dies 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 bedeutsam, da in der Gruppe der generalisierten Epilepsiesyndrome nur wenige Medikamente gut wirksam sind und teilweise durch bestimmte Antiepileptika Anfälle sogar provoziert werden können (z.B. CBZ, OXC, ESL, GBP, PGB, PHT, VGB, s. Tab. 5).

Die in dieser vereinfachten Klassifikation aufgezeigten Möglichkeiten sollten vor Therapiebeginn zur Entscheidung für ein bestimmtes Medikament genutzt werden.

Bei fehlendem Therapieerfolg muss 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 (Tab. 3) häufig sind.

### ***Akute symptomatische Anfälle (ASA)***

Einem Definitionsvorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) folgend sind ASA klinische Anfälle, die während einer akuten allgemeinen Krankheitssituation (z.B. Hypoglykämie < 36 mg/dl) oder in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer akuten und dokumentierten Hirnschädigung (metabolisch, toxisch, strukturell, infektiös oder hyp/ anoxisch) auftreten (Beghi et al., 2010). Der zeitliche Zusammenhang sollte in der Regel auf eine Woche begrenzt sein. Diese Anfälle gelten als akut-symptomatisch. Ihre Häufigkeit entspricht der unprovokierter Anfälle, mit einem Lebenszeitrisiko von fast 10% (Hauser et al., 1991). Fieberkrämpfe sind eine Sonderform der ASA (Berg et al., 1992). Ein ASA kann mit einem Risiko von 20–30% der Beginn einer Epilepsie sein (Arntz et al., 2013; Hesdorffer et al., 2009). Auf der anderen Seite können provozierte Anfälle auch im Rahmen einer bereits bestehenden Epilepsie auftreten. Die Diagnostik ist entsprechend zu gestalten.

Üblicherweise werden Anfälle nach Schlafentzug als provozierte Anfälle betrachtet. Nach der obigen Definition erfüllen sie aber nicht die Kriterien der ASA. Untersuchungen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle und damit die Diagnose einer Epilepsie bei einer Provokation durch Schlafentzug der von unprovokierten Anfällen entspricht und damit deutlich höher liegt als bei ASA (Lawn et al., 2014). Dies bestätigt die Empfehlung der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Anfälle nach Schlafentzug nicht als „provokiert“ zu betrachten (ILAE Guidelines 1993). Der alte Begriff des Gelegenheitsanfalls sollte keine Verwendung mehr finden, da er nicht ausreichend scharf definiert ist.

Eine weitere Sonderform sind die „convulsive convulsions“, die akut bei milden Schädel-Hirn-Traumata – häufig bei Sportunfällen – auftreten können (Inzidenz 1:70; McCrory & Berkovic, 1998). Ob es sich trotz der eindeutigen Phänomenologie in Form bilateral konvulsiver Abläufe

pathophysiologisch um klassische epileptische Anfälle handelt, ist umstritten. Eine medikamentöse Behandlung ist in der Regel nicht erforderlich.

Die Entscheidung über eine antiepileptische Therapie und deren Dauer bei ASA muss sich am individuellen Risikoprofil des Patienten orientieren (u.a. daran, ob die zum Anfall führende Grunderkrankung als ausgeheilt oder als fortbestehend zu betrachten ist). Kurzzeittherapien in bestimmten klinischen Situationen sind möglich, bedürfen aber, besonders im Hinblick auf die spätere Absetzproblematik, einer sorgfältigen Nutzen-/ Risiko-Abwägung.

## Diagnostik

### Flussdiagramm

siehe Clinical Pathway (Anhang)

### Diagnostik

#### Erster epileptischer Anfall

Ein epileptischer Anfall ist eine Reaktion des zentralen Nervensystems auf einen internen oder externen Reiz und kann für den Patienten erhebliche soziale Auswirkungen haben. Da in dieser Situation die Weichen für weitreichende Konsequenzen gestellt werden, ist eine besonders sorgfältige Diagnostik indiziert, ob es sich tatsächlich um einen epileptischen Anfall gehandelt hat. In der Regel wird wie folgt vorgegangen werden (s. Abb. 2):

- [ Handelt es sich um einen epileptischen Anfall?
- [ Handelt es sich bei dem Anfall um einen akut-symptomatischen Anfall?
- [ Hat dieser Anfall eine primär behandlungsbedürftige Ursache?
- [ Handelt es sich tatsächlich um den ersten Anfall? (King et al., 1998; Firkin et al., 2015)
- [ Ist der erste Anfall bereits Beginn einer Epilepsie?
- [ Lässt sich bereits der erste Anfall einem Epilepsiesyndrom zuordnen?

Bei diagnostischer Unsicherheit hinsichtlich der Klassifikation des ersten Anfallsereignisses sollte eine Vorstellung in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen (s. Tab. 3) zu einem epileptischen Ereignis sind psychogene nicht-epileptische Anfälle (dissoziative Anfälle), (konvulsive) Synkopen (s. Diehl et al., 2012, DGN-Leitlinie Synkopen), (Non)-REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, transiente globale Amnesien (s. Sander et al., 2012, DGN-Leitlinie TGA), paroxysmale Bewegungsstörungen und transiente ischämischen Attacken.

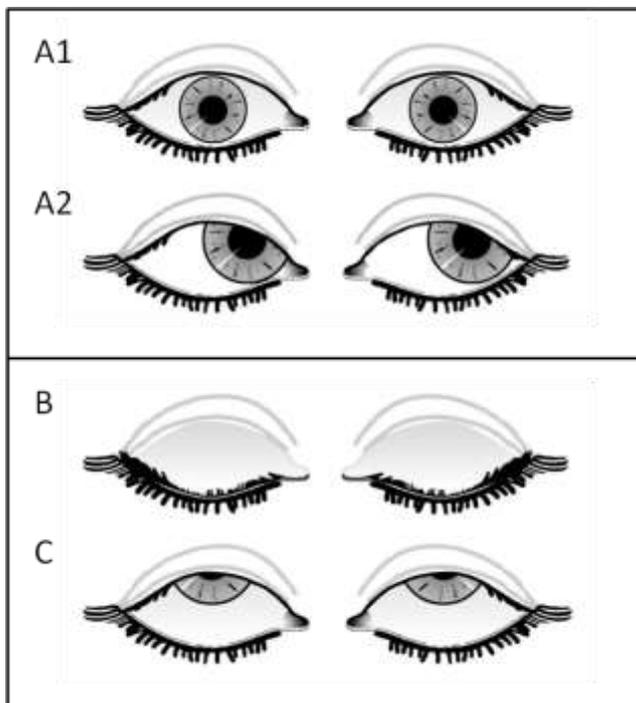
Da gerade beim ersten Anfall oft nur wenige Informationen vorliegen, erfolgt die Diagnose anhand charakteristischer Symptome und postiktualer Phänomene, die dann durch technische Untersuchungen vervollständigt wird.

Zur Beurteilung des ersten Anfalls sollte eine möglichst genaue Anfallsbeschreibung mittels Eigen- („Auren“?) und Fremdanamnese erhoben werden. Eines der wichtigsten Anfallssymptome, das auch von Laien gut wiedergeben werden kann, betrifft die Augen (Tab. 3, Abb. 1). Sind bei einem Anfall (aus dem Wachen) zu Beginn die Augen geschlossen, spricht dies eher für einen nicht-epileptischen Anfall, es sei denn, es gibt klare Hinweise für einen epileptischen Anfall. (Video-EEG-Aufzeichnung).

Hilfreich können auch eine Fotografie oder eine Handyaufzeichnung des Anfalls mit Fokussierung auf das Gesicht sein. Die Betrachtung von Videosequenzen von Anfällen anderer Patienten (mit deren Einverständnis) kann für Augenzeugen nützlich sein.

### Abbildung 1

#### Iktuale Augenstellung



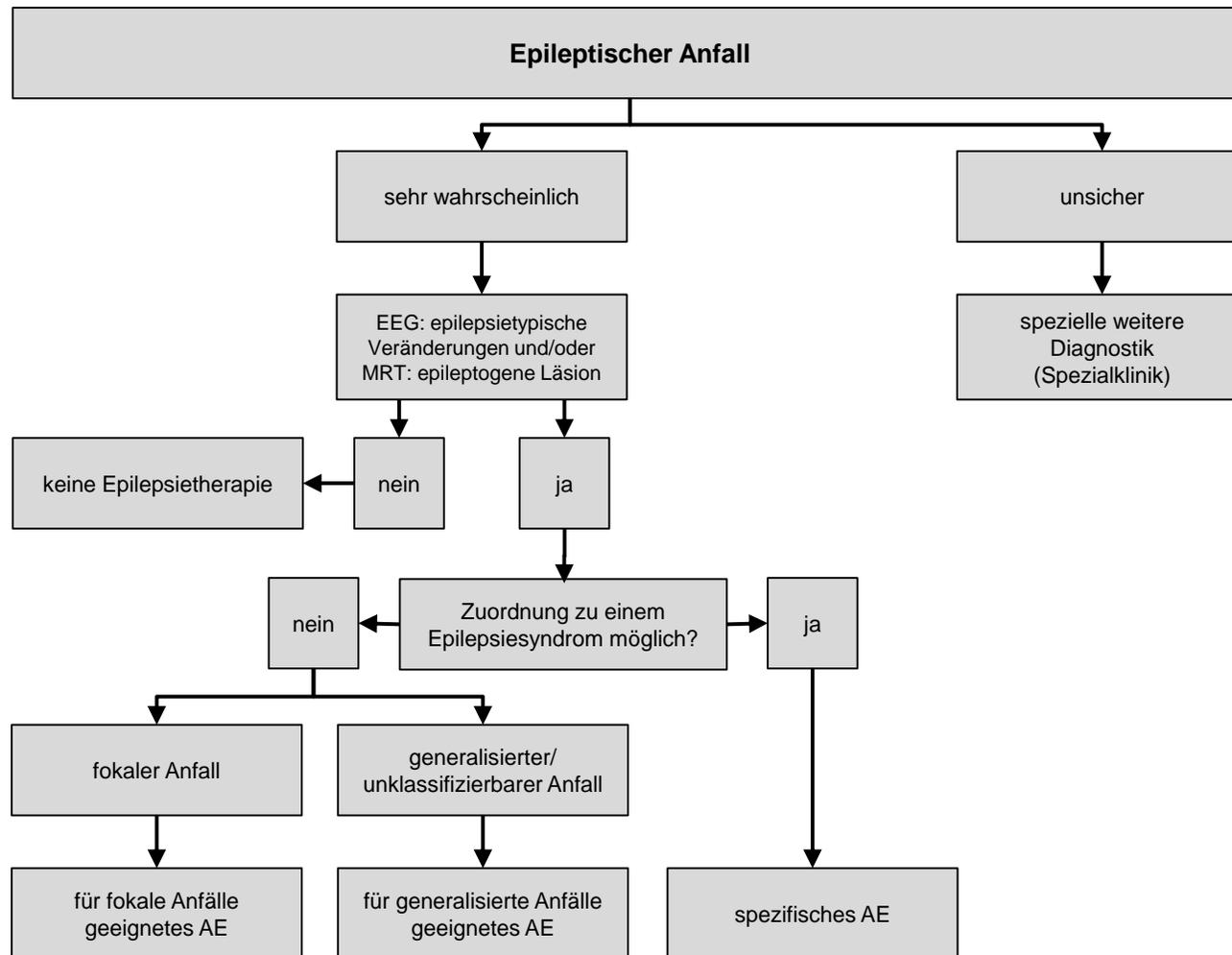
**A1 + A2:** epileptischer Anfall

**B:** psychogener nichtepileptischer Anfall

**C:** Synkope

Abbildung 2

Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall



**Tabelle 3**

**Wichtige iktuale Phänomene zur Differenzialdiagnose von epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen**

**Epileptischer Anfall:**

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

**Psychogener nicht-epileptischer Anfall:**

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

**(Konvulsive) Synkope:**

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

**REM-Schlaf-Verhaltensstörung:**

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

**Non-REM-Schlaf-Verhaltensstörung:**

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

**Transiente Globale Amnesie (TGA):**

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

**Paroxysmale Bewegungsstörung:**

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

## Bildgebung

Da ein epileptischer Anfall Symptom einer neurologischen Erkrankung sein kann, ist neben der klinisch neurologischen Untersuchung die Suche nach einer strukturellen Veränderung im Gehirn mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zwingend. Die MRT sollte nach den Empfehlungen in Tab. 4 durchgeführt und entsprechend von den Radiologen gefordert werden. Entwickelt sich eine chronische Epilepsie, sollte bei fehlender Auffälligkeit (kryptogene Epilepsie) die MRT in mehrjährigen Abständen in einer speziellen Einrichtung wiederholt werden, da Läsionen die Perspektive des Patienten in Richtung chirurgische Therapie verbessern (Wellmer et al., 2013)

Die Anforderungen an die Bildgebung sind bei fokalen Epilepsien besonders hoch. Computerisierte Nachbearbeitungen können, insbesondere bei kortikalen Entwicklungsstörungen (z.B. kortikale Dysplasien) hilfreich sein (Huppertz et al., 2008).

Das craniale Computertomogramm (CCT) kann vor allem in der Akutphase ergänzend sinnvoll sein, um u.a. intrakranielle Blutungen zu diagnostizieren und/ oder Verkalkungen (Fehlbildungstumore) zu entdecken.

**Tabelle 4**

**Empfehlungen für die Durchführung eines MRT beim ersten epileptischen Anfall oder Epilepsie**

Wichtung	Ebene	Orientierung
T <sub>1</sub>	Sagittal	Standard
T <sub>2</sub> – TSE	Axial	Standard
FLAIR	Axial/koronar	Standard
T <sub>1</sub>	Koronar	Standard
T <sub>2</sub> – TSE	Koronar	Temporal anguliert

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

## EEG

Die Epilepsie kann nur klinisch durch den Nachweis von Anfällen diagnostiziert werden, daher ist ein pathologisches EEG nicht beweisend für das Vorliegen einer Epilepsie. Nur eindeutige epilepsietypische EEG-Veränderungen haben diagnostische und therapeutische Konsequenzen (Niedermeyer et al., 2011). Andererseits schließt das Fehlen von epilepsietypischen Potenzialen eine Epilepsie nicht aus. Das EEG kann bei der Einordnung des spezifischen Epilepsiesyndroms helfen. Die Sensitivität des Routine-EEG, epilepsietypische Potenziale zwischen den Anfällen aufzuzeichnen, liegt nach vier EEG Untersuchungen je nach

Epilepsiesyndrom bei ca. 70–80% (Baldin et al., 2014). Weitere EEG Untersuchungen steigern die Ausbeute nicht wesentlich, wenn nicht spezielle EEG-Ableitungen wie Schlaf-EEG (im Rahmen eines Schlafentzugs-EEG, postprandialen EEG oder als Nacht-EEG) oder Langzeit-EEG durchgeführt werden. Diese sollten durchgeführt werden, wenn Standard-EEGs keine spezifische Pathologie aufweisen. Zeigt sich im Routine-EEG bereits epilepsietypische Aktivität, kann gerade ein Schlafentzugs-EEG ohne Zugewinn an Information das Risiko für dadurch provozierte epileptische Anfälle erhöhen. Bei unklaren Attacken wird eine Video-EEG-Aufzeichnung der Episoden zur Diagnosesicherung empfohlen. Dabei muss beachtet werden, dass ein Video-EEG nur bei häufigen Attacken mit ausreichender Wahrscheinlichkeit typische Attacken erfassen lassen wird. Allerdings kann auch das interiktale Langzeit-EEG manchmal hilfreich sein.

Sowohl ein anfallkongruenter epilepsietypischer EEG-Befund als auch eine Läsion in der MRT können bei einem ersten Anfall als Hinweis für eine Epilepsie gewertet werden (s. Kap. *Definition*). (Fisher et al., 2014).

Das EEG hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung verloren. Der klinische Einsatz konzentriert sich zunehmend auf Intensivstationen sowie die Diagnostik und den Verlauf von Epilepsien. Diese Reduktion hat vor allem im niedergelassenen Bereich zu deutlichen Qualitätseinschränkungen geführt. Gleichzeitig hat die Reduktion von mobilen Langzeit-EEGs in nicht spezialisierten Einrichtungen zu einem Verlust von Kenntnissen über Artefakte geführt. Umgekehrt entwickelt sich die Problematik falsch positiver Befunde mit entsprechenden Konsequenzen. Nur wirklich spezifische Veränderungen, die klar von Artefakten abgrenzbar sind, haben diagnostische und therapeutische Konsequenzen (Niedermeyer et al., 2011).

## Labor

Laboruntersuchungen (inkl. Liquordiagnostik) nach dem ersten Anfall dienen bei klinischem Verdacht (Encephalitis, etc.) der Diagnostik der anfallsauslösenden Grunderkrankung. Erste epileptische Anfälle können eine Autoimmunreaktion als Auslöser haben, welche durch entsprechende Antikörper-Diagnostik im Serum, ggf. auch im Liquor, objektiviert und spezifiziert werden kann (Petit-Pedrol et al., 2014; Vincent et al., 2011). Unter den Laborparametern ist lediglich die Erhöhung der Creatinkinase (CK) bis zu  $> 1000$  U/l 24–48 Stunden nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall außerhalb von Spezialeinrichtungen verlässlich. Prolaktinbestimmungen zum Beleg oder Ausschluss epileptischer Anfälle sollten wegen der Schwierigkeiten der Bewertung Spezialeinrichtungen vorbehalten sein, da die Gefahr von falsch positiven und falsch negativen Befunden und somit fehlerhaften Interpretationen besteht (Chen et al., 2005).

## Psychiatrische Komorbiditäten

Depression und die generalisierte Angsterkrankung sind häufige Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten (Télliez-Zenteno et al., 2007a). Die Diagnose und ggf. Behandlung ist für die Lebensqualität der Patienten bedeutsamer als Veränderungen in der Anfallsfrequenz (Gilliam,

2002). Bei schwer behandelbaren Patienten kann der Anteil mit Angststörungen bis zu 20% betragen (Brandt et al., 2010). In der Arzneimittelinformation vieler Antidepressiva wird ein Hinweis auf eine erhöhte Neigung zu epileptischen Anfällen gegeben, die bei antiepileptisch unbehandelten Patienten beobachtet wurden. Dies hält viele Ärzte davon ab, Antidepressiva bei behandelten Epilepsiepatienten einzusetzen. Die Befürchtung, dass Anfälle bei Einnahme üblicher Dosen von Antidepressiva zunehmen, ist nicht begründet (Alper et al., 2007). Meist reichen geringe Dosierungen antidepressiv wirksamer Medikamente aus, um eine komorbide Depression bei Epilepsiepatienten erfolgreich zu behandeln (Kühn et al., 2003). Leider bleiben noch zu viele depressive Epilepsie-Patienten unbehandelt.

Die im Jahr 2008 von der Food and Drug Administration (FDA) herausgegebene und 2009 aktualisierte Warnung, dass die Gabe von Antiepileptika zu einem erhöhten Suizidrisiko führen kann, hat zu Verunsicherung geführt (FDA 2009). In einer Fallkontrollstudie konnten lediglich einzelne Antiepileptika mit einem erhöhten Suizidrisiko in Verbindung gebracht werden, die absoluten Zahlen waren allerdings sehr gering (Andersohn et al., 2010). Die Ursachen der Depression bei Patienten sind vielfältig (Hoppe & Elger, 2011). Als Empfehlung gilt, die depressive Entwicklung zu erkennen und zu behandeln. Laut einer neuen Studie tragen psychiatrische Komorbiditäten zur Pharmakoresistenz und einer erhöhten Mortalität von Patienten mit Epilepsie bei (Fazel et al., 2013).

