

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Berlin  
Prof. Dr. phil. Theodor May, Bielefeld

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in  
Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für  
Epileptologie (DGfE)

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 6.0**

Vollständig überarbeitet: 1. September 2023

Gültig bis: 31. August 2028

Kapitel: Anfälle und Bewusstseinsstörungen

**Zitierhinweis**

Holtkamp M\*, May TW\* (\*geteilte Erstautorenschaft), Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; 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**

[martin.holtkamp@charite.de](mailto:martin.holtkamp@charite.de)

[may\\_gfe@t-online.de](mailto:may_gfe@t-online.de)

**Im Internet**

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

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



## Herausgeberin

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Epilepsievereinigung (DE)
- Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP)
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Société Luxembourgeoise de Neurologie (SLN)

## Federführende Autoren

- Prof. Dr. med. Martin Holtkamp
- Prof. Dr. phil. Theodor W. May

## Arbeitsgruppenleitungen für Leitlinienkapitel

### 1. Management erster epileptischer Anfall

Prof. Dr. med. Susanne Knake, Prof. Dr. med. Jan Rémi

### 2. Pharmakotherapie

Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Prof. Dr. med. Yvonne Weber

### 3. Epilepsiechirurgie

Prof. Dr. med. Christian G. Bien, Prof. Dr. med. Margitta Seeck

### 4. Komplementäre und supportive Therapieverfahren

Dr. med. Rosa Michaelis, Prof. Dr. med. Rainer Surges

## 5. Psychosoziale Aspekte

Ralf Berkenfeld, Ingrid Coban

## Autorinnen und Autoren

**Inhaltliche Erarbeitung von Fragestellungen, von Texten zum Hintergrund und von Empfehlungen, Beteiligung an Konsensuskonferenzen und Online-Abstimmungen**

- PD Dr. med. Petra Baum (Neurologin), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig
- Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner (Neurologe, *Mandatsträger ÖGN*), Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Wiener Gesundheitsverbund; Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie; Medizinische Fakultät, Sigmund Freud Privatuniversität, Wien
- Ralf Berkenfeld (Neurologe), Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn
- PD Dr. med. Stefan Beyenburg (Neurologe, *Mandatsträger SLN*), Abteilung für Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg
- Prof. Dr. med. Christian G. Bien (Neurologe), Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel; Labor Krone, Bad Salzuflen
- Prof. Dr. med. Christian Brandt (Neurologe), Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel
- Peter Brodisch (Pädagoge), EpilepsieBeratung/Netzwerk Epilepsie & Arbeit, Diakonie München
- Dr. phil. Sabine Brückner (Sozialpädagogin), Epilepsiezentrum Kleinwachau, Radeberg
- Prof. Dr. med. Anastasios Chatzikonstantinou (Neurologe), Kliniken Schmieder Allensbach
- Ingrid Coban (Klinische Sozialarbeiterin), Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel
- Stefan Conrad (*Vertreter der Patientinnen und Patienten*), Deutsche Epilepsievereinigung
- PD Dr. med. Susanne Fauser (Neurologin), RKH Regionale Kliniken Holding und Services GmbH, Ludwigsburg
- Prof. Dr. med. Niels Focke (Neurologe), Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen
- Prof. Dr. med. Thomas Freiman (Neurochirurg, *Mandatsträger DGNC*), Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Rostock
- Dr. sc. hum. Hedwig Freitag (Psychologin), Epilepsieklinik Tabor, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Bernau
- Monika Fudali (Psychologin), Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Tübingen