## Neuropsychologische Diagnostik bei Epilepsiepatienten

Die Leistungsfähigkeit von Epilepsiepatienten wird unter anderem durch die Grunderkrankung, das Anfallsleiden und (im positiven oder negativen Sinne) durch Medikamente modifiziert (Elger et al., 2004). Neuropsychologische Untersuchungen sind wichtige Kontrollparameter der Erkrankung und deren Behandlung. In der Praxis können z.B. Auswirkungen der Medikation durch einfache Testverfahren im Längsschnitt verfolgt werden (z.B. „EpiTrack“; Lutz & Helmstaedter, 2005). Dies ist besonders dann sinnvoll, wenn Medikamente erfahrungsgemäß kognitive Einschränkungen hervorrufen können.

Defizite in Leistung und Verhalten liegen häufig bereits bei Beginn der Epilepsie vor bzw. können dieser vorausgehen. Neuropsychologische Untersuchungen zu Erkrankungs- und vor Behandlungsbeginn helfen, dies zu dokumentieren und dienen als Ausgangspunkt für Verlaufskontrollen hinsichtlich Erkrankung und Behandlung (Helmstaedter et al., 2014; Pohlmann Eden et al., 2015; Wilson et al., 2015).

Eine große Bedeutung hat die neuropsychologische Untersuchung im Rahmen der epilepsiechirurgischen Diagnostik, wo sie für die Lokalisation und zur Risikoabschätzung kognitiver postoperativer Störungen hilfreich ist und dazu dient, postoperative Veränderungen zu objektivieren. Schließlich hilft die Neuropsychologie bei der Indikationsstellung zur Therapie von Leistungsdefiziten.

Neuropsychologische Testungen bei Epilepsiepatienten sollten mit einer speziellen Expertise verbunden sein, da die Interaktion zwischen Medikation, Anfällen, postiktalen Zuständen und Lokalisation fokaler Epilepsien berücksichtigt werden muss (Helmstaedter, 2004).

Empfehlungen für Testverfahren gibt es seitens nationaler (Witt & Helmstaedter, 2009) oder internationaler Task Forces (Wilson et al., 2015).

## Therapie

### Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Nach dem ersten Anfall kann, – nach mehreren Anfällen sollte – eine Therapie der Epilepsie begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss, sofern es sich nicht um akut symptomatische Anfälle handelt. Ist der erste Anfall ein tonisch-klonischer bzw. bilateral konvulsiver bzw. Grand-Mal-Anfall, ist besonders nach vorhergehenden fokalen Anfällen und morgendlichen Myoklonien zu fragen, da diese Anfälle vom Patienten oft nicht wahrgenommen werden oder von ihm oder seinen Angehörigen nicht als epileptische Anfälle erkannt werden. Ohne Therapie steigt das Rezidivrisiko.

Ein einziger epileptischer Anfall ohne Zusatzbefund stellt nur bei Wunsch des Patienten eine Indikation für eine antiepileptische Therapie dar. Bei sehr seltenen oder nicht als belastend empfundenen Anfällen muss das Nutzen/ Risiko Profil einer Therapie auch unter Compliance- und sozialmedizinischen Gesichtspunkten abgewogen werden. Treten Anfälle in mehrjährigen Abständen auf (sog. Oligo-Epilepsie, > 3–5 Jahre), wird die Indikation zur Therapie individuell gehandhabt, da ein Therapieerfolg nur sehr langfristig zu überprüfen ist. Ein Langzeit-Video-EEG kann hilfreich sein, um nicht wahrgenommene Anfälle zu erfassen.

### Pharmakotherapie

Entgegen ihrer Bezeichnung wirken die sog. Antiepileptika nicht antiepileptisch im eigentlichen Sinn, d.h. sie beeinflussen die Epileptogenität der zugrundeliegenden Epilepsie nicht. Sie sind vielmehr „Anfallsblocker“ und erhöhen damit die „Schwelle“ des Gehirns für das Auftreten von Anfällen. Dies bedeutet, dass eine pharmakologische Therapie nicht als kurativ, sondern als symptomatisch angesehen werden sollte und Antiepileptika besser als Antikonvulsiva bezeichnet werden sollten. Aus Rücksicht auf Konventionen und die meist englischsprachige Fachliteratur (antiepileptic drug, AED) wird in dieser Leitlinie der Begriff Antiepileptika durchgehend verwendet. Wird die Therapie bei nach wie vor gegebener Epileptogenität (Nachweis durch Anfälle als Symptome der Aktivität der Epilepsie, eine epileptogene Läsion im MRT und/oder epilepsietypische EEG-Aktivität) beendet, sind Anfallsrezidive mit höherer Wahrscheinlichkeit zu befürchten als ohne Vorliegen solcher Risikoindikatoren.

Insgesamt stehen mehr als 20 Medikamente zur Anfallsbehandlung zur Verfügung (s. Tab. 5). Das primäre Ziel der Therapie ist Anfallsfreiheit bei guter Verträglichkeit der Medikamente. Verträglichkeit bezieht sich auf klassische pharmakodynamische Nebenwirkungen (dosisabhängig) wie Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder sowie auf idiosynkratische

Nebenwirkungen, die weitgehend dosisunabhängig sind (z.B. Lebersversagen bei VPA, allergische Hautreaktionen, spezifische kognitive Effekte). Langzeit-Unverträglichkeiten können durch die Toxizität der Medikamente (z.B. Polyneuropathie bei PHT oder Gesichtsfeldausfälle bei VGB) entstehen. Eine detaillierte Darstellung zu Nebenwirkungen der Antiepileptika findet sich bei Perucca & Gilliam, 2012; die pharmakokinetischen Probleme werden im Abschnitt *Pharmakokinetik* dargestellt.

**Tabelle 5**  
**Medikamente zur Anfallskontrolle**

Substanzname	Kürzel	Erste Zieldosis	Maximaldosis	Titration-Geschwindigkeit	Enzym-Induktion + Enzym-Hemmung -	Zulassung
Brivaracetam***	BRV	50–100 mg/d	200 mg/d	s	(+)	Add-on, FE
Carbamazepin +	CBZ	600 mg/d	1600 mg/d	m	+	MT, FE
Gabapentin +	GBP	900 mg/d	3600 mg/d	s		MT, FE
Lacosamid ***	LCM	200 mg/d	400–600 mg/dE	s – m		MT, FE
Eslicarbazepinacetat ##	ESL	800 mg/d	1200 mg/d	s – m		Add-on, MT, FE
Lamotrigin **	LTG	100 mg/d	600 mg/d	l		MT, FE, IGE
Levetiracetam ***	LEV	1000 mg/d	3000 mg/d	s		MT, FE, IGE (Add-on)
I Oxcarbazepin + ****	OXC	900 mg/d	2400 mg/d	m	+	MT, FE
Perampanel §	PER	4 mg/d	12 mg/d	m – l		Add-on, FE, IGE
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
Topiramate	TPM	100 mg/d	400 mg/d	m – l		MT, FE, IGE
Valproinsäure ***	VPA	750 mg/d	2000 mg/d	m	–	MT, FE, IGE
Zonisamid	ZNS	200 mg/d	500 mg/d	l		MT, FE
Acetazolamid €	AZA	250 mg/d	1000 mg/d	s		Add-on
Bromid	Br	1000 mg/d	4000 mg/d	l		MT, IGE
II Clobazam	CLB	15 mg/d	30 mg/d	s		FE, IGE
Clonazepam ***	CLZ	2 mg/d	6 mg/d	s		FE, IGE
Ethosuximid	ESM	1000 mg/d	2000 mg/d	m		MT (nur Absenzen)

Substanzname	Kürzel	Erste Zieldosis	Maximaldosis	Titration-Geschwindigkeit	Enzym-Induktion + Enzym-Hemmung -	Zulassung
Felbamat	FBM	1200 mg/d	3600 mg/d	l		MT, nur LGS
Mesuximid #	MSM	600 mg/d	1200 mg/d	l	+	MT, IGE, FE (Add-on)
Midazolam §		10 mg/d	20 mg/d			off-label (Akuttherapie)
Piracetam		24mg/d	48 mg/d	s		off-label;PME, LAS
Primidon	PRM	750 mg/d	1500 mg/d	l	+	MT, FE, IGE
Retigabin §	RTG	600 mg/d	1200 mg/d	m	+	Add-on, FE
Rufinamid	RUF	1000 mg/d	3200 mg/d	m	+	Add-on (nur LGS)
Stiripentol *****	STP	50 mg/kg KG./d		m – l	+	Add-on (nur SMEI)
Sultiam++	STM	200 mg/d	400 mg/d	s	-	Add-on, FE
Vigabatrin +	VGB	2000 mg/d	4000 mg/d	l	+	Add-on, FE

**MT** = Monotherapie, **Add-on** = Zusatztherapie, **FE** = fokale Epilepsie, **IGE** = Idiopathisch generalisierte Epilepsie, **LGS** = Lennox-Gastaut-Syndrom, **SMEI** = Severe myoclonic epilepsy in infancy, **PME** = Progressive Myoklonusepilepsie; **LAS** = Lance-Adams-Syndrom

Titration: **l** = langsame Titrationsgeschwindigkeit, **m** = mittlere Titrationsgeschwindigkeit, **s** = sehr rasche Titration möglich

\* Die zugelassene Tageshöchstdosis kann nach Rücksprache mit dem Patienten bei guter Verträglichkeit im Rahmen eines Heilversuchs überschritten werden. Vor allem in Kombinationstherapie können diese Dosen aufgrund der Pharmakodynamik zu erheblichen Nebenwirkungen führen. (Einige der hier als Obergrenze angegebenen Dosen liegen oberhalb der in Deutschland, Luxemburg, Österreich und der Schweiz zugelassenen Bereiche. Daher bedeutet dies eine „off label“-Therapie).

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

\*\*\* Intravenös verfügbar.

\*\*\*\* Die retardierte Form ist besser verträglich.

\*\*\*\*\* Wenn die Anfälle mit CLB und VPA nicht ausreichend kontrolliert werden können.

£ Maximal-Dosis Lacosamid bei Zusatztherapie 400mg/d, bei Monotherapie 600 mg/d

§ z.Zt. in Deutschland nicht verfügbar, Bezug nur über das Ausland möglich.

# In Österreich nicht im Handel.

## Bei fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung als Add-on bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren sowie als Monotherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.

€ Ausschließlich unter dem Handelsnamen Diamox® zur Behandlung der Epilepsie zugelassen.

§ Im Erwachsenenalter ohne Zulassung; wird aber als Buccolam® mit 10–20 mg/d zur Akuttherapie bei länger anhaltenden Krampfanfällen/Serien eingesetzt.

+ Können Anfälle bei IGE provozieren.

++ Die Effekte von STM auf das CYP450-System sind unzureichend untersucht; Anstiege von PHT und CBZ-Epoxid sind möglich.

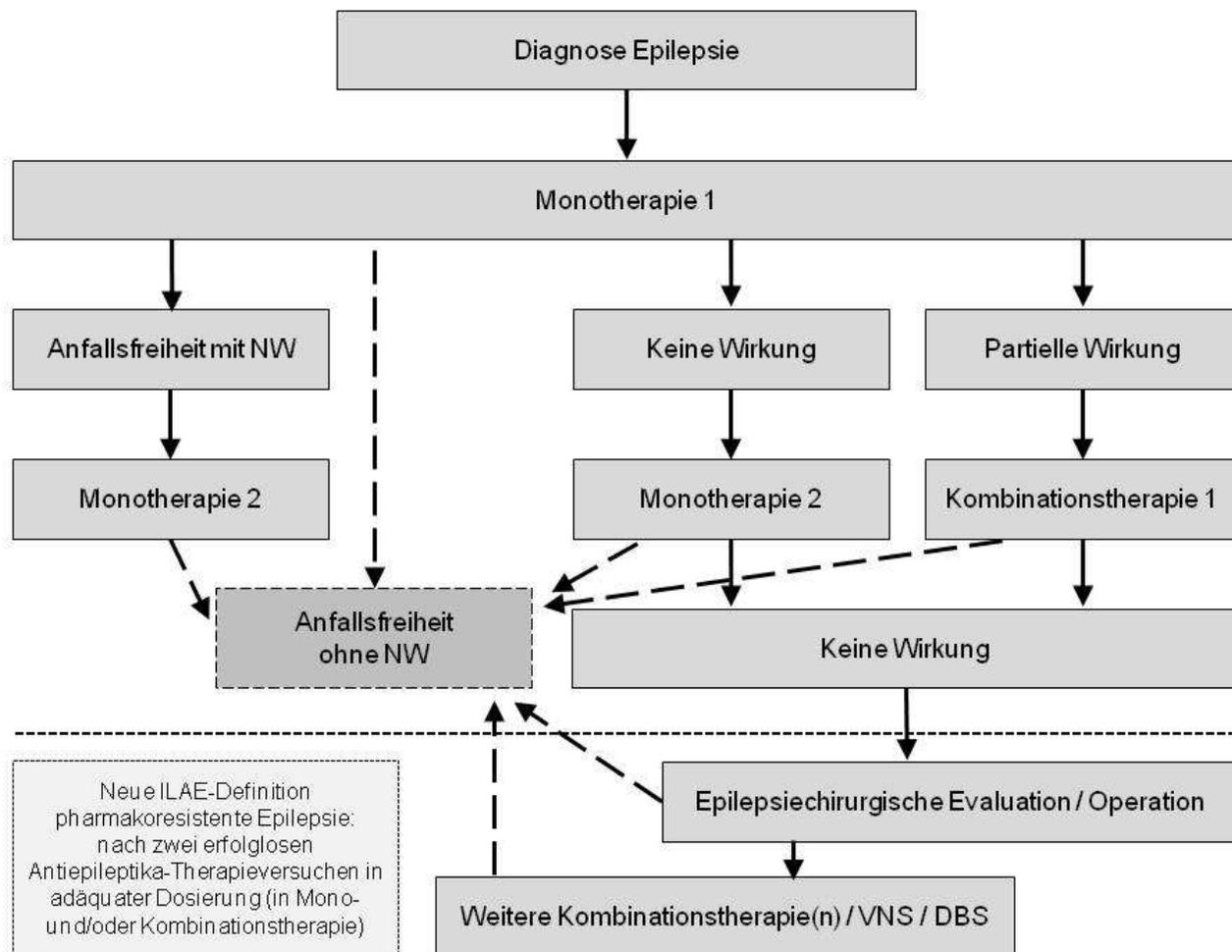
Bei der Auswahl der Medikamente, insbesondere zu Therapiebeginn, spielt außerhalb der idiopathisch-generalisierten Epilepsien oder spezieller Syndrome die Wirksamkeit eines Medikaments eine untergeordnete Rolle, weil sich in klinischen Studien die meisten zugelassenen Antiepileptika in ihrer Wirksamkeit nicht relevant voneinander unterscheiden. Zur Entscheidung sollte insbesondere die individuelle Situation der Patienten (Patientenwunsch, Körpergewicht, Geschlecht, kognitive Leistungsfähigkeit, psychiatrische Komorbidität, Komedikation etc.) berücksichtigt werden. Daneben ist die Pharmakokinetik eines Medikaments wegen der Langzeiteffekte und -probleme durch Enzymhemmung und -induktion (s. Abschn. *Pharmakokinetik*) wichtig (orale Kontrazeption, Interaktionen mit anderen Medikamenten etc.) Da die Mehrzahl aller Patienten eine Langzeittherapie (oft lebenslang) benötigt, sind Medikamente ohne Enzyminduktion oder -hemmung – wenn möglich – zu bevorzugen. Da im Lebensverlauf in der Regel weitere behandlungsbedürftige Krankheiten auftreten, müssen medikamentöse Interaktionen bedacht werden.

Auf der Basis der obigen Argumentation sind bei fokalen Epilepsien (s. Abb. 3) LTG und LEV die bevorzugten Mittel der ersten Wahl, alternativ, aber denkbar sind die entsprechend zugelassenen Medikamente CBZ, GBP, LCM, OXC, TPM, VPA oder ZNS (Baulac et al., 2012). CBZ als Enzyminduktor und VPA als Enzymhemmer und problematisches Medikament in der Schwangerschaft sollten nachrangig betrachtet werden (s. Abschn. *Patientinnen*). Bei Kombinationen sind die Empfehlungen schwieriger. Wenn LEV die Ausgangssubstanz ist, kann im Prinzip mit allen zugelassenen Antiepileptika kombiniert werden. Ist die Erstmedikation eines der anderen Antiepileptika, können pharmakokinetische und -dynamische Probleme auftreten (z.B. Abfall der LTG-Blutspiegel durch Enzyminduktoren, Anstieg durch Enzymhemmer etc.).

Eine detaillierte Darstellung findet sich in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter (DGfE 2013).

Abbildung 3

Algorithmus zur Vorgehensweise bei fokaler Epilepsie (nach DGfE)



LTG und LEV provozieren in der Regel bei idiopathisch generalisierten Epilepsien keine Anfälle und sind therapeutisch wirksam (Brodie et al., 2007; Marson et al., 2007a, b; Trinka et al., 2013). Allerdings wurde unter LTG beim Dravet-Syndrom, aber auch bei juveniler myoklonischer Epilepsie, eine gelegentliche Zunahme myoklonischer Anfälle beschrieben. LEV wird darüber hinaus – mit Ausnahme einer nicht hepatischen Hydrolyse – nicht metabolisiert und muss nicht langwierig aufdosiert werden. Es verursacht äußerst selten idiosynkratischen Hautreaktionen und führt nicht zu störenden Interaktionen.

Bei LEV ist das Risiko psychiatrischer Nebenwirkungen zu beachten. Diese Substanz hat aber in der täglichen Therapie im Vergleich zu den klassischen Antiepileptika den entscheidenden Vorteil der fehlenden Enzyminduktion/-hemmung und der fehlenden Beeinflussbarkeit durch Enzyminduktoren/-hemmer (Helmstaedter et al., 2008).

Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien weist die SANAD-Studie (Marson et al., 2007 a, b) hinsichtlich des Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofils eine Überlegenheit von VPA gegenüber TPM und LTG auf. Die Unterschiede zu TPM liegen nicht in der Wirksamkeit, sondern in der besseren Verträglichkeit von VPA. Die Empfehlung gilt hier, wenn möglich unter Berücksichtigung aller individuell wesentlichen Gesichtspunkte (s. Abschn. *Patientinnen*), VPA auch weiterhin als Erstmedikation einzusetzen.

Die in der KOMET-Studie (Trinka et al., 2013) dargestellte, nur noch geringe Überlegenheit von VPA gegenüber LEV kann bedacht werden. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei idiopathisch-generalisierten Epilepsien LEV nur eine Zulassung als add-on-Therapie hat. Obwohl nicht zugelassen, gibt es gute Erfahrungen für LEV bei juveniler myoklonischer Epilepsie in der Monotherapie (Specchio et al., 2008; Sharpe et al., 2008).

Die Überlegenheit von Ethosuximid (ESM) bei Absence-Epilepsie des Schulalters (Childhood Absence Epilepsy) ist gut belegt (Glauser et al., 2010, 2013). Nach klinischen Erfahrungen ist ESM auch ein sinnvolles Add-on Präparat bei der Behandlung von Absencen bei anderen idiopathisch generalisierten Epilepsien, die durch die Standardmedikation nicht kontrolliert werden.

Bei erfolgloser Ersttherapie sollte entsprechend des Schemas zur Pharmakoresistenz (Abb. 4) vorgegangen werden (Schiller & Najjar, 2008). Zur optimalen Kombination der Antiepileptika bei einer Kombinationstherapie liegen keine brauchbaren klinischen Studien vor. Untersuchungen der Elementarprozesse zeigen, dass der Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker CBZ anders wirkt als die sehr ähnlichen Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker OXC/ ESL, sodass beide Medikamentengruppen evtl. in einzelnen Fällen sukzessiv oder additiv eingesetzt werden könnten (Doeser et al., 2014; Gil-Nagel et al., 2013).

Kombinationstherapien bedeuten ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten, insbesondere dann, wenn die pharmakokinetischen Eigenschaften dies begünstigen. So kann die Kombination von VPA und LTG sehr erfolgreich sein (Brodie & Yuen, 1997), aber auch in höheren Dosierungen mit einer erheblichen Toxizität einhergehen (Martin et al., 2011). Die Blutspiegelbestimmung (s. Abschn. *Blutspiegel*) zur Interpretation toxischer Nebenwirkungen versagt bei Kombinationen nicht selten, da auch nicht gemessene Pro-Drugs und

Abbauprodukte eine Rolle spielen.

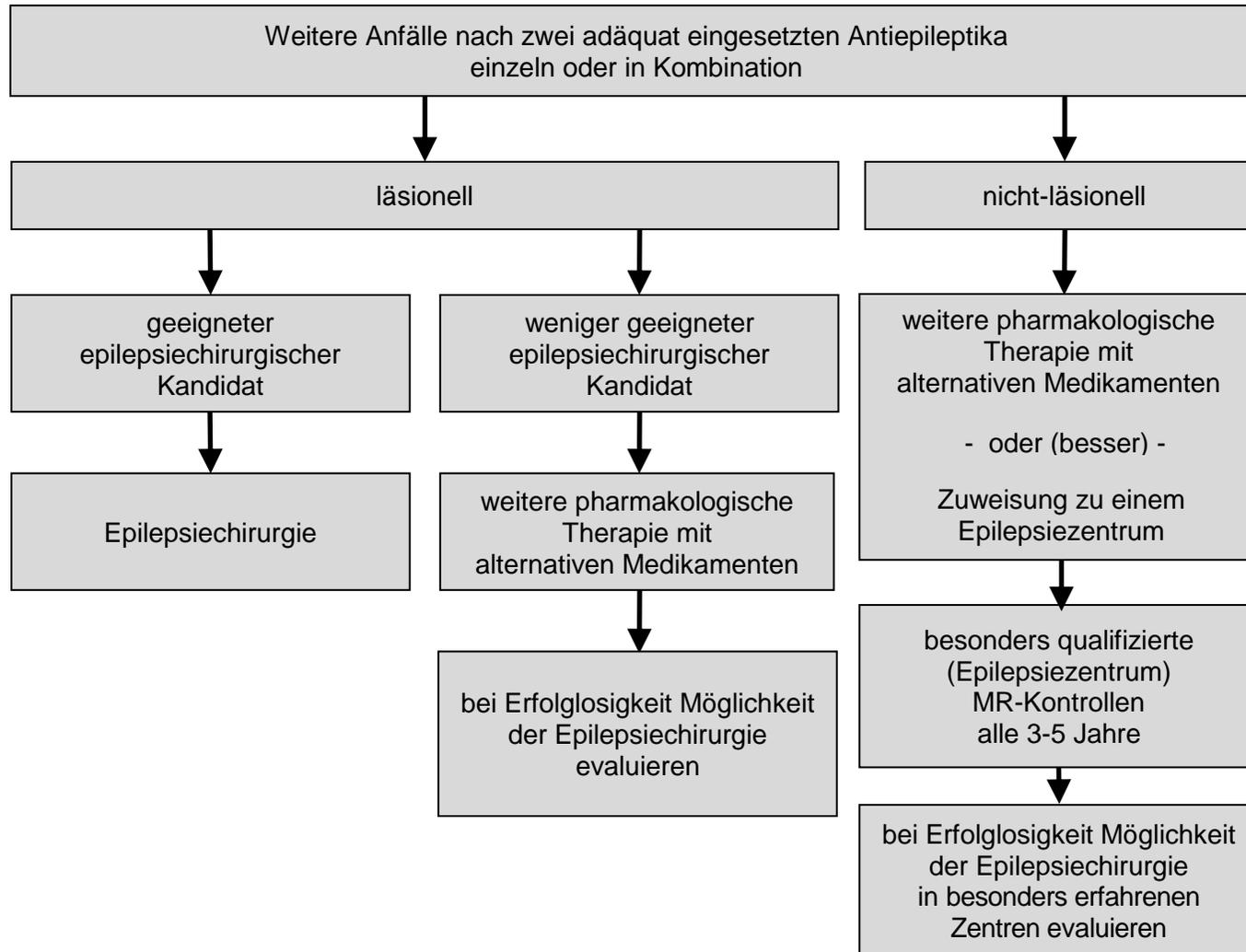
In der klinischen Praxis wird üblicherweise ein zweites, später u.U. als alternative Monotherapie geplantes Medikament hinzu gegeben. Bei Anfallsfreiheit ist die Fortsetzung der Kombinationstherapie naheliegend, wenn dies der Patient wünscht. Bei Unverträglichkeit kann auf eine Monotherapie mit dem zuletzt hinzugegebenen Medikament übergegangen werden. Polytherapien mit drei oder mehr Medikamenten sollten möglichst vermieden werden (French & Faught, 2009). Die Umsetzung auf ein zweites Medikament hat bei nicht ausreichender Wirkung der Ersttherapie eine Erfolgchance bzgl. Anfallsfreiheit von bis zu 10–15%. Die Chancen für Anfallsfreiheit sind am besten bei bis zu zwei vorher eingenommenen Antiepileptika und nehmen danach stetig ab (Schiller & Najjar, 2008; Sillanpää & Schmidt, 2009). Neuere, allerdings kleinere Studien deuten die Möglichkeit an, dass auch bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten, die schon mehrere Medikamente erhielten, durch den Einsatz weiterer Antiepileptika noch eine 10–15%ige Chance besteht, eine zumindest passagere Anfallsfreiheit von 6–12 Monaten zu erreichen (Callaghan et al., 2011, Luciano & Shorvon, 2007; Steinhoff et al., 2012; Steinhoff 2014).

Insgesamt ist jedoch die Perspektive einer Kombination von Medikamenten bei schwer behandelbaren Epilepsien (ca. 1/3 aller Epilepsien) sehr moderat. Eine Metaanalyse der Zugabe moderner Antiepileptika in placebokontrollierten Studien zeigt 8% Anfallsfreiheit gegenüber 2% bei Placebo (Beyenburg et al., 2010). Eine Metaanalyse auf der Basis placebokontrollierter Studien kann allerdings auf den oft komplexen klinischen Alltag nicht ohne weiteres extrapoliert werden.

Detaillierte pharmakologische Kenntnisse der Antiepileptika helfen, bei Kombinationstherapien Nebenwirkungen zu vermeiden und den klinischen Nutzen einer neuen Substanz voll auszuschöpfen. Insbesondere pharmakodynamische Nebenwirkungen verhindern dies. Hier empfiehlt sich die sogenannte 1 ½ -Therapie. Dies bedeutet, dass spätestens bei Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie nicht das hinzugegebene, sondern das bereits vorhandene Medikament um bis zu 50% reduziert wird (Elger & Schmidt, 2008).

Erwachsene Patienten können mit dem ersten Medikament zu 50% und mit Änderungen der Medikamente in weiteren 20% der Fälle anfallsfrei werden (Brodie et al., 2012). Da etwa zwei Drittel aller anfallsfreien Patienten auch nach geplantem Absetzen der Medikamente anfallsfrei bleibt, müssen etwa 55% aller erwachsenen Patienten lebenslang ein Antiepileptikum einnehmen. Die Langzeiterfolge der Epilepsitherapie sind im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen des Gehirns daher vergleichsweise sehr positiv anzusehen.

**Abbildung 4**  
**Algorithmus zur Pharmakoresistenz**



## Pharmakokinetik

Die Enzyminduktion verursacht eine Wirksamkeitsabschwächung von häufig gebrauchten und oft lebenswichtigen Medikamenten:

- [ kardiovaskuläre Medikamente:  $\beta$ -Blocker (Propranolol, Metoprolol, Alprenolol), Dihydropyridin, Calcium-Antagonisten (Nifedipin, Felodipin, Nimodipin, Nisoldipin), andere Antihypertensiva (Verapamil) und Antiarrhythmika (Amiodaron u.a.) (Patsalos & Perucca, 2003; Perucca, 2006).
- [ Statine: Enzyminduzierende Antiepileptika führen zu einer Wirkungsabschwächung von sog. CYP3A4-Statinen (Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin), mit sog. non-CYP3A4-Statinen (Rosuvastatin, Fluvastatin) bestehen hingegen keine Interaktionen.
- [ Antidepressiva und Neuroleptika. Enzyminduzierende Antiepileptika senken signifikant die Plasmakonzentration von Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Mianserin, Bupropion, SSRIs, SNRIs) und Neuroleptika (Haloperidol, Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon) (Wong et al., 2001; Spina & Perucca, 2002; Patsalos & Perucca, 2003).
- [ Chemotherapeutika: Während enzyminduzierenden Antiepileptika die Wirksamkeit von zahlreichen Chemotherapeutika (Nitrosoharnstoffe, Paclitaxel, Cyclophosphamid, Etoposid, Topotecan, Irinotecan, Thiotepa, Doxorubicin, Methotrexat etc.) vermindern, können enzyminhibierende Antiepileptika zu einer Zunahme der Toxizität von Chemotherapeutika (Nitrosoharnstoffe, Cis-platin, Etoposid etc.) führen (Vecht et al., 2003). Die Komedikation mit enzym-induzierenden Antiepileptika führt zu einer Verkürzung der Überlebenszeit und des progressions-freien Überlebens bei Leukämien und bei Patienten mit Glioblastomen und malignen Gliomen (Relling et al., 2000; Oberndorfer et al., 2005; Cloughesy et al., 2006; Reardon et al., 2010). In einer rezenten Studie konnte ein signifikant längeres Überleben bei Glioblastom-Patienten, die mit VPA behandelt wurden, gezeigt werden, wobei dieser positive Effekt einer Hemmung der Histondeacetylase zugeschrieben wurde (Guthrie & El-jamel, 2013).
- [ Immunsuppressiva und antiretrovirale Substanzen: Enzyminduzierende Antiepileptika senken die Plasmakonzentration von Cortison, Cyclosporin, Tacrolimus und antiretroviralen Substanzen (Lopinavir, Ritonavir (Protease-Inhibitoren), Nevirapine, Efavirenz (nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)), was zu Problemen bei Cortisontherapie, bei transplantierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektionen führt (Birbeck et al., 2012).
- [ Orale Kontrazeptiva: Die folgenden Antiepileptika interferieren mit der Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva: CBZ, ESL, OXC, PER, PHT, PB, PRM, TPM. Hingegen bestehen mit BRV, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, RTG, VPA und ZNS keine Interaktionen. Die Meinung zu LTG ist nicht einheitlich. Ein klinisch relevanter Effekt von LTG besteht aber vermutlich nicht. Es gibt keinen publizierten Fall einer Schwangerschaft unter LTG und hormoneller Kontrazeption.

Die Enzyminduktion benötigt etwa 14 Tage; die Enzymhemmung setzt mit Beginn der Therapie des Enzymhemmers ein. Wichtigster Enzymhemmer ist VPA. Auch verstärkte Wirkungen anderer Medikamente müssen unter diesem Gesichtspunkt betrachtet werden.

Der chronische Gebrauch von enzyminduzierenden Antiepileptika kann auch zu veränderten Laborwerten führen. So verändern enzyminduzierende Antiepileptika kardiovaskulär relevante Laborparameter, die als Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen gelten (erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin, Homocystein, CRP, TBARS (thiobarbituric acid reactive substances = Maß für Lipidperoxidation als Indikator für oxidativen Stress); verminderte Folsäurespiegel; signifikant erhöhte CCA-IMT (Intimadicke der Arteria carotis communis = Surrogatmarker für Herzinfarkt und Schlaganfall) (Chuang et al., 2012). Bei Umstellung auf nicht-enzyminduzierende Antiepileptika normalisieren sich diese Labor-Parameter (Mintzer et al., 2009).

Auch können Enzyminduktoren zu einem kritischen Vitaminmangel (Folsäure oder Vitamin B12) und höheren Homocystein-Spiegeln führen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zur Folge haben (Linnebank et al., 2011).

Der Gebrauch von enzyminduzierenden Antiepileptika ist zudem ein Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten (Vestergaard et al., 2004; Carbone et al., 2010).

Enzyminduzierenden Antiepileptika und VPA führen potentiell zu einer reduzierten Knochendichte. Bei Enzyminduktoren wird als Mechanismus eine durch die Enzym-induktion beschleunigte Verstoffwechslung von Vitamin D zu polaren inaktiven Metaboliten angenommen (Sheth & Harden, 2007; El-Hajj Fuleihan et al., 2008; Pack, 2008). In einer rezenten Studie zeigte sich nach Umstellung von einem Enzyminduktor (PHT) auf ein Antiepileptikum ohne enzyminduktive Eigenschaften (LEV) eine signifikante Zunahme der Knochendichte und der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D, während es bei fortgesetzter Therapie mit dem Enzyminduktor zu einem weiteren Abfall von Knochendichte und 25-Hydroxy-Vitamin D kam (Phabphal et al., 2013).

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 auszuwählen. Hierzu gehören u.a. LTG und LEV, bei denen eine ähnliche Wirksamkeit wie bei CBZ nachgewiesen wurde (Brodie et al., 2007; Marson et al., 2007a, b), die aber im Gegensatz zu CBZ keine Enzyminduktion aufweisen.

## Einsatz generischer Antiepileptika

Einsparungen im Gesundheitswesen erzwingen zunehmend den Ersatz von Originalpräparaten. Die zulässige Spannbreite der Schwankung der Bioverfügbarkeit von Generika gegenüber dem Originalpräparat beträgt 25% nach oben und 20% nach unten (Bialer, 2007). Ein Austausch zweier Generika untereinander kann im Extremfall eine Schwankungsbreite über 40% bedeuten.

Diesem Risiko sollte der Patient nicht ausgesetzt werden. Schwankungsbreiten von 10–20% kommen bei vielen Patienten bei Mehrfachmessungen und wechselndem Einnahmezeitpunkt eines Medikamentes vor. Fallberichte zeigen allerdings, dass es nach langjähriger Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum zu einem Anfallsrezidiv kam. Im Einzelfall muss daher dieses Risiko abgeschätzt und Nutzen gegen Risiko abgewogen werden, da der Arzt für die Medikamentenentscheidung auch die juristische Verantwortung trägt und dies auch auf dem Rezept durchsetzen kann („aut idem“ Kreuz; Heaney & Sander, 2007; Krämer et al., 2007). Es muss 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).

Die Leitlinienempfehlung zum Einsatz von Generika in der Epilepsitherapie lautet daher:

Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist sinnvoll, um den Kostendruck vor allem im niedergelassenen Bereich zu vermindern. Ein unkontrollierter Wechsel zwischen Generika und/oder Originalpräparaten ist aus den oben genannten Gründen in jedem Fall zu vermeiden. Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann auch dann erwogen werden, wenn der Patient es aus Kostengründen wünscht, weil er beim Originalpräparat erheblich zuzahlen muss. 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 wiedergewonnen 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 Medikamenten-Wechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum (und umgekehrt) ein.

Neben dem oben aufgeführten Problem wird durch wirtschaftliche Analysen deutlich, dass Generika wegen der Folgekosten (Krankenhausaufenthalte, Notfallversorgung) häufig nicht den erwünschten Einspareffekt haben (Helmers et al., 2010; Elger & Gaudig, 2010; Steinhoff et al., 2009).

Ein besonderes Problem ergibt sich während Klinikaufenthalten. Da ein Klinikum das entsprechende Generikum nicht immer vorrätig halten kann, kommt es hier oft zwangsläufig zum Wechsel des Medikaments. Die Kontrolle erfolgt unter dieser speziellen Situation entweder durch entsprechende Blutspiegelkontrollen oder in besonderen Fällen auch durch die Aufforderung an den Patienten, sein Präparat mitzubringen und einzunehmen (Krauss et al., 2011). Der Wechsel auf ein Originalpräparat sollte in dieser Situation vermieden werden, um den nachfolgenden Kostendruck zu reduzieren.

## Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika

Mithilfe der Blutspiegel wird die aktuelle Serum-Konzentration eines Medikamentes bestimmt. Strittig ist oft die Frage, unter welchen Konditionen die Blutabnahme empfohlen wird. Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) empfiehlt eine Abnahme unmittelbar vor der nächsten regulären Dosisaufnahme (Patsalos et al., 2008). Da dies in der Praxis oft unrealistisch

ist, wird empfohlen, die reguläre Einnahme nicht länger als 2–3 Stunden zu verschieben. Gleichzeitig sollte der Einnahmezeitpunkt der letzten Dosis und der Zeitpunkt der Blutabnahme dokumentiert werden. Je kürzer die Halbwertszeit der zu bestimmenden Medikamente ist, umso wichtiger wird der Zeitpunkt der Untersuchung für die Beurteilung des Ergebnisses.

Die Empfehlungen der ILAE basieren auf den damals bevorzugt eingesetzten Medikamenten CBZ und VPA, jeweils unretardiert. Diese werden in Deutschland nur noch selten eingesetzt. Die Leitlinie empfiehlt, die Blutspiegel vorzugsweise im Steady-State zu bestimmen.

Bei der Interpretation von Blutspiegeln ist zu beachten:

- [ Ungewöhnlich niedrigen oder hohen Serumspiegelkonzentrationen können nicht nur Einnahmefehler zugrunde liegen, sondern auch die Einnahme enzyminduzierender oder -hemmender Medikamente.
- [ Liegen bereits hohe Blutspiegel vor, ist die weitere Konzeptbildung (z.B. Steigerung der Medikamentendosis) bezüglich der Gefahr der Intoxikation besonders intensiv mit den Patienten zu besprechen.
- [ Der sog. therapeutische Bereich ist nicht nur individuell verschieden, sondern auch oft willkürlich gewählt. Seine Wertigkeit ist nur im klinischen Kontext von Anfallskontrolle und unerwünschten Nebenwirkungen zu sehen. Im Bedarfsfall sollten spezialisierte Zentren zur Wertigkeit befragt werden. Hat ein Patient Nebenwirkungen, dann ist dieser individuelle Spiegel für ihn zu hoch, hat er immer noch Anfälle und keine Nebenwirkungen, dann ist die Dosis möglicherweise noch unzureichend. (Perucca et al., 2009)
- [ Eine Blutspiegelkontrolle empfiehlt sich bei Anfallsrezidiv nach langer Anfallsfreiheit zeitnah nach dem Anfall, um eine Erklärung für den Anfall zu erhalten (unzureichende Einnahme, Serumspiegelabfall durch Interaktion etc.).