- Mirijam Geiger-Riess (Psychologin), ZfP Südwürttemberg, Überlingen
- Dr. med. Benedikt Greshake (Neurologe), Epilepsieklinik Tabor Bernau, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Bernau
- Dr. med. Anja Grimmer (Neurologin), Abteilung für Epileptologie, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin
- Dr. med. Jonas Hebel (Neurologe), Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin
- Lynna Held (*Vertreterin der Patientinnen und Patienten*), Deutsche Epilepsievereinigung
- Prof. Dr. med. Martin Holtkamp (Neurologe), Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Abteilung für Epileptologie, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge (KEH); Institut für Diagnostik der Epilepsien am KEH; Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin
- PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann (Neurologin), Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München
- Dr. med. Frank Kerling (Neurologe), Krankenhaus Rummelsberg GmbH, Schwarzenbruck
- Prof. Dr. med. Susanne Knake (Neurologin), Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Marburg
- Dr. med. Tobias Knieß (Neurologe), Rhön-Klinikum AG Campus, Bad Neustadt
- Prof. Dr. med. Rainer Kollmar (Neurologe, *Mandatsträger DIVI*), Klinik für Neurologie und Neurointensivmedizin, Klinikum Darmstadt
- Dr. med. Günter Krämer (Neurologe), Neurozentrum Bellevue, Zürich
- Kathrin Kürsten (Pflegerwissenschaftlerin, *Mandatsträgerin DGP*), Katholische Hochschule Nordrhein-Westfalen
- Prof. Dr. med. Helmut Laufs (Neurologe), selbstständig/Praxis für Neurologie und Epileptologie, Kiel
- Arne Lüsebrink (Sozialpädagoge), Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsie-Zentrum Hamburg
- Dr. rer. nat. Martin Lutz (Psychologe), Epilepsiezentrum Kleinwachau, Radeberg
- Prof. Dr. phil. Theodor May (Psychologe, Biometriker), Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel
- Dr. med. Rosa Michaelis (Neurologische Psychotherapeutin), Klinik für Neurologie, Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- Dr. med. Gabriel Möddel (Neurologe), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
- Dr. med. Birgitt Müffelmann (Neurologin), Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel

- Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar (Neurologe), Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München
- PD Dr. med. Tim von Oertzen (Neurologe, *Mandatsträger ÖGN*), Zentrum für Altersmedizin, Kepler Universitätsklinikum in Linz
- Prof. Dr. med. Felix von Podewils (Neurologe), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald
- Prof. Dr. med. Jan Rémi (Neurologe), Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München
- PD Dr. med. Dr. phil. Johannes Rösche (Neurologe), Hephata Klinik, Schwalmstadt-Trysa
- Klaus Rozinat (*Vertreter der Patientinnen und Patienten*), Deutsche Epilepsievereinigung
- Prof. Dr. med. Stephan Rüegg (Neurologe, *Mandatsträger SNG*), Klinik für Neurologie, Universitätsspital Basel
- Ulrike Schäfer (Psychologin), Medizinisches Zentrum für Erwachsene mit geistiger oder mehrfacher Behinderung, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg (Wümme)
- Pia-Magdalena Schmidt (Psychologin), Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsie-Zentrum Hamburg
- PD Dr. med. Friedhelm Schmitt (Neurologe), Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg
- Dr. med. Jörg Schmitt (Neurologe), selbstständig/Praxis für Neurologie, Dortmund
- Prof. Dr. med. Ulf Schneider (Neurochirurg), Klinik für Neurochirurgie, Luzerner Kantonsspital
- Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage (Neurologe), Epilepsiezentrum, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. med. Margitta Seeck (Neurologin, *Mandatsträgerin SNG*), Abteilung für Epileptologie, Klinik für Neurologie, Hôpitaux universitaires de Genève
- Pascal Speicher (Psychologischer Psychotherapeut), selbstständig/Praxis für Psychotherapie, Saarbrücken
- Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk (Neurologe), Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein Main, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt
- Dr. med. Katrin Stutterheim (Neurologin), selbstständig/Praxis für Neurologie und Schwerpunktpraxis Epilepsie, Köln
- Prof. Dr. med. Rainer Surges (Neurologe), Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn
- Rupprecht Thorbecke (Medizinsoziologe), Gesellschaft für Epilepsieforschung e. V., Bielefeld
- Prof. Dr. med. Regina Trollmann (Neuropädiaterin, *Mandatsträgerin GNP*), Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum Erlangen