## Spezielle Patientengruppen

### Ältere Patienten

Jenseits des 60. Lebensjahres beginnt ein Drittel aller Epilepsien. Die Behandlung mit Antiepileptika ist durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in dieser Patientengruppe besonders nebenwirkungsreich. Der ältere Patient ist bzgl. seiner Nebenwirkungen besonders sorgfältig zu überprüfen, da Stürze fatale Folgen und Medikamente bei evtl. bestehender Vorschädigung des Gehirns erhebliche Auswirkungen haben können. Es liegen wenige Studien mit ausreichender Patientenzahl vor. Neben GBP und LTG ist LEV bei vergleichbarer Wirksamkeit aus pharmakologischen Überlegungen heraus eine weitere sinnvolle Substanz, wobei LEV bei vergleichbarer Wirksamkeit besser verträglich war als retardiertes CBZ (Werhahn et al., 2015). Kleine Studien zeigen, dass VPA in dieser Altersgruppe ebenfalls gut einsetzbar ist. Die klinische Erfahrung zeigt hingegen, dass insbesondere bei alten Menschen VPA sehr viele Nebenwirkungen haben kann. In dieser Altersgruppe wird nicht retardiertes CBZ im Vergleich zu LTG und GBP schlechter vertragen

(Rowan et al., 2005). Retardiertes CBZ hatte allerdings in einer europäischen Studie keine Nachteile im Vergleich zu LTG (Saetre et al., 2007). Grundsätzlich gilt in dieser Altersgruppe eine niedrige erste Zieldosis und langsame Titration („start low and go slow“). OXC und ESL sind in dieser Altersgruppe problematisch, da die Neigung zu Hyponatriämien durch den Einsatz von Diuretika verstärkt werden kann (Kim et al., 2014) und Hyponatriämien im höheren Lebensalter generell unter OXC häufiger vorkommen sollen, obwohl die Literatur hierzu nicht völlig übereinstimmend ist (Steinhoff, 2009). Ein eintägiger Durstversuch lässt das Natrium ansteigen und differenziert gut zwischen Nebenwirkungen der Medikamente und einer Hyponatriämie.

Eine Besonderheit stellen **alt werdende** Epilepsiepatienten dar. Bei ihnen wird die über Jahre eingenommene Substanz, auch wenn dies z.B. PB ist, oft gut vertragen. Ein Umsetzen auf theoretisch besser verträgliche Substanzen sollte daher möglichst vermieden werden, da es häufig zu erneuten Anfällen kommt. Dazu kommt, dass ein solches Umsetzen ohnehin von einem großen Teil der Patienten abgelehnt wird.

## Patienten mit Intelligenzminderung

Bei intelligenzgeminderten Menschen besteht eine hohe Prävalenz von epileptischen Anfällen, und zwar steigend mit Zunahme der intellektuellen und häufig assoziierten körperlichen Einschränkung (Robertson et al., 2015a). Die Lebensqualität ist besonders dann durch anfallsbedingte Unfälle und Nebenwirkungen von Medikamenten erheblich eingeschränkt, wenn die Epilepsie mit sehr häufigen Anfällen, mit Sturzanfällen und mit hoher Therapieresistenz (und damit oft Polytherapie) einhergeht. Darüber hinaus besteht eine erhöhte Sterblichkeit, zum einen durch die Störung, die zur Epilepsie geführt hat, zum anderen durch das erhöhte SUDEP-Risiko insbesondere bei behinderten Menschen mit persistierenden tonisch-klonischen Anfällen (Robertson et al., 2015b). Schwere geistige Behinderung/schwere Entwicklungsstörungen sind mit einer Vielzahl von komorbid auftretenden Erkrankungen und Störungen verbunden, besonders oft psychische und Verhaltensstörungen. Bei diesen Patienten kann die Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen, Verhaltensauffälligkeiten und Bewegungsstörungen (Tics, Stereotypien, extrapyramidale Bewegungsmuster u.a.) besonders schwierig sein, auch, weil die Kommunikation mit dem Patienten erheblich eingeschränkt sein kann. Neben einer besonders intensiven Anamnese, die die Betreuungspersonen mit einschließen muss, sind spezielle diagnostische Methoden erforderlich, um das Syndrom zu klären (Schanze, 2014). Dazu gehören eine cMRT meist in Narkose, Video- und -EEG-Aufzeichnungen von „Anfällen“ und oft auch genetische Untersuchungen, besonders, wenn Angehörige um Klärung der Ätiologie bitten und Kinderwunsch von Verwandten besteht. Diese Untersuchungen sind wesentlich zeitaufwendiger als bei anderen Patienten, was nun auch durch die Etablierung von ambulanten Zentren zur Versorgung von Menschen mit Behinderung ermöglicht werden soll (MZEB, Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderung, §119c des SGB V). Die Zentren dienen auch zur Behandlung von Menschen mit kognitiver Einschränkung und Epilepsie, für die ausreichend Zeit der Konsultation vorhanden sein muss (Martin et al., 2015). 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 übermittelt werden. Verhaltensauffälligkeiten, evtl. durch „neue“ Medikamente ausgelöst, können z.B. auch Ausdruck eines erhöhten Umweltinteresses des betroffenen Patienten sein, der mit einem erhöhten und für den Betreuer manchmal belastenden Betreuungsbedarf einhergeht (Schanze, 2014; Martin et al., 2015). Intelligenzgeminderte Menschen mit Epilepsie sollten, auch wenn sie schwer einstellbar und Nebenwirkungen schwierig einzuschätzen sind, genauso wie andere Patienten behandelt werden, also primär monotherapeutisch und primär mit gut verträglichen nebenwirkungsarmen Medikamenten. Verträglichkeit kann durch die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit manchmal nur durch Beobachtungen von Angehörigen und Betreuern eingeschätzt werden. Epilepsie- und medikamentenunabhängige Verhaltensauffälligkeiten, durch Antiepileptika verstärkt, bedürfen einer sehr engen Kooperation mit Betreuern und guter Kenntnis des behinderten Menschen (Martin et al., 2015). Oft sind interdisziplinäre Behandlungsteams z.B. im Rahmen eines MZEB oder in spezialisierten Fachkrankenhäusern zur erfolgreichen Lösung der meist komplexen Probleme notwendig. Solchen Zentren kommt oft eine Lotsenfunktion zu, um diagnostische und therapeutische Maßnahmen in vielen unterschiedlichen Fachgebieten in die Wege zu leiten (Martin et al., 2015). Anfallsfreie Patienten sollten nur dann auf „neue“ Antiepileptika eingestellt werden, wenn Verhaltensauffälligkeiten oder andere Nebenwirkungen sicher medikamentös bedingt sind. Auch ist zu beachten, dass der Einsatz von manchen Antiepileptika (LEV, PER, Barbiturate u.a.) zu kritischen Verhaltensauffälligkeiten führen kann und daher mit besonderer Vorsicht vorzunehmen ist (Rücksprache mit Betreuer, Angehörigen).

## Patientinnen

### Kontrazeption

Die Wechselwirkungen der antiepileptischen Medikation mit oralen Kontrazeptiva und die Möglichkeit einer späteren Schwangerschaft sollte bei jungen Frauen frühzeitig – möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität – besprochen werden (s. Tab. 5, Interaktionspotential).

Auch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva kann über eine Enzyminduktion die Clearance von LTG steigern und dessen Wirksamkeit vermindern. Dadurch kann eine bestehende Anfallsfreiheit gefährdet sein (Sabers, 2008). Der Arzt ist verpflichtet, hierüber aufzuklären.

Ist bei der Patientin zu erwarten, dass wegen der schwierigen therapeutischen Situation häufige Medikamentenwechsel anstehen, sollte eine sichere Empfängnisverhütung (Spirale) empfohlen werden, da Dosisänderungen und/oder enzyminduzierende Antiepileptika zu einer reduzierten Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva führen können.

### Schwangerschaft

Die Vorteile einer geplanten Schwangerschaft sollten frühzeitig kommuniziert werden. In einem solchen Fall ist es möglich, Medikamentendosis und Kombinationstherapien den Bedürfnissen in der Schwangerschaft und bei der Geburt anzupassen (Abe et al., 2014). Gleichzeitig ist damit eine ausführliche Beratung möglich.

Frauen mit Epilepsie sind oft beunruhigt bzgl. der eigenen Epilepsie und des Wohlbefindens des Kindes. 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 Medikamente auf das ungeborene Kind, die Sorgen bereiten.

Erfreulicherweise sind 2/3 aller Patientinnen während der Schwangerschaft anfallsfrei, bei nur 16% fand sich eine Verschlechterung (Battino et al., 2013; La Neve et al., 2014). Eine Zunahme von Anfällen im 2. oder 3. Trimester kann durch eine erhöhte Clearance mit abfallenden Serumkonzentrationen vor allem von LTG, LEV und OXC bedingt sein (Battino et al., 2013; Reimers & Brodtkorb, 2012; Reisinger et al., 2013; Tomson et al., 2013). Es liegen keine durch Studien belegten Empfehlungen für den Zeitpunkt und die Häufigkeit von Blutspiegelkontrollen vor. Empfohlen wird bei Patientinnen, die nachweislich bei Abfall der Serumkonzentrationen Anfälle bekamen, sehr engmaschig zu kontrollieren.

Die Mortalität Schwangerer mit Epilepsie war in einer neueren Studie um das 9-fache erhöht, wahrscheinlich durch SUDEP (Edey et al., 2014). Ob eine mangelnde Compliance oder bestimmte Medikament eine Rolle spielen, ist ungeklärt. Die Mehrzahl dieser Patientinnen bekam eine LTG-Monotherapie, die erfahrungsgemäß in der Schwangerschaft schwierig einzustellen ist (Battino et al., 2013). Eine Aufklärung darüber, besonders zur Verbesserung der Compliance, wird empfohlen.

Die teratogenen Effekte von Antiepileptika wurde in zahlreichen Schwangerschaftsregistern dokumentiert (Artama et al., 2013; Campbell et al., 2014; Hernández-Díaz et al., 2012; Tomson & Battino, 2012; Vajda et al., 2014; Veiby et al., 2014). In einer dänischen Populationsstudie von insgesamt 837 795 Lebendgeburten findet sich eine Missbildungsrate (z.B. Gaumenspalte, Hypospadie, Spina bifida) von 2.4% in der Normalbevölkerung und von 3.2% bei pränataler Exposition mit neueren Antiepileptika (Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2011). Von den untersuchten Medikamenten (LTG, TPM, GBP, LEV) hatte TPM die höchste Missbildungsrate (4.6%). Ein ungünstiger Effekt von TPM bei Kombinationstherapie fand sich auch in anderen Studien (bis zu 14.3%) (Campbell et al., 2014; Margulis et al., 2012; Vajda et al., 2014), jedoch nicht, wenn es als Monotherapie verabreicht wurde (Hernández-Díaz et al., 2012; Vajda et al., 2012). Eine Dosisabhängigkeit wird vermutet (Vajda et al., 2014).

Das finnische Register identifiziert weitere Risikofaktoren (wie niedrigerer sozioökonomischer Status oder Rauchen), die bei Frauen mit Epilepsie häufiger zu finden sind und zu einer erhöhten perinatalen oder pränatalen Komplikationsrate beitragen können (Artama et al., 2013).

Eine solide Datensammlung liegt mit dem britischen Schwangerschaftsregister vor, in dem mehr als 5 000 Fälle von Schwangerschaften unter antiepileptischer Monotherapie mit VPA, LTG und CBZ erfasst sind. VPA ist in dieser, wie in allen anderen neueren und älteren nationalen Registern, mit der höchsten Missbildungsrate von 6–10% behaftet (Meador et al., 2008). Die Missbildungsrate ist dosisabhängig, dies wird besonders bei Tagesdosen ab 1000 mg deutlich (Tomson & Battino, 2012). Positive Effekte durch die Verabreichungsform oder die Verteilung der Tagesdosis konnten bisher nicht nachgewiesen werden (Mawhinney et al.,

2012; Vajda et al., 2013). Die nachweislich erhöhte Teratogenität durch VPA und ihr negativer Einfluss auf die kognitive Entwicklung des werdenden Kindes hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu der deutlichen Empfehlung veranlasst (EMA, 21.11.2014), den Gebrauch von VPA bei Patientinnen auf Fälle zu beschränken, bei denen sie unverzichtbar ist (Elger et al., 2015).

Die genaue Dosis-Wirkungsbewertung von VPA kann durch Studien nicht belegt werden. Die aus den Registern abgeleiteten Werte sind artifiziell und ihre Grenzen allein durch Anforderungen an die Studien-Power festgelegt. Bei der Bewertung der verschiedenen Schwangerschaftsregister ergibt sich, dass Dosierungen unter 1000 mg/die angestrebt werden sollen, wenn VPA unverzichtbar ist. Eine ausführliche Aufklärung und Beratung ist bei der Therapie mit VPA durch die Vorgaben der EMA obligat. Es sollten die Informationen und Formulare zur Risikoaufklärung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft genutzt werden (AKDAE, 12.12.2014). Die Patientin sollte durch ihre Unterschrift die Aufklärung bestätigen. Bei der Aufklärung sollte wegen der zu erwartenden Verunsicherung der werdenden Mutter besonderer Wert auf die Notwendigkeit einer guten Compliance in der Schwangerschaft gelegt werden (vergleiche SUDEP in der Schwangerschaft (Edey et al., 2014)).

Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die Therapie in der Regel nicht mehr umgestellt werden, um keine Rezidive bzw. eine Verschlechterung der Anfallssituation zu riskieren. Die Organanlage ist mit der 12. Schwangerschaftswoche weitgehend abgeschlossen, so dass Medikamenten-Interventionen vor allem in der Frühschwangerschaft besonders problematisch sind.

Die gleichzeitige Gabe von Folsäure (5 mg/d) ist empfehlenswert (Wilson et al., 2007), obwohl bisher der schützende Effekt bezüglich der Teratogenität in keinem Schwangerschaftsregister für Epilepsiepatientinnen nachgewiesen werden konnte. Zur Dosierung der Folsäure liegen keine belastbaren Daten vor.

LEV, LTG, GBP und OXC scheinen bzgl. der Missbildungsrate relativ günstig zu sein, im Besonderen, wenn sie in Monotherapie verabreicht werden (Chaudhry et al., 2014; Mawhinney et al., 2013; Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2011; Tomson et al., 2011; Veiby et al., 2014).

Wegen der potentiellen Teratogenität bei Kombinationstherapie (insbesondere mit VPA) oder Monotherapie mit VPA stellt sich die Frage einer hochauflösenden Ultraschall-Diagnose in der Schwangerschaft. Die Empfehlung ist hier, nur dann eine spezielle Diagnostik durchzuführen, wenn aus einem Befund auch Konsequenzen im Sinne eines Abbruchs gezogen würden. Es empfiehlt sich, im Gespräch über Schwangerschaft diesen Punkt ausführlich zu diskutieren.

### **Stillen**

In einer größeren nordamerikanischen Studie (Meador et al., 2010; Meador et al., 2014) führte Stillen durch epilepsiekranken Mütter zu keiner Einschränkung in der kognitiven Entwicklung des Kindes, trotz Übertritt geringer Mengen von Antiepileptika (LTG, VPA, PHT und CBZ) in die Muttermilch. Eine norwegische Studie bestätigt die positiven Effekte des Stillens, auch bei

Müttern unter LTG oder Polytherapie (Veiby et al., 2013). Auch nach den Empfehlungen der American Academy of Neurology und der American Epilepsy Society (Harden et al., 2009a, 2009b, 2009c) ist eine Einschränkung des Stillens nicht gerechtfertigt.

### **Geburt**

Eine Sectio caesarea aus Angst vor Anfällen ist aus epileptologischer Sicht trotz gegenteiliger gynäkologischer Auffassung nicht indiziert. Während der Geburt sollten die Antiepileptika weiter eingenommen werden.

Die pränatale Gabe von Vitamin K, um Blutungsrisiken des Neugeborenen zu reduzieren, ist nur mit niedriger Evidenz belegt. Trotzdem wird bei Neugeborenen, deren Mütter enzyminduzierende Antiepileptika einnehmen, häufig routinemäßig eine Vitamin K-Prophylaxe vorgenommen (Harden et al., 2009c).

### **Postnatale Kindesentwicklung**

VPA kann dosisabhängig und im Unterschied zu CBZ oder LTG in der Schwangerschaft zu kognitiven Einschränkungen (IQ) der Nachkommen im Alter bis zu 6 Jahren führen (Meador et al., 2009; Meador et al., 2013), Untersuchungen in späteren Jahren liegen noch nicht vor. Die Studien zeigen eine Dosisabhängigkeit, so dass auch hier eine Niedrigdosisempfehlung gilt. Eine Erhöhung der VPA-Dosis sollte daher bei Spiegelabfall während der Schwangerschaft – auch nach der 12. Woche – nicht erfolgen. Bei besonderer Gefahr eines Rezidivs bietet sich die Kombinationstherapie mit CLB an.

Eine Folsäuresubstitution kann bei niedrig dosiertem VPA die Verminderung des IQ kompensieren (Meador et al., 2013). Daher wird eine Empfehlung für 5 mg/d Folsäure vor und während der Schwangerschaft ausgesprochen.

In einer Analyse von Populationsdaten aus Dänemark hinsichtlich Autismus bzw. Störungen des Autismusspektrums fand sich eine doppelt so hohe Prävalenz dieser Störungen bei Kindern, die im Mutterleib VPA exponiert waren, unabhängig davon, ob es als Epilepsitherapie oder im Rahmen anderer Erkrankungen (z.B. bipolare Störung oder Migräne) verschrieben wurde (Christensen et al., 2013). Eine Schwäche dieser Studie ist jedoch, dass nicht alle psychiatrischen Diagnosen der Eltern erfasst wurden und auch Spiegelkontrollen nicht verfügbar waren.

Ohne Evidenz, aber sinnvoll sind die folgenden Empfehlungen nach der Geburt. Epilepsiekranke Eltern sollten beim Wickeln und Baden für die Sicherheit des Kindes sorgen (auf dem Boden bzw. durch Begleitperson). Der Schlafentzug von Müttern ist erfahrungsgemäß ein geringes Problem, epilepsiekranke Väter können durch den Schlafentzug beeinträchtigt werden.

### **Zusammenfassung**

Wichtig ist eine intensive Aufklärung der Patientin, die besonders folgende Punkte berücksichtigen sollte:

[ Teratogene Effekte entstehen nur bis zur 12. Schwangerschaftswoche.

- [ Eine Monotherapie stellt mit Ausnahme von VPA und TPM kein wesentlich erhöhtes Missbildungsrisiko für das Kind dar. Polytherapien gehen mit einem höheren Risiko einher. Hier sind eine spezielle Beratung und eine Nutzen-Risiko-Abwägung, ggf. mit einer Medikamentenumstellung vor einer Schwangerschaft sinnvoll.
- [ Eine Therapie mit VPA ist ebenfalls ungünstig für die kognitive Entwicklung des Kindes, auch hier gilt die Empfehlung einer Niedrigdosistherapie und Folsäureeinnahme.
- [ Wegen Veränderungen in der Clearance von Antiepileptika während der Schwangerschaft sollten Kontrollen und ggf. Anpassungen von Serumkonzentrationen durchgeführt werden (Ausnahme VPA).
- [ Patientinnen, die in den letzten neun Monaten vor der Schwangerschaft anfallsfrei waren, haben nur ein geringes Risiko, in der Schwangerschaft Anfälle zu bekommen (Harden et al., 2009a).

## Weitere spezielle Therapieformen

### Operative Therapie

Bei der operativen Therapie unterscheidet man resektive und nicht-resektive (palliative) Verfahren, letztere sind nicht strukturentfernend und haben primär funktionelle Auswirkungen. Weiter abgegrenzt werden Stimulationsverfahren. Beide Verfahren sind in Abb. 5 dargestellt. In der Regel führen nur resektive Verfahren zur Anfallsfreiheit.

#### 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% unter Fortführung der Antiepileptikabehandlung. Eine rein medikamentöse Therapie bei diesen Patienten führt hingegen in maximal 10–20% zur Anfallsfreiheit (Télez-Zenteno et al., 2007b). 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). Die Überlegenheit der operativen Behandlung der Temporallappenepilepsie hat auch Eingang in die Empfehlungen der American Academy of Neurology und der American Association of Neurological Surgery gefunden (Engel et al., 2003). Der Versuch, in einer vergleichbaren randomisierten prospektiven Studie den Wert der frühen Epilepsiechirurgie des Temporallappens zu belegen, scheiterte an der zu geringen Zahl der Teilnehmer. Die „unterpowerete“ Studie ergab unter Anwendung der modernen Definition zur Pharmakoresistenz (weitere Anfälle nach einer adäquaten Therapie mit zwei Antiepileptika, einzeln oder in Kombination) eine Überlegenheit der chirurgischen Methode (Engel et al., 2012).

Leider erfolgt die Zuweisung von Patienten im Erwachsenenalter zur Epilepsiechirurgie außerordentlich spät. Die Leitlinienempfehlung ist daher, Epilepsiepatienten nach dem Versagen des zweiten Medikamentes, einzeln oder in Kombination entsprechend der neuen

Definition der Pharmakoresistenz bei Epilepsien (Kwan et al., 2010; Haneef et al., 2010), spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher Therapie, einem Spezialzentrum zuzuweisen, um die Frage der Operabilität des Anfallsleidens zu prüfen (s. Abb. 4).

Prinzipiell kann die Entscheidung über die Möglichkeit einer Operation und eine Aussage über deren Erfolgsaussichten nur von dazu spezialisierten Zentren getroffen werden. Auch wenn die Einteilung epilepsiechirurgischer Kandidaten in einfache, schwierigere und sehr schwierige vorgeschlagen wird (Abb. 4), um das Ausmaß des Einsatzes von Medikamenten vor der Operation festzulegen, sollte diese Einteilung durch ein epilepsiechirurgisches Zentrum erfolgen und nicht durch den primär behandelnden Neurologen. Die epilepsiechirurgischen Zentren sollten eine entsprechende Zertifizierung aufweisen. Fehlende und verspätete Zuweisung zu einem spezialisierten Zentrum bedeutet nicht selten Fehldiagnosen oder Verzögerungen eines sinnvollen epilepsiechirurgischen Eingriffs und führt damit zu großen Nachteilen für den Patienten. Die oben vorgeschlagenen Zuweisungskriterien sollten daher für alle Patienten mit Anfällen obligatorisch sein.

Bei epilepsiechirurgischen Eingriffen handelt es sich um elektive Eingriffe, bei denen jedes zusätzliche unnötige Risiko vermieden werden sollte. Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob VPA wegen der erhöhten Blutungsneigung bei invasiv-diagnostischen Verfahren oder vor epilepsiechirurgischen Eingriffen abgesetzt werden soll. Eine Studie zeigt kein erhöhtes Risiko (Anderson et al., 1997); in großen epilepsiechirurgischen Zentren bestehen allerdings negative Erfahrungen, sodass bei diesen elektiven Verfahren VPA abgesetzt werden sollte (Tanriverdi et al., 2009).

Die operativen Verfahren setzen eine prächirurgische Epilepsiediagnostik voraus. Neben der Herdlokalisierung wird hier geprüft, 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 nicht-läsionell galten, und endet bei hochdifferenzierten neuropsychologischen Testverfahren bis hin zu intrazerebralen Elektrodenimplantationen, iktualem SPECT und dem intracarotidalen Amobarbitaltest, der nur mehr bei speziellen Fragestellungen angewendet wird. Der intracarotidale Amobarbitaltest (Wada-Test) ist umstritten, weil er angeblich durch die funktionelle MRT oder die transkranielle Dopplersonographie ersetzt werden kann (Knake et al., 2003). Dies ist jedoch so eindeutig nicht abschließend geklärt. Mit Hilfe des Wada-Testes wird gezeigt, welche Leistungen das Gehirn erbringen kann, wenn eine Hirnregion ausgeschaltet ist. Die mögliche Leistungseinbuße durch die Operation wird dadurch quasi vorweggenommen. Bei den anderen genannten Verfahren werden die Regionen des Gehirns ermittelt, die aktuell bei der Sprachleistung benutzt werden. Dies sind unterschiedliche Aussagen (Wellmer et al., 2009).

Die Entscheidung zum chirurgischen Eingriff ist auch bei Patienten mit in der MRT sichtbaren Läsionen sorgfältig abzuwägen. Da der Eingriff primär der Anfallskontrolle dient, ist auch bei diesen Patienten eine prächirurgische Epilepsiediagnostik erforderlich, mit z.B. der Registrierung mindestens eines typischen Anfalls, um diagnostische Irrtümer möglichst zu

vermeiden. Zu beachten ist, dass in den Patientengruppen mit pharmakoresistenten Epilepsien mindestens 10–20% auch oder sogar aktuell nur psychogene nicht-epileptische Anfälle aufweisen (Reuber & Elger, 2003).

Die Folgen des Eingriffs, insbesondere im Bereich des Schläfenlappens für das Gedächtnis, sind nur nach spezieller Testung abzuschätzen. Die Epilepsiechirurgie sollte daher speziellen Zentren vorbehalten sein, die über einen ausreichenden Erfahrungshintergrund verfügen (> 25 Eingriffe/Jahr) (Helmstaedter et al., 2003).

Die Indikation für einen epilepsiechirurgischen resektiven Eingriff ist die Pharmakoresistenz des Patienten. Die durch die ILAE definierte Version (Kwan et al., 2010) setzt diese gleich mit dem vergeblichen Einsatz zweier adäquat eingesetzter Antiepileptika. Andere Autoren gehen von einer absoluten Pharmakoresistenz frühestens nach dem vergeblichen Einsatz von sechs Medikamenten aus (Schiller & Najjar, 2008). Aus der Sicht der Patienten ist die Pharmakoresistenz eine Frage der Alternativen.

Das Ausmaß der Pharmakoresistenzprüfung, d.h. 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 ist und wie gering das Risiko durch Diagnostik und die chirurgische Therapie selbst dabei ist. Dabei ist es sinnvoll, die Patienten in geeignete und weniger geeignete Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff einzuteilen (s. Abb. 4).

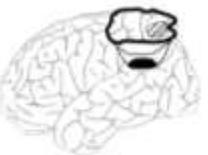
In der Literatur werden die Chancen von epilepsiechirurgischen Eingriffen bei extratemporalen Epilepsien und Temporallappenepilepsien sowie von läsionellen und nicht-läsionellen Epilepsien sehr unterschiedlich beschrieben (Meta-Analyse von Téllez-Zenteno et al., 2005). Zu berücksichtigen ist bei dieser Meta-Analyse, dass die Daten hierfür über einen sehr langen Zeitraum gesammelt wurden und die heute standardmäßig eingesetzte MRT häufig nicht verfügbar war. Damit wurde diese Analyse sehr relativiert. Eine FCD Typ IIb, extratemporal gelegen, kann z. B. eine Chance auf Anfallsfreiheit von über 90% haben (Wagner et al., 2011). Die Empfehlung kann hier nur lauten, dass eine Einteilung der Patienten in leicht oder schwierig zu operierende Kandidaten nur durch ein spezialisiertes Zentrum getroffen werden kann.

### **Palliative Verfahren (Kallosotomie)**

Im Gegensatz zu den resektiven Verfahren, deren primäres Ziel die Anfallsfreiheit ist, steht bei der Kallosotomie die positive Beeinflussung der Sturzanfälle im Vordergrund. Die kognitiven Folgen einer Kallosotomie können auch bei Patienten mit niedrigem IQ lebensbeeinträchtigend sein. Das Verfahren sollte daher ganz am Ende der Therapiekette stehen (Douglas & Salpekar, 2014). Bei Lennox-Gastaut-Patienten gehören dazu auch der Einsatz von hochdosiertem CLB und die Vagusnervstimulation. Die Erfolgsrate der Kallosotomie liegt bei etwa 60% für Sturzanfälle (Cukiert et al., 2013), andere Anfälle werden in der Regel wenig beeinflusst.

Abbildung 5

Schematische Darstellung der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe mit Indikationsstellung

<p><b>Kurative Verfahren</b></p> <p>Ziel: Anfallsfreiheit</p>	<p>Selektive Amygdala-Hippokampektomie</p> 	<p>Angepasste Temporallappenresektion</p> 	<p>Topektomie (Läsionektomie)</p> 	<p>Hemisphärektomie Hemisphärotomie</p> 	<p>Resektion/Radiation</p> 
<p><b>Resektion / Indikation</b></p>	<p>Amonshornsklerose oder andere pathologische Veränderungen im mesialen Schläfenlappen</p>	<p>Temporale Läsionen oder kryptogene Temporallappen-epilepsie</p>	<p>Extratemporale Läsionen</p>	<p>Hemisphärenläsionen oder -entzündungen</p>	<p>Hypothalamisches Hamartom</p>
<p><b>Palliative Verfahren</b></p> <p>Ziel: Anfallsverbesserung</p>	<p>Isolierte Lobektomie</p> 		<p>Kallosotomie (2/3) – total</p> 		
<p><b>Indikation</b></p>	<p>ausgedehnte Hirnläsionen (Missbildungen, Entzündungsfolgen)</p>		<p>Sturzanfälle</p>		

## 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 zu reduzieren. Die dahinterstehenden biologischen Konzepte sind sehr unterschiedlich. Neben einer Beeinflussung "peripherer Netzwerke" wird in anderen Verfahren direkt der epileptogene Herd stimuliert. Manche Verfahren sind noch weit von einer breiten klinischen Anwendung entfernt.

### Vagusnervstimulation (VNS)

Die VNS ist das am weitesten verbreitete Stimulationsverfahren. Weltweit sind mehr als 80.000 Stimulatoren implantiert worden. Das Verfahren gilt als palliativ, da nur in offenen randomisierten Studien in wenigen Fällen 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 Vagusnervstimulation hat zusätzlich den potentiellen Vorteil eines antidepressiven Effekts (Elger et al., 2000), was auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann (Ryvlin et al., 2014). Mit den neuen VNS-Stimulatoren ist eine responsive Therapie möglich, d.h. es erfolgt eine (zusätzliche) Stimulation bei Auftreten von Anfällen, die mittels ictaler Tachykardie detektiert werden. Dies kann nach ersten Ergebnissen die Erfolgsrate der VNS eventuell steigern (Bergey et al., 2015; Hampel et al., 2015).

Weitere Varianten wie Trigeminierv-Stimulation (DeGiorgio et al. 2006, 2013; Pop et al., 2011) und transkutane VNS-Stimulation (Stefan et al., 2012) zeigen noch keine Studienergebnisse, die für eine Bewertung in Leitlinien ausreichen.

### Tiefe Hirnstimulation

Die Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation des anterioren thalamischen Nucleus wurde in einer umfangreichen multizentrischen prospektiven Studie bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien geprüft (Fisher et al., 2010). Es zeigte sich eine Responder-Rate von über 50% nach zwei Jahren. Über 10% der Patienten waren 6 Monate und länger anfallsfrei. Die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit der Methode konnte in einer rezenten Studie bestätigt werden (Salanova et al. 2015). Die Methode hat ein CE-Zeichen bekommen und ist daher in Europa einsetzbar. Ein Problem könnten Berichte von Depressionen und Kognitionseinschränkungen sein. Der Einsatz sollte speziellen Zentren vorbehalten bleiben.

In Deutschland hat sich diese Form der Behandlung mangels Erfolg bislang nicht weit verbreitet. Eine neue Studie mit Stimulation des Nucleus accumbens könnte erfolgversprechender sein (kleine Fallzahl, Kowski et al., 2015). Auch bei der Stimulation des Hippocampus lässt die kleine Fallzahl eine Bewertung bis jetzt nicht zu (Boon et al., 2007)

Eine weiteres Therapieverfahren ist die responsive fokale kortikale Stimulation (RNS-System; Morrell, 2011; Heck et al., 2014). Sie ist in den USA zur Behandlung zugelassen und zeigt Responderaten vergleichbar mit denen der anderen Stimulationsverfahren. Wann und ob das Verfahren, das relativ kostenintensiv ist, in Europa zugelassen wird, ist nicht bekannt.

## Komplementäre Verfahren

Es gibt eine Reihe komplementärer Verfahren zur Zusatztherapie, für die meist keine kontrollierten Studien vorliegen. Ihr Einsatz kann daher nicht Gegenstand einer Leitlinie sein. Zu den alternativen Therapieverfahren im Erwachsenenalter gehört u.a. die ketogene Diät, deren Wirksamkeit im Kindesalter durch Studien belegt ist, die Biofeedback-Therapie und die Akupunktur. Diese sind studienmäßig nur eingeschränkt oder gar nicht belegt und können daher nicht generell empfohlen werden. Die Anfallsselbstkontrolle ist durch kontrollierte Studien nicht belegt.

Die anfallsreduzierende Wirkung von Cannabinoiden wird aktuell diskutiert, ein Beleg dafür konnte bisher nicht erbracht werden (Devinsky et al., 2014).

## Absetzen von Medikamenten bei langjähriger Anfallsfreiheit

Obwohl die neue Definition der Epilepsie durch die ILAE (Fisher et al., 2014) die Möglichkeit des „Ausheilens“ einer Epilepsie vorsieht, lassen sich aus den vorliegenden Daten nur schwer konkrete Vorgehensweisen zum Absetzen der Antiepileptika ableiten.

Eine generelle Empfehlung, wann und bei welchen anfallsfreien Patienten die Medikamente abgesetzt werden können, ist bei den vielfältigen Ursachen der Epilepsie nur unzureichend möglich. Es liegt nur eine doppelblinde, randomisierte Absetzstudie bei anfallsfreien Erwachsenen vor (Lossius et al., 2008). Hiernach ist das Rezidivrisiko nach dem Absetzen 2,46-mal höher, allerdings nicht statistisch signifikant. Alle vorliegenden Studien haben keine hohe Evidenzklasse und einen großen Bias. Cochrane Reviews im Jahr 2001 und 2006 (Ranganathan & Ramaratman, 2006; Sirven et al., 2001) fanden keine Studie, die für Empfehlungen im Erwachsenenalter herangezogen werden kann. Auch die neueste Cochrane-Analyse (Strozzi et al., 2015) kommt zum gleichen Ergebnis.

Jede Empfehlung basiert auf der sorgfältigen Beachtung aller individuellen Gegebenheiten. Da grundsätzlich Antiepileptika nur „Antikonvulsiva“ sind, wird selbst bei Anfallsfreiheit nur bei erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriffen in vielen Fällen die Ursache der Epilepsie beseitigt. Bei bestimmten kindlichen Epilepsiesyndromen verschwindet die Epileptogenität in der Adoleszenz (benigne fokale Epilepsie des Kindesalters, Absence-Epilepsie des Kindesalters). Im Erwachsenenalter hängt die Einschätzung zum Absetzen der Medikamente von der Identifikation der Ursachen der Epilepsie ab. Daher ist, wenn die Ursache der Epilepsie weiter persistiert, auch nach langjähriger Anfallsfreiheit beim Absetzen der antikonvulsiven Medikation mit einem Rezidiv zu rechnen. Dieses kann Monate bis Jahre später eintreten und trifft den Patienten unter Umständen sehr überraschend und damit auch gefährdend. Rezidive treten vor allem bei genetischer Disposition (Rückfallraten über 80%) und fokalen Läsionen auf. Selbst nach einer Entfernung des epileptischen Herdes durch ein epilepsiechirurgisches Verfahren kommt es beim systematischen Absetzen bei einem von 3 Patienten zu Rezidiven (Schmidt et al., 2004; Sirven et al., 2001). Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff sollte die Medikation daher vereinfacht und abgesenkt werden. Ein vollständiges Absetzen sollte ausführlich und kritisch mit dem Patienten besprochen und auf der Basis einer individuellen

Abwägung entschieden werden. Die Beurteilung der Fahrtauglichkeit nach Absetzen der Antiepileptika erfolgt gemäß der Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung (Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST) vom 01.05.2014, [www.bast.de](http://www.bast.de)).

Nach langjähriger Anfallsfreiheit lässt häufig die Compliance nach. Dies kann für den Patienten erhebliche Folgen haben, die über den Anfall hinausgehen, wie Verletzungen, SUDEP, soziale Folgen etc. Viele Patienten vergessen ab und zu die Medikamenteneinnahme, ohne dass ein Anfall auftritt. Kommt es nach langjähriger Anfallsfreiheit erneut zu einem Anfall, ist es empfehlenswert, in der dann meistens erfolgenden Notaufnahmesituation eine Blutspiegeluntersuchung zu veranlassen. Dadurch kann mangelnde Compliance als Ursache unschwer diagnostiziert werden (Al-Aqeel & Al-Sabhan, 2011). Eine entsprechende Beratung sollte bereits während der Ersteinstellung erfolgen.

## Mortalität und Erste-Hilfe-Maßnahmen

### Erhöhte Mortalität bei Epilepsie

Epilepsiepatienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben (Standard Mortalitätsrate etwa 2–3,3; Nevalainen et al., 2014). Ursächlich sind vor allem zerebrovaskuläre und neoplastische Erkrankungen, Pneumonien sowie seltene tödliche Unfälle. Tod durch Ertrinken ist fast 20-fach häufiger als bei der Normalbevölkerung (Bell et al., 2008; Neligan et al., 2011). Eine Aufklärung hierüber – auch bzgl. Schwimmen und Baden in der Badewanne – wird dringend empfohlen.

Die häufigste Epilepsie-assoziierte Todesursache ist der sog. SUDEP, der wahrscheinlich durch eine Anfalls-assoziierte vegetative und kardiovaskuläre Dysfunktionen verursacht, die mit Herzrhythmusstörungen, Elektrolytveränderungen und einer Ateminsuffizienz einhergeht (Surges et al., 2009). Zu den Risikofaktoren des SUDEP zählen das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie, jugendliches Alter zu Beginn der Epilepsie, männliches Geschlecht und vor allem häufige generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Hesdorffer et al., 2012, 2011b; Surges et al., 2009).

Im Rahmen der MORTEMUS-Studie (Ryvlin et al., 2013) wurden anfallsbedingte Todesfälle während des prolongierten Video-EEG-Monitorings im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik analysiert. Bei zehn Fällen von SUDEP konnten die kardiorespiratorischen Parameter dokumentiert werden; dabei zeigte sich in der frühen postiktualen Phase eine terminale kardiorespiratorische Dysfunktion. Das Risiko pro 1 000 Patientenjahre betrug 5,1. Der häufigste Risikofaktor waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

In einigen Fallberichten wurde beschrieben, dass unter stationären Bedingungen der tödliche Ausgang Anfalls-assoziiierter kardiorespiratorischer Störungen durch kardiopulmonale Reanimation und intensivmedizinische Versorgung verhindert werden konnte (So et al., 2000; Espinosa et al., 2009). Als einzige Evidenz-basierte Empfehlungen zur Prävention des SUDEP

kann zurzeit eine effiziente medikamentöse Anfallskontrolle (Ryvlin et al., 2011) genannt werden. Zu anderen Maßnahmen der SUDEP-Prävention lässt die wissenschaftliche Datenlage bisher keine Empfehlung zu, prospektive kontrollierte Studien liegen nicht vor. Die Aufklärung über SUDEP könnte sich positiv auf die Compliance auswirken, allerdings wünsche einige Patienten diese Aufklärung nicht.