- Prof. Dr. med. Horst Urbach (Neuroradiologe, *Mandatsträger DGNR*), Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg
- Dr. phil. Kathrin Wagner (Psychologin), Epilepsiezentrum, Universitätsklinikum Freiburg
- Dr. med. Raimund Weber (Neurologe), Abteilung für Neurologie, Schlossklinik Bad Buchau
- Prof. Dr. med. Yvonne Weber (Neurologin), Sektion Epileptologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen
- Dr. med. Tim Wehner (Neurologe), Ruhr-Epileptologie, Klinik für Neurologie, Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- Frank Wendtland (Neuropsychologe, Psychologischer Psychotherapeut), Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsie-Zentrum Hamburg
- PD Dr. med. Yaroslav Winter (Neurologe), Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
- Dr. med. Friedrich Wörmann (Neurologe), Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel
- Dr. med. Randi von Wrede (Neurologin), Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn
- Dr. med. Dominik Zieglgänsberger (Neurologe, *Mandatsträger SNG*), Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

Autorinnen und Autoren, die nicht als Mandatsträger:innen oder Patientenvertreter:innen gekennzeichnet sind, sind Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE).

Nach Fertigstellung der Leitlinie wurden den folgenden Fachgesellschaften die Empfehlungen, die die jeweilige Fachgesellschaft betreffen, zur Durchsicht und ggf. Kommentierung vorgelegt: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die DGNR hat auf die Anfrage nicht geantwortet. Die Kommentare bzw. Änderungsvorschläge der DGK und DGGG wurden berücksichtigt.

## Was gibt es Neues?

Die Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ ist als S2k-Leitlinie völlig neu konzipiert, sie stellt keine Aktualisierung oder Fortschreibung der bisherigen S1-Leitlinie dar. Daher erfolgt in diesem Fall keine Darstellung von Neuerungen.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### 1. Management erster epileptischer Anfall

- Klinische Zeichen, wie eine tonische Haltung und Myoklonien der Extremitäten, offene vs. geschlossene Augen und die Dauer der postiktalen Desorientiertheit **sollen** neben weiteren Aspekten (z.B. Auslösefaktoren) zur differenzialdiagnostischen Einordnung von Anfällen berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*
- Neben der ausführlichen Eigenanamnese **soll** die Fremdanamnese zur differenzialdiagnostischen Einordnung der Anfälle erhoben werden. Patient:innen **sollen** motiviert werden, dass Videos von ihren Anfällen erstellt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*
- Wenn die diagnostische Abgrenzung eines bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfalls von einer Synkope oder einem psychogenen nicht-epileptischen Anfall klinisch nicht sicher ist, **sollten** zeitnah nach dem Ereignis und erneut nach 24-48 Stunden die Kreatinkinase und das Laktat im Serum bestimmt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
- Nach einem akut-symptomatischen Anfall struktureller oder systemischer Ursache **soll** langfristig kein Anfallssuppressivum gegeben werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,2%*
- Wenn direkt nach einem akut-symptomatischen Anfall aufgrund individueller Erwägungen sofort ein Anfallssuppressivum gegeben wurde, **soll** dieses aufgrund des niedrigen langfristigen Rezidivrisikos für einen erneuten – dann unprovokierten – Anfall nach Ende der akuten Phase, d.h. in der Regel bei der Entlassung oder bei Verlegung des Patienten/der Patientin, wieder abgesetzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
- Nach einem ersten Anfall **soll** ein EEG so zeitnah wie möglich, idealerweise in den ersten 24 Stunden, abgeleitet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,0%*
- Ein MRT **soll** innerhalb weniger Tage nach dem ersten Anfall durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf eine akut behandlungsbedürftige neurologische Ursache des Anfalls **soll** sofort ein CT durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,8%*
- Nach einem ersten Anfall als einzigem klinischen Zeichen **sollte keine** Liquoruntersuchung durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,7%*

- Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Genese von Anfällen **soll** die Bestimmung von Autoantikörpern in Serum und Liquor durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,6%*
- Nach einem ersten epileptischen Anfall **sollte** ein ausführlicher psychopathologischer Befund erhoben werden oder es **sollten** Screening-Fragebögen auf Depression (z.B. NDDI-E) und auf Angststörungen (z.B. GAD-7 oder brEASI) genutzt werden; bei Verdacht auf eine psychische Störung **sollten** eine weitere diagnostische Klärung und Behandlung initiiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,4%*
- Wenn nach einem ersten unprovzierten Anfall die Diagnosekriterien einer Epilepsie erfüllt sind, **sollte** eine anfallssuppressive Medikation begonnen werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,2%*
- Bei der Entscheidung für oder gegen den Beginn einer anfallssuppressiven Medikation **sollen** die individuelle Situation und die Wünsche des Patienten/der Patientin berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,2%*
- Die Inhalte und die Notwendigkeit der Aufklärung über Kraftfahreignung nach einem sicheren ersten epileptischen Anfall richten sich nach den Richtlinien des jeweiligen Staats. Bei Unsicherheit über die Mindestdauer der fehlenden Kraftfahreignung **soll** die weitere Aufklärung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie erfolgen, bis dahin besteht keine Fahreignung.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,3%*
- Nach bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und weiteren anamnestischen Angaben wie Stürzen oder Schmerzen insbesondere im Bereich der Wirbelsäule, der Hüfte und der Extremitäten und der Schulter **soll** niedrigschwellig eine unfallchirurgische Vorstellung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Nach einem Anfall mit Sturz **soll** ein cCT durchgeführt werden, wenn der Patient/die Patientin prolongiert bewusstseingestört ist, ein neues fokal-neurologisches Defizit hat oder Risikofaktoren für intrakranielle Traumafolgen vorliegen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2. Pharmakotherapie

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

### *Monotherapie*

- Bei fokalen, neu aufgetretenen Epilepsien **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Wenn Lamotrigin nicht infrage kommt, **sollten** bei fokalen Epilepsien Lacosamid oder Levetiracetam in Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*

- Carbamazepin, Gabapentin, Topiramaten und Valproinsäure **sollten** bei fokalen Epilepsien nicht als initiale Monotherapie verwendet werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 93,1%*
- Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Valproinsäure eingesetzt werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Wenn Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen nicht infrage kommt, **sollten** Lamotrigin oder Levetiracetam<sup>#</sup> in Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*  
#Off-Label
- Bei Frauen mit genetischen generalisierten Epilepsien, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** in Monotherapie Lamotrigin oder Levetiracetam<sup>#</sup> zum Einsatz kommen, dies gilt auch für Absence-Epilepsien.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,3%*  
#Off-Label

*Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann*

- Bei Frauen mit fokaler Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** Lamotrigin in einer möglichst niedrigen, wirksamen Dosis (präkonzeptionell nicht über 325 mg pro Tag) oder Levetiracetam gegeben werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
- Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin in der möglichst niedrigen, wirksamen Dosis (präkonzeptionell nicht über 325 mg pro Tag) oder Levetiracetam<sup>#</sup> gegeben werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,0%*  
#Off-Label
- Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **kann** Valproinsäure nur dann **erwogen werden**, wenn andere sinnvoll einsetzbare Anfallssuppressiva nicht wirksam oder verträglich waren. Die Dosis von Valproinsäure **sollte** 650 mg pro Tag nicht überschreiten. Eine Verteilung der Tagesdosis auf drei bis vier Einzelgaben **kann erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Frauen mit Epilepsie **sollen** Folsäure einnehmen, sobald ein Schwangerschaftswunsch besteht und bevor eine Kontrazeption abgesetzt wird.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*
- Die Dosis von Folsäure **sollte** 0,4 bis 0,8 mg täglich betragen.  
*Konsens; Konsensstärke: 93%*