## Erste-Hilfe-Maßnahmen bei Anfällen und Vermeidung anfallsauslösender Faktoren

Dem Patienten muss erklärt werden, dass ein epileptischer Anfall, der maximal zwei Minuten dauert, nicht unterbrochen werden kann. Lediglich länger dauernde Anfälle oder Anfallsserien sollten zu einer Akutmedikation führen. Die Maßnahmen sind im Leitlinienkapitel „Status epilepticus im Erwachsenenalter“ abgehandelt (Rosenow et al., 2012; [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)).

Für erwachsene Patienten ist die Gabe von Diazepam rektal etabliert. Aus praktischen Gründen werden andere Verfahren bevorzugt. Eine nasale Gabe von Midazolam wird schon vielfach angewandt, ist derzeit aber noch nicht offiziell zugelassen. Die bukkale Gabe von Midazolam (z.B. als Buccolam®) hat nur eine Zulassung bis zum 18. Lebensjahr. Das zur Anfallsbehandlung nicht zugelassene Lorazepam hat, auch in der Expidet-Version, bei der oralen Gabe eine Vorlaufzeit von ca. 30 Minuten. Da der Einsatz von Akutmedikation zum Nachteil des Patienten oft übertrieben wird, muss eine eindeutige Aufklärung über die Sinnhaftigkeit dieser Maßnahmen erfolgen.

Der Patient kann durch Vermeidung von bekannten Risikofaktoren wahrscheinlich das Auftreten von Anfällen positiv beeinflussen. Eindeutige Daten liegen nicht vor. Ob bei Schlafentzug das Risiko eindeutig erhöht ist, hängt vom Einzelfall ab (Lawn et al., 2014). Alkohol als Förderfaktor bei regelmäßigem Gebrauch muss erwähnt werden. (Samokhvalov et al., 2010)

Die Bedeutung der Photosensibilität für die Benutzung von Computern und Fernsehern ist bei modernen Geräten nicht mehr gegeben.

# Psychosoziale Aspekte/ Fahrtauglichkeit/ Ausbildung und Beruf

## Psychosoziale Aspekte

Für die Lebensqualität bei Epilepsie sind nicht nur die Diagnose und die Therapie des Anfalls für den Patienten wichtig, sondern auch die Aufklärung über die Folgen der Epilepsie und die Auswirkungen auf das Alltagsleben.

## Beratung über Behandlungsdauer, Compliance und zusätzliche Behandlungshilfen

Es gibt Hinweise, dass Patienten rasch die Compliance verlieren, wenn sie lange anfallsfrei sind oder einer vergessenen Medikation nicht prompt ein Anfall folgt (Cramer et al., 2002). Es ist daher sinnvoll, ausführlich die symptomatische Therapie der Antiepileptika und die Notwendigkeit einer Langzeit- oder Dauertherapie zu vermitteln. Weiterführende Informationsvermittlung kann auch über ein modulares Schulungsprogramm Epilepsie (z.B. MOSES, [www.moses-schulung.de](http://www.moses-schulung.de)) oder im Rahmen der Komplexbehandlung bei stationärem Aufenthalt erfolgen. Diese Maßnahmen helfen, die Krankheit besser zu bewältigen (May & Pfäfflin, 2002).

Eingeschlossen werden sollten die Möglichkeiten des Nachteilsausgleichs bei Schwerbehindertenausweis und die Aufklärung über Fragen zum Versicherungsschutz. Die Stiftung Michael informiert über Mobilitätshilfen im Rahmen des Schwerbehindertenausweises mit Merkzeichen G ([www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)).

Da Patienten mit Epilepsie auch unter eingeschränkten Sozialkontakten leiden, ist ein Hinweis auf die Selbsthilfe sinnvoll ([www.epilepsie-online.de](http://www.epilepsie-online.de), [www.epilepsie-vereinigung.de](http://www.epilepsie-vereinigung.de), [www.epilepsiebayern.de](http://www.epilepsiebayern.de)). Bei diagnostischer Unsicherheit, persistierenden Anfällen und speziellen epilepsieassoziierten Problemen sollte ein Hinweis auf Versorgungsstrukturen und Spezialeinrichtungen (Epilepsiezentren und -ambulanzen sowie epileptologische Schwerpunktpraxen) erfolgen ([www.dgfe.org](http://www.dgfe.org)).

Mit der Weiterbildung Epilepsiefachassistenz/ -fachberatung kann nichtärztliches Personal zur epilepsiespezifischen Beratung und Begleitung ausgebildet werden.

## Führerschein und Fahrtauglichkeit

Die Begutachtungsleitlinien für Deutschland haben mit der neuesten Version (01.05.2014) einen normativen Charakter erlangt, Ausnahmen sind nur noch möglich, wenn eine ausreichende, detaillierte Begründung vorliegt ([www.bast.de](http://www.bast.de)). Für Österreich wurden die entsprechenden Begutachtungsleitlinien im Februar 2013 neu herausgegeben (BMVIT 2013, [www.bmvit.gv.at](http://www.bmvit.gv.at)). Für die Schweiz gelten die Richtlinien zur Fahrtauglichkeit der

Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie von 2015 (Krämer et al., 2015; [www.epi.ch](http://www.epi.ch)).

## Ausbildung und Beruf

Die Schulgesetze der Bundesländer sehen Nachteilsausgleiche vor, die auch für Studierende gelten und ggf. dem Patienten zugänglich gemacht werden sollten. Für die beruflichen Möglichkeiten finden sich bei der DGUV-Information 250-001 Anhaltspunkte ([www.dguv.de/publikationen](http://www.dguv.de/publikationen)). Darin wird berücksichtigt, dass bei der Beratung von Patienten mit Epilepsie im Arbeitsumfeld ([www.arbeitssicherheit.de](http://www.arbeitssicherheit.de)) die Kraftfahrrichtlinien in ihrer aktuellen Version einfließen (s.a. Netzwerk Epilepsie und Arbeit, [www.epilepsie-arbeit.de](http://www.epilepsie-arbeit.de)).

## Sport bei Epilepsie

Menschen mit Epilepsie können die meisten Sportarten ausüben. Detaillierte Informationen gibt es bei der Stiftung Michael ([www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)). Bezüglich des Schwimmens und des damit verbundenen Risikos zu ertrinken, sind die Standard-Mortalitätsraten deutlich erhöht (Bell et al., 2008). Erfreulich ist der Rückgang der Ertrinkungsfälle im Laufe der Jahre, der wahrscheinlich auf die gute Aufklärung zurückzuführen ist (Chang et al., 2014).

## Reisen

Das Reisen mit dem Flugzeug kann für Patienten mit Epilepsie problematisch sein, da die Fluggesellschaften sich Regresse bei Zwischenlandungen vorbehalten und eine entsprechende Stellungnahme des behandelnden Arztes mit Beurteilung der Flugtauglichkeit einfordern ([www.lufthansa.com](http://www.lufthansa.com)). Zwischenfälle mit Anfällen bei Flugreisen sind aber außerordentlich selten.

Die Frage der Medikamenteneinnahme bei Flugreisen über mehrere Zeitzonen hinweg ist auf den Webseiten von Epilepsie-Behandlungszentren abgehandelt (z.B. [www.epileptologie-bonn.de](http://www.epileptologie-bonn.de), [www.dgfe.org](http://www.dgfe.org), s.a. Vademecum Antiepilepticum (Steinhoff & Bast, 2013)).

## Versicherung

Die Chancen auf Versicherung haben sich für Menschen mit Epilepsie verbessert, da die Versicherungsbedingungen nicht mehr einheitlich durch das Bundesaufsichtsamt geregelt werden. Dies gilt u.a. für die Private Kranken- und Unfallversicherung.

## Redaktionskomitee

PD Dr. med. Thomas Bast, Epilepsiezentrum Kork, Landstr. 1, 77694 Kehl

Prof. Dr. med. Jürgen Bauer, Klinik für Epileptologie, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn

Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hochstr. 22, 47506 Neunkirchen-Vluyn

Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Klinik für Epileptologie, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn

Prof. Dr. med. Hajo Hamer, Epilepsiezentrum Universität Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Dr. med. Michael Malter, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Dr. med. Thomas Mayer, Sächsisches Epilepsiezentrum Kleinwachau, Wachauer Straße 30, 01454 Radeberg

PD. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, 17489 Greifswald

Prof. Dr. med. Uwe Runge, Epilepsie-Zentrum Universität Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald

Prof. Dr. med. Dieter Schmidt, Arbeitsgruppe Epilepsieforschung, Goethestr.5, 14163 Berlin

Prof. Dr. med. Bernhard Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Landstr. 1, 77694 Kehl

### **Für die österreichische Fachgesellschaft**

Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner, Epilepsiezentrum Rosenhügel, Riedelgasse 5, Pavillon B, A-1130 Wien

Prim. PD Dr. Tim J von Oertzen, Klinik für Neurologie 1, Neuromed Campus Kepler Universitätsklinikum GmbH, Wagner Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz

### **Für die schweizerische Fachgesellschaft**

Dr. med. Günter Krämer, Neurozentrum Bellevue, Theaterstrasse 8, CH-8001 Zürich

Prof. Dr. med. Margitta Seeck, Universitätsklinik Genf, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Genève 4

### **Für die luxemburgische Fachgesellschaft**

PD Dr. med. Stefan Beyenburg, Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 r. Nicolas-Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

### **Für die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)**

Prof. Dr. med. Hartmut Vatter, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn

### **Koordinator:**

Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Klinik für Epileptologie, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn  
E-Mail: christian.elger@ukb.uni-bonn.de

### **Ko-Koordinator:**

Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hochstr. 22, 47506 Neunkirchen-Vluyn  
E-Mail: berkenfeld@t-online.de

## Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mit dem Formular der AWMF rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht.

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN begutachtet.

Die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten. Einige der LL-Mitglieder weisen potenzielle Interessenkonflikte auf, deren Ausmaß jedoch nicht einen Ausschluss aus der Leitlinien-Arbeit nach den Vorgaben der AWMF oder der Regularien der DGN rechtfertigen würde. Die Expertise überwiegt den potenziellen Bias. Die Leitliniengruppe repräsentiert mit ihren 17 Mitgliedern die wissenschaftliche und die klinische Kompetenz über das gesamte Gebiet der Epileptologie.

Kurz vor Fertigstellung dieser S1-Leitlinie ist die Konsultationsfassung der AWMF über eine neue Regelung zur Erklärung von und Umgang mit Interessenkonflikten eingeführt worden. In der aktualisierten Version wird empfohlen, dass ein Gruppenmitglied mit bereits geringen potenziellen Interessenkonflikten nicht alleine die Funktion eines Koordinators/einer Koordinatorin übernehmen sollte. Aus diesem Grund wurde ein Ko-Koordinator bestellt, der keine Interessen aufweist.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

Die AWMF weist darauf hin: Interessenkonflikte sind unvermeidbar. Sie sind auch nicht zwangsläufig problematisch, sondern als ein Risiko für Verzerrungen von Leitlinieninhalten (Bias-Risiko) anzusehen. Entscheidend für die Legitimation und Glaubwürdigkeit von Leitlinien in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik sind daher nach internationaler Auffassung Transparenz und der faire, vernünftige Umgang mit Interessenkonflikten.

## Methodik der Leitlinienentwicklung

Nominaler Gruppenprozess und modifiziertes Delphi-Verfahren (mehrstufige schriftliche Befragungsmethode, Rückkopplungsprozess, Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort, Gruppenmitgliedern haben die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen).

# Anhang

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Add-on	Zusatztherapie
AED	Antiepileptic Drug
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASA	Akute symptomatische Anfälle
AZA	Acetazolamid
BAST	Bundesanstalt für Straßenwesen
β-Blocker	Beta-Rezeptorenblocker
BMVIT	Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie, Österreich.
Br	Bromid
BRV	Brivaracetam
bzgl.	bezüglich
CBZ	Carbamazepin
CCT	Craniale Computertomographie
CE	Europäische Kennzeichnung für Produkte
CK	Creatinkinase
CLB	Clobazam
CLZ	Clonazepam
CMDh	Koordinierungsgruppe der Länderbehörden der EMA
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4 Enzym
CYP450	Cytochrom P450 Enzym
d	Tag
dl	Deziliter
DGfE	Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
ESL	Eslicarbazepinacetat

ESM	Ethosuximid
EU	Europäische Union
FBM	Felbamat
FCD	fokale kortikale Dysplasie
FDA	Food and Drug Administration
FE	fokale Epilepsie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery – Sequenz im MRT
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Ausgabe 10
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie
ILAE	International Liga Against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
l	Liter
l	langsam (Titrationsgeschwindigkeit)
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LGS	Lennox-Gastaut Syndrom
LL	Leitlinie
LTG	Lamotrigin
m	mittel (Titrationsgeschwindigkeit)
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Mesuximid
MT	Monotherapie
MZEB	Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderung
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin
PHT	Phenytoin
PME	Progressive Myoklonusepilepsie

PRM	Primidon
REM	Rapid Eye Movement
RNS	Responsive Neurostimulation
RTG	Retigabin
RUF	Rufinamid
s	Sekunde
s	schnell (Titrationsgeschwindigkeit)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMEI	Severe Myoclonic Epilepsy In Infancy
SNRIs	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSRIs	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
STM	Sultiam
STP	Stiripentol
SUDEP	Sudden Unexpected Death In Epilepsy
T1, T2	Relaxationszeiten im MRT
Tab.	Tabelle
TGA	Transiente Globale Amnesie
TPM	Topiramat
TSE	Turbo-Spin-Echo
t-VNS	transkutane Vagusnervstimulation
U	Unit
u. U.	unter Umständen
VGB	Vigabatrin
VNS	Vagusnervstimulation
VPA	Valproinsäure
z. Zt.	zur Zeit
ZNS	Zentralnervensystem
ZNS	Zonisamid

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1	Iktuale Augenstellung	18
Abbildung 2	Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall	19
Abbildung 3	Algorithmus zur Vorgehensweise bei fokaler Epilepsie (nach DGfE)	29
Abbildung 4	Algorithmus zur Pharmakoresistenz	32
Abbildung 5	Schematische Darstellungen der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe mit Indikationsstellung	45
Tabelle 1	Neue Klassifikation von Epilepsien	13
Tabelle 2	Neue Klassifikation von epileptischen Anfällen	14
Tabelle 3	Wichtige iktuale Phänomene zur Differenzialdiagnose von epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen	20
Tabelle 4	Empfehlung für die Durchführung eines MRT beim ersten epileptischen Anfall oder bei Epilepsie	21
Tabelle 5	Medikamente zur Anfallskontrolle	26

## Clinical Pathway

### Clinical Pathway – Erstmaliger epileptischer Anfall

<p><b>V.a. epileptischer Anfall:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfallsbeschreibung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prodromi/Aura</li> <li>○ Bewusstseinsstörung</li> <li>○ Amnesie</li> <li>○ Motorische/sensorische/autonome Entäußerungen</li> <li>○ Dauer</li> <li>○ Zungenbiss</li> <li>○ Urin-/Stuhlabgang</li> <li>○ Verletzungen</li> </ul> </li> <li>○ Postiktale Symptome:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dämmerzustand</li> <li>○ Muskelkater</li> <li>○ Petechiale Blutungen</li> </ul> </li> <li>○ Provokationsmomente:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schlafentzug</li> <li>○ Alkoholentzug</li> <li>○ Medikamente/Drogen</li> <li>○ Hypoglykämie</li> </ul> </li> <li>○ Disponierende Faktoren:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schädelhirntrauma oder andere Hirnerkrankung in der Anamnese</li> <li>○ Familiäre Belastung</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Differenzialdiagnose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Psychogener Anfall</li> <li>○ Konvulsive Synkope</li> <li>○ REM-Schlaf-Verhaltensstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein Hinweis auf symptomatische Genese:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine postiktalen Auffälligkeiten</li> <li>○ Kein V.a. symptomatischen Anfall</li> </ul> </li> </ul>	<p>▶ Ambulante Abklärung</p> <p>[</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Neurologischer Status</li> <li>▶ EEG</li> <li>▶ MRT mit KM</li> <li>▶ Ggf. CCT (Notfallsituation, Nachweis von Blutungen, Verkalkungen)</li> <li>▶ CK-Bestimmung</li> <li>▶ Prolaktinbestimmung bei entsprechender Erfahrung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epileptischer Anfall selbst beobachtet oder eindeutig fremdanamnestisch berichtet</li> </ul>	<p>Diagnostische Entscheidung</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweise auf symptomatische Genese:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anhaltende Bewusstseinsstrübung</li> <li>○ Anhaltende psychische Auffälligkeiten</li> <li>○ Fokale Ausfälle</li> </ul> </li> </ul>	<p>▶ Stationäre Aufnahme</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine eindeutige Diagnose aufgrund von Anamnese und EEG möglich</li> </ul>	

Diagnostische Entscheidung	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epileptischer Anfall:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eindeutige Anamnese</li> <li>○ Epilepsietypische Veränderungen im EEG</li> <li>○ Potenziell epileptogene morphologische Veränderungen in der Bildgebung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ätiologische Abklärung                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ MRT (ggf. Komplettierung)</li> <li>▶ Screening auf antineuronale Antikörper (falls Bildgebung nicht diagnoseweisend)</li> </ul> </li> <li>▶ Beratung:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfallsprovozierende Faktoren (Schlafentzug, Alkohol, Medikamente)</li> <li>▪ Vorsichtsmaßnahmen (Aufenthalt an absturzgefährdeten Stellen, Schwimmen)</li> <li>▪ Rezidivwahrscheinlichkeit</li> <li>▪ Möglichkeit der antikonvulsiven Therapie</li> <li>▪ Fahrtauglichkeit</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indikation zur medikamentösen Behandlung bei erstmaligem Anfall:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epileptisches Syndrom mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit</li> <li>○ Zerebrale Läsion(en) als vermutlicher Anfallsauslöser</li> <li>○ Hohe Frequenz epileptiformer Potenziale im EEG</li> <li>○ Positive Familienanamnese für Epilepsie</li> <li>○ Psychosoziale Exponiertheit des Patienten</li> <li>○ Wunsch nach Wiedererlangung der Fahrtauglichkeit nach 1 Jahr</li> <li>○ Subjektives Sicherheitsbedürfnis</li> </ul> </li> </ul>	Mittel der 1. Wahl bei fokaler bzw. sekundär generalisierter Epilepsie ( <b>fett</b> = bevorzugt): ** <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ CBZ</li> <li>▶ GBP</li> <li>▶ <b>LEV*</b></li> <li>▶ <b>LTG*</b></li> <li>▶ OXC</li> <li>▶ PHT</li> <li>▶ TPM</li> <li>▶ VPAVPA*</li> <li>▶ ZNS</li> </ul> Auswahl nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungs-Spektrum
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine ausreichenden Hinweise für epileptischen Anfall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Abklärung der DD:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konvulsive Synkope</li> <li>▪ Sonstige Synkope</li> <li>▪ Psychogener Anfall</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ggf. Beratung über Fahrtauglichkeit</li> </ul>	Mittel der 1. Wahl bei idiopathischer Epilepsie, nach Relation Wirksamkeit/Nebenwirkungen ( <b>fett</b> = bevorzugt): <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>VPA*</b></li> <li>▶ LTG, TPM,</li> </ul> Nicht indiziert bei idiopathischer Epilepsie: CBZ, GBP, OXC, PHT, VGB

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Beratung zur Lebensführung:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Regelmäßiger Schlafrythmus (v.a. bei idiopathischen Epilepsien)</li> <li>▶ Meiden potenziell gefährdender Situationen (Baden, Rauchen im Bett)</li> <li>▶ Meiden beruflicher Gefährdungssituationen</li> <li>▶ Meiden anamnestisch identifizierter oder individuell anfallsauslösender Situationen und Reize</li> <li>▶ Regelmäßige Einnahme der Antikonvulsiva</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kriterium für Behandlung nach dem 2. oder 3. Anfall:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine Hinweise auf chronische Epilepsie</li> <li>○ Keine Kriterien für Behandlung nach dem 1. Anfall</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Medikamentöse Ersttherapie: Monotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idiopathische Epilepsie mit Absencen ohne GM             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1. Wahl: VPA* oder ESM</li> <li>▶ 2. Wahl: LTG</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1. Wahl: VPA* oder ESM</li> <li>▶ 2. Wahl: LTG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persistenz von Absencen             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ LTG oder VPA* + ESM oder VPA* + LTG</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persistenz von Anfällen</li> </ul>	<p><i>Möglichkeiten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vereinfachung der Therapie (2-fach oder Monotherapie)</li> <li>▶ Vagusnerv-stimulator</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idiopathische Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1. Wahl: VPA*</li> <li>▶ 2. Wahl: LTG, TPM</li> <li>▶ 3. Wahl: PB, PRM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persistenz von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ VPA* + LTG oder LTG oder LTG + CLB oder LEV oder TPM</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weiter wie bei symptomatischer Epilepsie</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idiopathische Epilepsie mit fokalen Anfällen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sultiam</li> <li>▶ VPA* (CBZ) (LEV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persistenz von Anfällen             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ VPA* + CLB oder LEV oder PB oder PRM oder TPM oder LEV (Monotherapie)</li> </ul> </li> </ul>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kriterien für medikamentöse Behandlung nach erstem Anfall:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweise auf idiopathische Epilepsie</li> <li>○ Bekannte mutmaßlich epileptogene zerebrale Läsion</li> <li>○ Fokale epilepsie-typische Potenziale im interiktalen EEG</li> <li>○ Nachweis antineuronaler Ak</li> <li>○ Behandlungs-</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsie **             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ CBZ oder ESC oder GBP oder LCM oder LEV oder LTG # oder OXC oder PB / PRM oder PER oder PGB oder PHT oder RET oder TPM oder VPA* oder ZNS</li> </ul> </li> </ul>				

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

	wunsch seitens des Patienten		○ Progressive Myoklonus-epilepsie	▶ LEV oder ▶ Piracetam oder ▶ VPA*	○ Persistenz von Anfällen	▶ Zweite Monotherapie oder ▶ Kombination mit ▶ CLB oder ▶ LTG	○ Persistenz von Anfällen	▶ LEV ▶ Vagusnerv-stimulator
			○ Reflexepilepsie	▶ VPA*	○ Persistenz von Anfällen	▶ CLB oder ▶ LTG		
			○ Unklassifizierbare Anfälle	▶ LEV ▶ LTG ▶ TPM ▶ VPA*	○ Persistenz von Anfällen	▶ Monotherapie-wechsel oder ▶ Kombination (linke Medikamenten-reihe + CBZ, OXC)	○ Persistenz von Anfällen	▶ Alle Medikamente, auch in Kombination oder ▶ Vagusnerv-stimulator
			○ Kriterien für Verzicht auf Behandlung: ○ Sehr seltene Anfälle (< 1-2/J) ○ Wenig belastende Anfälle ○ Wenig Compliance zu erwarten (Alkoholiker) ○ Behandlung vom Patienten nicht gewünscht					

\*VPA soll bei Frauen und Mädchen erst dann eingesetzt werden, wenn Alternativen diskutiert und abgelehnt wurden (schriftliche Zustimmung), siehe „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE): Rote-Hand-Brief zu Arzneimitteln, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen (38-2014) vom 12.12.2014“ sowie Tomson et al., Epilepsia 2013, 405–414.

\*\*Die Auswahl der Medikamente in der Ersttherapie basiert auf den Nebenwirkungen und Interaktionspotentialen der jeweiligen Substanz, individuelle angepasst an den Patienten.

# Monotherapiezulassung beachten

## Erklärungen von Interessen: Tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator / Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	Mitgliedschaft / Funktion in Interessensverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen*	Arbeitgeber	Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme
<b>Christian Elger (Koordinator)</b>	DFG, Schweizerischer Nationalfond SNF, Österreichischer Wissenschaftsfond FWF, Belgischer Wissenschaftsfond FNRS, Niederländischer Nationalfond, Tschechischer Nationalfond	Desitin, Novartis	Desitin, Eisai, Novartis, BIAL, UCB	Novartis, Medtronic, BIAL	UCB, SK Life Science, Upsher-Smith Laboratories Inc, Cyberonics, Novartis, Eisai, PRA GmbH, Vertex, Bial, Medtronic	nein	DGN, DGfE, AES, DGKN, Akadm. D. Wiss. NRW	Epileptologie, Kognition, Neuroökonomie; Epileptologie	nein	nein	Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn	Moderate potenzielle Interessen für die Firma UCB , geringe potenzielle Interessen für die Firmen Novartis, Desitin, EISAI, BIAL
<b>Ralf Berkenfeld (Ko-Koordinator)</b>	nein	nein	UCB	nein	nein	nein	DGN, DGfE, BDN	Epileptologie	nein	nein	Neurologische Praxis, Epileptologische Praxis	Keine potenziellen Interessen

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<b>Hajo Hamer</b>	Cerbomed, Novartis, IQWiG	Eisai, Novartis, UCB	Ad-Tech, Biogen, Desitin, Eisai, Hexal, Ingelheim Böhlinger, NeuroConsil, Medupdate, Nihon Kohden, Thieme, UCB	Eisai, Novartis	nein	nein	DGfE	Epileptologie; Epileptologie	Epilepsie-Zentrum, Universität Erlangen	nein	Klinik für Neurologie, Universität Erlangen	Moderate bis signifikante potenzielle Interessen für die Firmen EISAI, UCB, Novartis, Ad-Tech, Biogen, Desitin, Hexal, Böhlinger Ingelheim, NeuroConsil, Medupdate, Nihon, Kohden, Theime,
<b>Thomas Mayer</b>	Nein	Eisai, BIAL, UCB	UCB, Desitin, Eisai	UCB	UCB	nein	DGN, DGfE, BAG-MZEB	Reflexepilepsien, juvenile myoklonische Epilepsien, Epilepsie bei mehrfachbehinderten Menschen, Epilepsie und Öffentlichkeit, epilepsiechirurgie; Klinische Epileptologie, Neurophysiologie, Neuropädiatrie	Eigene Veranstaltungsreihe, Referent der Fortbildungsakademie DGN, DGfE, Referent an der DIU, Referent der SLÄK	nein	Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg	Moderate potenzielle Interessen für Eisai, BIAL, UCB, Desitin
<b>Jürgen Bauer</b>	Nein	nein	Dr. Krausbeck, Neurologie in Bad Ems	Springer Verlag, Kohlhammer Verlag	nein	nein	DGfE, DGKN	Endokrine Störungen bei Epilepsie; Pharmakotherapie und EEG Diagnostik	nein	nein	Universitätsklinik Bonn	Keine potenziellen Interessen

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<b>Felix von Podewils</b>	nein	nein	UCB, Eisai, Desitin	nein	Eisai	nein	DGN, DGKN, DGfE, AG-Epilepsiechirurgie	Idiopathisch generalisierte Epilepsien (klinischer Verlauf, genetische Varianten, strukturelle/anatomische Varianten(MRT)), Liquordiagnostik bei Epilepsien, Epilepsien im höheren Lebensalter; Ambulante und stationäre Behandlung von Patienten mit Epilepsie, einschließlich prächirurgischer Epilepsiediagnostik und operativer Epilepsie-therapie	nein	nein	Universitätsmedizin Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Klinik und Poliklinik für Neurologie	Geringe potenzielle Interessen für die Firmen UCB, Eisai, Desitin
<b>Micheal Malter</b>	nein	Eisai	UCB, Eisai	Ecomed-Verlag, Thieme-Verlag	Pfizer	nein	DGN, DGKN, DGfE	Epileptologie (v.a. Autoimmunenzephalitiden, Epilepsiechirurgie; Oberarzt Neurologie, Leitung Epilepsie Ambulanz	versch. Vorträge zum Thema der Leitlinien, Vorsitz und Vorträge auf Symposien der DGN und DGfE	nein	Universität Köln Klinik und Poliklinik für Neurologie	Geringe potenzielle Interessen für Firma UCB

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<p><b>Tim von Oertzen (A)</b></p>	<p>Medtronic Österreich, UCB</p>	<p>Eisai, MEDahead, Roche, Novartis, Sanofi-Aventis, UCB</p>	<p>Medizin Medien Austria GmbH, Medtronic Österreich, Novartis, UCB, Eisai, Österr. Ges. f. Epileptologie, SEAUTON BVBA, Bandangst heindl, Ipsen Pharma, Neurodata Handels, Roche Austria, Simi Reality Motion Systems, AbbVie, Cyberonics Europe, dengg Medizintechnik, EVer Neuro Pharma, GlaxoSmithKline Pharma, Grossegger &amp; Drbal, gtec LivaNova Deutschland, Sanofi Aventis, Bayer AG, Bayer Austria, Boehringer Ingelheim RCV, Bristol-Myers Squibb, Covidien Austria, Daiichi Sankyo, Pfizer Corporation Austria, Shire Deutschland, Takeda Pharma, Biogen Idec Austria, Eli Lilly, EVER Neuro Pharma, G.L. Pharma, Ipsen Pharma, Pharm Allergan, ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH, Merck</p>	<p>MEDahead, Medizin Medien Austria GmbH</p>	<p>UCB, Novartis, FFG, Quintiles Easteron Holdings, GKM Gesellschaft f. Therapieforschung, Scope International AG, PRA, Abbvie, PPD Germany, Boehringer Ingelheim RCV, Pharm Olam International LTD, Upsher Smith, Covidien International Finance, Biogen Idec Austria</p>	<p>nein</p>	<p>Verein zur Förderung der Forschung - Unterstützung von Fortbildung und wissenschaftlichen Projekten inkl. gesponserten Studien, Oberösterreichische MS Gesellschaft – Unterstützung von Betroffenen und Angehörigen mit MS, Österreichische Gesellschaft für Epileptologie (ÖGfE), Wissenschaftliche Gesellschaft der Epileptologen in Österreich, European Academy of Neurology (Fellow), Wissenschaftliche Gesellschaft der europäischen nationalen neurologischen Gesellschaften und Einzelmitglieder, Österreichische MS Gesellschaft – Unterstützung von Betroffenen und Angehörigen mit MS</p>	<p>Komorbiditäten bei Epilepsie, Bildgebung bei Epilepsie, Verwirrtheit bei Demenz und Epilepsie, Gesponserte Studien (Phase III,IV) in Epilepsie, Gesponserte Studien (Phase III,IV) in MS, Parkinson/Bewegungsstörungen, Schlaganfall; Alle Aspekte von Epilepsie und anfallsartigen Erkrankungen inkl. prächirurgische Diagnostik therapiefraktärer Epilepsien, gesamtes Spektrum der neurologie inkl. Frührehabilitation; Mitherausgeber der Zeitschrift Psychopraxis.Neuropaxis (Springer Verlag), Webeditor in Chief (EAN)</p>	<p>Organisation Masterclass Epilepsie (Linz), Organisator der ÖGfE Jahrestagung (Linz), Wissenschaftliche Leitung Braindays 2014 (Neurologische Fortbildung), Mitorganisator Tag der Epilepsie und Ausrichter 2015 in Linz (Epilepsie Fortbildung), Mitveranstalter Neurologischer Donnerstag Linz (Neurologische, wissenschaftliche Fortbildung)</p>	<p>nein</p>	<p>Kepler Universitätsklinikum GmbH, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg Linz</p>	<p>Geringe potenzielle Interessen für die Firmen EISAI, und Pfizer, moderate potenzielle Interessen für UCB</p>
-----------------------------------	----------------------------------	--	---	--	--	-------------	---	--	---	-------------	---	---

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<b>Thomas Bast</b>	Desitin, Agentur Welldoo	Scope (Auftrag BIAL), Shire, UCB	DGfE, Eisai, IKOMM	nein	nein	nein	Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie (Mitglied), DGfE (Mitglied), AG-Epilepsiechirurgie (Mitglied), GKIND (Mitglied), VLKKBW (Mitglied), DGKN (Mitglied)	Klinische Epileptologie, Epilepsiechirurgie; Pädiatrische Epileptologie	nein	nein	Epilepsiezentrum Kork	Geringe potenzielle Interessen mit ISAI, UCB, Shire, Desitin und BIAL.
<b>Uwe Runge</b>	nein	nein	UCB, Eisai, Desitin	UCB	UCB	Desitin	DGN, DGfE	Epileptologie; konservative Epileptologie und präoperative Epilepsiediagnostik	nein	nein	Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie	Geringe potenzielle Interessen für die Firmen EISAI und Desitin, moderate potenzielle Interessen mit der Firma UCB
<b>Dieter Schmidt</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Erforschung neuer Epilepsitherapien, Naturgeschichte von Epilepsien; klin. Diagnose und Therapie von Epilepsien	ILEA Seminare	nein	Ruhestand	Keine potenziellen Interessen
<b>Günter Krämer (CH)</b>	nein	UCB, Sandoz International	Desitin, Eisai, UCB, Sandoz Pharma CH	UCB, Sandoz	nein	nein	nein	Altersepilepsie, Geschichte der Epileptologie, sozialmedizinische Aspekte der Epilepsien (u.a. Kraftfahreignung), medikamentöse Therapie; Patientenversorgung	Regelmäßig auf Tagungen der DGfE und der Schweizer Epilepsie-Liga	nein	Neurozentrum Bellevue, Zürich	Moderate potenzielle Interessen für UCB und Sandoz, Desitin und EISAI

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<b>Margitta Seeck (CH)</b>	nein	Combigene	Nein	nein	nein	Investment in Epilog EEG-Firma	nein	nein	nein	nein	University Hospital of Geneva	Keine potenziellen Interessen
<b>Hartmut Vatter</b>	Evonos GmbH & Co. KG	Nein	nein	nein	nein	nein	DGNC, EANS, DIVI, DWG, DGfE, Verein zur Förderung der Neurowissenschaften Frankfurt e.V. (Vorstandsmitglied), Fachausschuss „Qualitätssicherung ZNS“ der QS Hessen (Mitglied)	Veränderung des zerebralen Blutflusses unter pathophysiologischen Bedingungen (klinisch und experimentell), Pathophysiologie der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, Entstehung und Behandlung interzerebraler Aneurysmen, Einsatz und Etablierung innovativer Techniken in die Gliomchirurgie; vaskuläre Neurochirurgie und neurochirurgischer Intensivmedizin, Epilepsiechirurgie, Gliomchirurgie, Wirbelsäulenchirurgie	nein	nein	Universitätsklinikum Bonn	Keine potenziellen Interessen
<b>Stefan Beyenburg (LUX)</b>	Nein	nein	Ja	nein	nein	nein	Luxembourgeoische Gesellschaft für Neurologie, DGfE, Schweizerische Liga gegen Epilepsie	klinische Epileptologie und Neurologie; Zeitschrift für Epileptologie, „Hemiplegic migraine presenting with prolonged somnolence: a case report.“ in Case Rep	nein	nein	Centre Hospitalier de Luxembourg	Keine potenziellen Interessen

								Neurol, „Peripheral (Seventh) Nerve Palsy and Multiple Sklerosis : A Diagnostic Dilemma. A Case Report.“ in Case Rep Neurol, “Prolonged somnolence in alcoholic patients with epilepsy. A case report.“ in Alcohol Alcohol				
<b>Christoph Baumgartner (A)</b>	EVER, Desitin	Eisai, Shire, UCB	EVER, Desitin, ÖGKN, BE Perfect Eagle, 30 <sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology – ICNN, ÖGN, DGfE, Phillips Universität Marburg, ILAE & IBE Congress Secretariat, Xuanwu Hospital Beijing, DGN, Georgian League against Epilepsy, AKh Linz, UCB, ÖGfE, CONY - World Congress on Controversies in Neurology, Akademie der Ärzte, Medizin Medien Austria, D.-Österr.-Schw. Arbeitskreis Epilepsie, GL-Pharma, Österr. Kardiologische Gesellschaft e.V., Novartis	nein	Eisai	nein	Österreichische Gesellschaft für Epileptologie (3. Vorsitzender), Österreichische Gesellschaft für Neurophysiologie (1. Vorsitzender)	Epileptologie; Neurologie, Epileptologie	EEG-Kurse der ÖGKN	nein	Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Neurologische Abteilung	Geringe potenzielle Interessen für die Firmen EVER, Desitin, Shire, UCB, und EISAI

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

<b>Bernhard Steinhoff</b>	Actelion, B.Braun	Eisai, UCB	Destin, Eisai, UCB, Viropharm	nein	nein	nein	DGfE (erweiterter Vorstand)	Epileptologie, klinische Neurophysiologie; Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie	Fortbildungsakademien der DGN und der DGfE	nein	Epilepsiezentrum Kork	Geringe potenzielle Interessen mit den Firmen Braun, Aceton, EISIA, Desitin, UCB, Viropharm
<p>Gesamtbewertung der Leitlinien-Gruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN:                  Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder geringe themenbezogenen, für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.</p>												

\* zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades

## Literatur

- [ Abe K, Hamada H, Yamada T et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure* 2014; 112–116, DOI: 10.1016/j.seizure.2013.10.003
- [ Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (1): CD008312
- [ Alper K, Schwartz KA, Kolts RL et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 345–354, DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.09.023
- [ Andersohn F, Schade R, Willich SN et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010; 75 (4): 335–340
- [ Anderson GD, Lin YX, Berge C et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J. Neurosurg* 1997; 252–256, DOI: 10.3171/jns.1997.87.2.0252
- [ Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS ONE* 2013; e55498, DOI: 10.1371/journal.pone.0055498
- [ Artama M, Gissler M, Malm H et al. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf* 2013; 359–369, DOI: 10.1007/s40264-013-0052-8
- [ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE). Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung -Behandlung von Patientinnen mit Valproat vom 12.12.2014. Im Internet:  
[www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI\\_rhb/2014/valproat-formular.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-formular.pdf?__blob=publicationFile&v=1); Stand: 13.01.2015
- [ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE). Rote-Hand-Brief zu Arzneimitteln, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen (38-2014) vom 12.12.2014 2014. Im Internet:  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-38.html>
- [ Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR et al. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 2014; 1389–1398, DOI: 10.1111/epi.12720
- [ Battino D, Tomson T, Bonizzoni E et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 1621–1627, DOI: 10.1111/epi.12302
- [ Baulac M, Rosenow F, Toledo M et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; 43–54

- [ Baulac M, Brodie MJ, Patten A et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology* 2012; 579–588, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70105-9
- [ Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 671–675, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
- [ Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL et al. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology* 2008; 578–582, DOI: 10.1212/01.wnl.0000323813.36193.4d
- [ Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 958–962, DOI: 10.1111/epi.12605
- [ Berg A, Berkovic S, Brodie M 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. *Akt Neurol* 2010; 120–130, DOI: 10.1055/s-0030-1248426
- [ Berg AT, Shinnar S, Hauser WA et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992; 1122–1127, DOI: 10.1056/NEJM199210153271603
- [ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 676–685, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- [ Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 810–817, DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280
- [ Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51 (1): 7–26
- [ Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia* 2007; 1825–1832, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01272.x
- [ Bien, C. G. et al. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS -Substanz sowie Neurosarkoidose. LL\_32\_2012. In: Diener H, Ackermann H, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
- [ Birbeck GL, French JA, Perucca E et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 139–145, DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823efcf8
- [ Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 57–66, DOI: 10.1111/epi.12433
- [ Blume WT, Luders HO, Mizrahi E et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42 (9): 1212–1218

- [ Boon P, Vonck K, Herdt V de et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1551–1560
- [ Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy--a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav* 2010; 17 (2): 259–263
- [ Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 1548–1554, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19
- [ Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 402–408, DOI: 10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a
- [ Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26 (3): 423–432
- [ Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST). Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung vom 01.05.2014. Im Internet: [www.bast.de/DE/FB-U/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](http://www.bast.de/DE/FB-U/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2014.pdf?__blob=publicationFile&v=4); Stand: 18.11.2014
- [ Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie Österreich. Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeugenkern. Ein Handbuch für Amts- und Fachärzte und die Verwaltung (2013). Im Internet: [http://www.bmvit.gv.at/verkehr/strasse/recht/fsg/erlaesse/downloads/leitlinien\\_gesundheit.pdf](http://www.bmvit.gv.at/verkehr/strasse/recht/fsg/erlaesse/downloads/leitlinien_gesundheit.pdf); Stand: 16.10.2014
- [ Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011; 619–626, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02929.x
- [ Campbell E, Kennedy F, Russell A et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 1029–1034, DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318
- [ Carbone LD, Johnson KC, Robbins J et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2010; 873–881, DOI: 10.1359/jbmr.091027
- [ Chang C, Lu T, Cheng T. Trends in reporting injury as a cause of death among people with epilepsy in the U.S., 1981-2010. *Seizure* 2014; 836–843, DOI: 10.1016/j.seizure.2014.07.002
- [ Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol* 2014; 40–45, DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.02.004
- [ Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 668–675, DOI: 10.1212/01.wnl.0000178391.96957.d0
- [ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 1696–1703, DOI: 10.1001/jama.2013.2270

- [ Chuang Y, Chuang H, Lin T et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 120–128, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03316.x
- [ Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 3651–3656, DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2323
- [ Conry JA, Ng Y, Kernitsky L et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia* 2014; 558–567, DOI: 10.1111/epi.12561
- [ Conry JA, Ng Y, Paolicchi JM et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009; 1158–1166, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01935.x
- [ Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *The Lancet Neurology* 2013; 563–571, DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70075-9
- [ Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy & Behavior* 2002; 338–342, DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00037-9
- [ Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA et al. Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure* 2013; 396–400, DOI: 10.1016/j.seizure.2013.02.009
- [ DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D et al. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial. *Epilepsia* 2006; 1213–1215, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00594.x
- [ DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 786–791, DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c11a
- [ Deutsche Gesellschaft für Epileptologie. Therapieempfehlungen Fokale Epilepsien DGfE 25052013. Im Internet: [http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf](http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf); Stand: 20.07.2015
- [ Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV Information 250-001 „Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall“ vom Januar 2015. Im Internet: [http://publikationen.dguv.de/dguv/udt\\_dguv\\_main.aspx?FDOCUID=23439](http://publikationen.dguv.de/dguv/udt_dguv_main.aspx?FDOCUID=23439)
- [ Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 791–802, DOI: 10.1111/epi.12631
- [ Diehl RR, Hilz MJ, Steinhoff BJ, Schuchert A, Humm A, Wenning GK. Synkopen. In: Diener H, Ackermann H, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012

- [ Doeser A, Soares-da-Silva P, Beck H et al. The effects of eslicarbazepine on persistent Na(+) current and the role of the Na(+) channel beta subunits. *Epilepsy Res* 2014; 202–211, DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.11.022
- [ Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014; 21–28, DOI: 10.1111/epi.12742
- [ Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014; e72-4, DOI: 10.1111/epi.12621
- [ Elger C, Bast T, Schmidt D. Vorsicht bei Valproat für Frauen. *Aktuelle Neurologie* 2015; 8–10, DOI: 10.1055/s-0034-1387540
- [ Elger C, Gaudig M. Auswirkung der Einführung eines Topiramats-Generikums auf die Kosten des Gesundheitssystems in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 18–24, DOI: 10.1055/s-0029-1223423
- [ Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (11): 663–672
- [ Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008; 12 (4): 501–539
- [ Elger G, Hoppe C, Falkai P et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42 (2-3): 203–210
- [ El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 149–155, DOI: 10.1016/j.bone.2008.03.002
- [ Engel J, Wiebe S, French J et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60 (4): 538–547
- [ Engel J JR, McDermott MP, Wiebe S et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 922–930, DOI: 10.1001/jama.2012.220
- [ Espinosa PS, Lee JW, Tedrow UB et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology* 2009; 1702–1703, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a55f90
- [ European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy vom 10.10.2014 EMA/612389/2014. Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f); Stand: 16.10.2014
- [ Fazel S, Wolf A, Langstrom N et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 1646–1654, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60899-5
- [ Firkin AL, Marco DJT, Saya S et al. Mind the gap: Multiple events and lengthy delays before presentation with a "first seizure". *Epilepsia* 2015, DOI: 10.1111/epi.13127
- [ Fisher R, Salanova V, Witt T et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51 (5): 899–908

- [ Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 475–482, DOI: 10.1111/epi.12550
- [ Fisher RS, Cross JH, D'Souza C et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 531–542, DOI: 10.1111/epi.13671
- [ Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 522–530, DOI: 10.1111/epi.13670
- [ Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Anti-seizure drug Potiga (ezogabine) linked to retinal abnormalities and blue skin discoloration vom 26.04.2013. Im Internet: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm349538.htm>; Stand: 16.09.2014
- [ Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Public Health Advisory: Suicidal Thoughts and Behavior Antiepileptic Drugs. Im Internet: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm100190.htm>; Stand: 17.12.2015
- [ French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; 63–68, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x
- [ Geithner J, Schneider F, Wang Z et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012; 1379–1386, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x
- [ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 06.11.2014 2014. Im Internet: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2091/>; Stand: 11.11.2014
- [ Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58 (8 Suppl 5): S9-20
- [ Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia* 2013; 98–107, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03605.x
- [ Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 141–155, DOI: 10.1111/epi.12028
- [ Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 790–799, DOI: 10.1056/NEJMoa0902014
- [ Gleissner U, Clusmann H, Sassen R et al. Postsurgical outcome in pediatric patients with epilepsy: a comparison of patients with intellectual disabilities, subaverage intelligence, and average-range intelligence. *Epilepsia* 2006; 47 (2): 406–414

- [ Guerrini R, Rosati A, Segieth J et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013; 1473–1480, DOI: 10.1111/epi.12233
- [ Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2013; 859–865, DOI: 10.3171/2012.10.JNS12169
- [ Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J. Neurol.* 2012; 2376–2384, DOI: 10.1007/s00415-012-6509-3
- [ Hampel KG, Vatter H, Elger CE et al. Cardiac-based vagus nerve stimulation reduced seizure duration in a patient with refractory epilepsy. *Seizure* 2015; 81–85, DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.004
- [ Haneef Z, Stern J, Dewar S et al. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75 (8): 699–704
- [ Harden CL, Hopp J, Ting TY et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73 (2): 126–132
- [ Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73 (2): 133–141
- [ Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73 (2): 142–149
- [ Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32 (4): 429–445
- [ Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 465–468, DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70105-9
- [ Heck CN, King-Stephens D, Massey AD et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 432–441, DOI: 10.1111/epi.12534
- [ Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* 2010; 18 (4): 437–444
- [ Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA et al. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav* 2014; 43–47, DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.11.010

- [ Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (3): 535–541
- [ Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1: S45-55
- [ Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S et al. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2003; 425–432, DOI: 10.1002/ana.10692
- [ Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 1692–1699, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39
- [ Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1102–1108
- [ Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn, E K T et al. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 2011a; 23–27, DOI: 10.1212/WNL.0b013e318204a36a
- [ Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011b; 1150–1159, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
- [ Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012; 249–252, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
- [ Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H et al. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann. Neurol.* 2014; 298–302, DOI: 10.1002/ana.24103
- [ Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol* 2011; 462–472, DOI: 10.1038/nrneurol.2011.104
- [ Huppertz H, Wellmer J, Staack AM et al. Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2008; 772–785, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01436.x
- [ ILAE Commission on Classification and Terminolog. ILAE Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies 2011–2013. Im Internet: [www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf); Stand: 17.12.2015
- [ International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 389–399, DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
- [ International League Against Epilepsy (ILAE). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy.: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 592–596, DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x
- [ Irani SR, Stagg CJ, Schott JM et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 3151–3162, DOI: 10.1093/brain/awt212
- [ Kim Y, Kim DW, Jung K et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure* 2014; 208–212, DOI: 10.1016/j.seizure.2013.11.015

- [ King MA, Newton MR, Jackson GD et al. Epileptology of the first-seizure presentation. A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *The Lancet* 1998; 1007–1011, DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03543-0
- [ Knake S, Haag A, Hamer HM et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage* 2003; 19 (3): 1228–1232
- [ Kowski AB, Voges J, Heinze H et al. Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy-A randomized controlled case series. *Epilepsia* 2015, DOI: 10.1111/epi.12999
- [ Krämer G, Biraben A, Carreno M et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 46–52, DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.014
- [ Krämer G, Bonetti C, Mathis J et al. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie: Epilepsie und Führerschein. 2015;15(7):157–160. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 2015; 15 (7): 157–160
- [ Krauss GL, Caffo B, Chang Y et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann. Neurol.* 2011; 221–228, DOI: 10.1002/ana.22452
- [ Kühn KU, Quednow BB, Thiel M et al. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (6): 674–679
- [ Kwan P, Trinka E, van Paesschen W et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 38–46, DOI: 10.1111/epi.12391
- [ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 1069–1077
- [ La Neve A, Boero G, Francavilla T et al. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci* 2014, DOI: 10.1007/s10072-014-1908-0
- [ Lawn N, Lieblich S, Lee J et al. Are seizures in the setting of sleep deprivation provoked? *Epilepsy Behav* 2014; 122–125, DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.02.008
- [ Linnebank M, Moskau S, Semmler A et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann. Neurol* 2011; 352–359, DOI: 10.1002/ana.22229
- [ Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008; 455–463, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01323.x
- [ Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 375–381, DOI: 10.1002/ana.21064
- [ Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 708–714, DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.015
- [ Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 405.e1-7, DOI: 10.1016/j.ajog.2012.07.008

- [ Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 1000–1015, DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7
- [ Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 1016–1026, DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60461-9
- [ Martin AC, Besag FMC, Berry DJ et al. The effect of lamotrigine on valproic acid concentrations. *Curr Drug Saf* 2011; 6 (1): 23–29
- [ Martin P, Bohnert N. Epileptologische Behandlung von Menschen mit schwerer geistiger Behinderung. *Z. Epileptol.* 2015; 21–28, DOI: 10.1007/s10309-014-0410-2
- [ Mawhinney E, Campbell J, Craig J et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012; 215–218, DOI: 10.1016/j.seizure.2012.01.005
- [ Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 400–405, DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0874
- [ May TW, Pfafflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. *Modular Service Package Epilepsy. Epilepsia* 2002; 43 (5): 539–549
- [ McCrory PR, Berkovic SF. Concussive convulsions. Incidence in sport and treatment recommendations. *Sports Med* 1998; 25 (2): 131–136
- [ Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 1954–1960, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4a9
- [ Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360 (16): 1597–1605
- [ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 1–13, DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
- [ Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology* 2013; 244–252, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
- [ Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014; 729–736, DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.
- [ Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann. Neurol* 2009; 448–456, DOI: 10.1002/ana.21615
- [ Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 1996–2002, DOI: 10.1001/jama.2011.624

- [ Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 1295–1304, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182302056
- [ Neligan A, Bell GS, Johnson AL et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 388–395, DOI: 10.1093/brain/awq378
- [ Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 1968–1977, DOI: 10.1212/WNL.0000000000001005
- [ Ng YT, Conry JA, Drummond R et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2011; 1473–1481, DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232de76
- [ Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 883–890, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
- [ Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 1005–1012, DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
- [ Niedermeyer E, Schomer DL, Lopes da Silva, F. H., eds. *Niedermeyer's electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011
- [ Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C et al. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005; 255–260, DOI: 10.1007/s11060-004-2338-2
- [ Oertzen J von, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (6): 643–647
- [ Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 181–186, DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.020
- [ Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 1239–1276, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
- [ Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2 (8): 473–481
- [ Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 246–255, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x
- [ Perucca P, Carter J, Vahle V et al. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 1223–1229, DOI: 10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61
- [ Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 792–802, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9
- [ Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the

- antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 276–286, DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0
- [ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurologie & Rehabilitation* 2000; 6 (2): 77–81
  - [ Phabphal K, Geater A, Limapichat K et al. Effect of switching hepatic enzyme-inducer antiepileptic drug to levetiracetam on bone mineral density, 25 hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in young adult patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; e94-8, DOI: 10.1111/epi.12162
  - [ Pohlmann-Eden B, Aldenkamp A, Baker GA et al. The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy - Current knowledge and understanding. *Epilepsy Behav* 2015; 199–209, DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.07.005
  - [ Pop J, Murray D, Markovic D et al. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 574–576, DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.06.024
  - [ Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005003, DOI: 10.1002/14651858.CD005003.pub2
  - [ Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ et al. Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010; 219–230, DOI: 10.1007/s11060-009-9950-0
  - [ Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012; 707–717, DOI: 10.1586/ern.12.32
  - [ Reisinger TL, Newman M, Loring DW et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 13–18, DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026
  - [ Relling MV, Pui CH, Sandlund JT et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000; 285–290, DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02503-4
  - [ Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (3): 205–216
  - [ Robertson J, Hatton C, Emerson E et al. Mortality in people with intellectual disabilities and epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2015; 123–133, DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.004
  - [ Robertson J, Hatton C, Emerson E et al. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015; 46–62, DOI: 10.1016/j.seizure.2015.03.016
  - [ Rosenow F, Besser R, Hamer H, Holtkamp M, Kluge S, Knake S, Rossetti A, Schneider D, Trinka E. Status epilepticus im Erwachsenenalter. In: Diener H, Ackermann H, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
  - [ Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 1868–1873, DOI: 10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E
  - [ Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of

- placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011; 961–968, DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70193-4
- [ Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 893–900, DOI: 10.1111/epi.12611
  - [ Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology* 2013; 966–977, DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X
  - [ Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 47–56, DOI: 10.1111/epi.12432
  - [ Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 141–144, DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.012
  - [ Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al. 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; 1292–1302, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01128.x
  - [ Salanova V, Witt T, Worth R et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 1017–1025, DOI: 10.1212/WNL.0000000000001334
  - [ Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S et al. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 1177–1184, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x
  - [ Sander D, Bartsch T, Klötzsch C, Poppert H,ENZINGER C, Fischer U. Transiente globale Amnesie. In: Diener H, Ackermann H, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
  - [ Schanze C, Hrsg. Psychiatrische Diagnostik und Therapie bei Menschen mit Intelligenzminderung. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2014
  - [ Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 512–521, DOI: 10.1111/epi.13709
  - [ Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 54–65, DOI: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e
  - [ 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 (2): 179–186
  - [ Senf P, Schmitz B, Holtkamp M et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013; 2128–2133, DOI: 10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8
  - [ Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008; 17 (1): 64–68

- [ Sheth RD, Harden CL. Screening for bone health in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 39–41, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01401.x
- [ Sillanpää M, Lastunen S, Helenius H et al. Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: a nationwide 23-year registry study. *Epilepsia* 2011; 1857–1867, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03186.x
- [ Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009; 989–998, DOI: 10.1093/brain/awn357
- [ Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (3): CD001902
- [ So EL, Sam MC, Lagerlund TL. Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia* 2000; 41 (11): 1494–1497
- [ Specchio N, Boero G, Michelucci R et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (4): 663–669
- [ Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 2: 37–4
- [ Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; e115-8, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x
- [ Steinhoff BJ, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum*. Pharmakotherapie der Epilepsien [hrsg. v. d. Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.]. 22. Aufl. Kehl-Kork: Epilepsiezentrum Kehl-Kork; 2013
- [ Steinhoff BJ, Runge U, Witte OW et al. Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5 (3): 449–457
- [ Steinhoff BJ. Oxcarbazepine extended-release formulation in epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009; 155–162, DOI: 10.1586/17512433.2.2.155
- [ Steinhoff BJ. Efficacy of perampamil: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014; 9–12, DOI: 10.1111/epi.12493
- [ Steinhoff BJ, Maren Staack A, Wisniewski I. Seizure control with antiepileptic drug therapy in 517 consecutive adult outpatients at the Kork Epilepsy Centre. *Epileptic Disord* 2012; 379–387, DOI: 10.1684/epd.2012.0544
- [ Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD001902, DOI: 10.1002/14651858.CD001902.pub2
- [ Surges R, Thijs RD, Tan HL et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5 (9): 492–504
- [ Szucs A, Clemens Z, Jakus R et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia* 2008; 1174–1179, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01585.x
- [ Tanriverdi T, Ajlan A, Poulin N et al. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J. Neurosurg* 2009; 1111–1123, DOI: 10.3171/2009.8.JNS08338

- [ Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 1188–1198, DOI: 10.1093/brain/awh449
- [ Téllez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 2336–2344, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x
- [ Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 334–345, DOI: 10.1093/brain/awl316
- [ Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 2012; 803–813, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5
- [ Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology* 2011; 609–617, DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
- [ Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 405–414, DOI: 10.1111/epi.12109
- [ Trinka E, Marson AG, van Paesschen W et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2013; 1138–1147, DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376
- [ Vajda FJ, Graham J, Roten A et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012; 57–59, DOI: 10.1016/j.jocn.2011.08.003
- [ Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand* 2014; 234–238, DOI: 10.1111/ane.12280
- [ Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE et al. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013; 999–1003, DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e81
- [ Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2 (7): 404–409
- [ Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J. Neurol.* 2014; 579–588, DOI: 10.1007/s00415-013-7239-x
- [ Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013; 1367–1374, DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4290
- [ Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 1330–1337, DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.18804.x
- [ Vincent A, Bien CG, Irani SR et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 759–772, DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70096-5

- [ Wagner J, Urbach H, Niehusmann P et al. Focal cortical dysplasia type IIb: completeness of cortical, not subcortical, resection is necessary for seizure freedom. *Epilepsia* 2011; 52 (8): 1418–1424
- [ Wellmer J, Quesada CM, Rothe L et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013; 54 (11): 1977–1987
- [ Wellmer J, Weber B, Urbach H et al. Cerebral lesions can impair fMRI-based language lateralization. *Epilepsia* 2009; 50 (10): 2213–2224
- [ Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 450–459, DOI: 10.1111/epi.12926
- [ Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 311–318, DOI: 10.1056/NEJM200108023450501
- [ Wilson SJ, Baxendale S, Barr W et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia* 2015; 674–681, DOI: 10.1111/epi.12962
- [ Wilson RD, Johnson J, Wyatt P et al. 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 Can* 2007; 29 (12): 1003–1026
- [ Witt J-A, Helmstaedter C. Neuropsychologie bei Epilepsie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 691–698, DOI: 10.1055/s-0028-1109799
- [ Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (1): 89–93

# Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

### Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

### Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, Heidelberg

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München;  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt  
Kontakt: leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung:	06/2002
Überarbeitung von:	04/2017
Nächste Überprüfung geplant:	04/2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online