- Frauen mit Epilepsie **sollen** dahingehend beraten werden, dass eine Stillzeit für 4 bis 6 Monate unabhängig von der Einnahme eines Anfallssuppressivums sinnvoll ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*

#### Ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre)

- Bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin gegeben werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
- Kommt bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie der Einsatz von Lamotrigin in Monotherapie nicht infrage, **sollten** Gabapentin, Lacosamid oder Levetiracetam eingesetzt werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 91,7%*

#### Polytherapie

- Polytherapien mit mehr als zwei Anfallssuppressiva **sollten** vermieden werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 75,7%*

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Bei Patient:innen mit vorbekannter Herzrhythmusstörung und/oder Synkopen **sollte** vor dem Einsatz von Anfallssuppressiva, die den Natriumkanal blockieren, ein 12-Kanal-EKG mit der Frage nach kardialen Leitungs- und Rhythmusstörungen durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
- Bei Patient:innen mit Herzrhythmusstörungen oder struktureller Herzerkrankung, die Lamotrigin erhalten, **sollten** EKG-Untersuchungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten durchgeführt werden; bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Natriumkanalblocker **sollten** EKG-Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden. Bei Dosissteigerung der Natriumkanalblocker oder bei Einnahme zusätzlicher kardial wirksamer Medikamente **sollte** der Abstand zwischen den EKG-Untersuchungen 3 Monate betragen.<sup>§</sup>  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*  
<sup>§</sup>Ergänzung dieser Einzelempfehlung auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie
- Bei klinischem Verdacht auf kardiale Synkopen durch Anfallssuppressiva **soll** ein EKG mit der Frage nach kardialen Leitungs- und Rhythmusstörungen durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*
- Bei Einsatz von Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramaten und Zonisamid **sollte** vor und in der Regel 3 bis 6 Monate nach Eindosierung ein neuropsychologisches Screening durchgeführt werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke 88,2%*
- Zur Überprüfung von unerwünschten kognitiven Arzneimittelwirkungen **sollten** in der Regel 3 bis 6 Monate nach Start eines Anfallssuppressivums insbesondere die Domänen Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen mit einem Screeningtest untersucht werden.  
*Konsens; Konsensstärke 84,5%*
- Die Steuerung der Dosis von Anfallssuppressiva **soll** nach den klinischen Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen, die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva

**soll nicht** routinemäßig erfolgen.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*

- Die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva **sollte** bei folgenden Indikationen erfolgen:
  - nach Erreichen der optimalen Dosis des eingesetzten Anfallssuppressivums zur Bestimmung der individuellen therapeutischen Konzentration (Referenzwert)
  - Auftreten von dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Definition der Obergrenze des individuellen therapeutischen Bereichs
  - zeitnah nach Anfällen, wenn diese nach längerer Anfallsfreiheit aufgetreten sind
  - bei vermuteter Intoxikation oder Fehleinnahme
  - bei Hinweisen auf mangelnde Adhärenz
  - im Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere beim Einsatz von Eslicarbazepinacetat, Lamotrigin, Levetiracetam oder Oxcarbazepin (siehe 2.2.7.3)
  - bei Leber- oder Niereninsuffizienz, insbesondere bei Nierenersatztherapien
  - bei Dosisänderungen von Anfallssuppressiva mit nicht-linearer Kinetik (z.B. Phenytoin oder Stiripentol)
  - Überwachung von Medikamenten-Interaktionen

*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

#### *Herstellerwechsel*

- Ein Herstellerwechsel von Anfallssuppressiva **soll** bei anfallsfreien Patient:innen mit Epilepsie **nicht** erfolgen.
- Ist ein Herstellerwechsel unvermeidlich (z.B. Präparat nicht erhältlich oder relevanter Preisunterschied zum bisher verabreichten Präparat) **sollen** adhärenzstützende Maßnahmen (Aufklärung über Bioäquivalenz) begleitend eingesetzt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

#### *Autoimmunenzephalitis*

- Bei akut-symptomatischen Anfällen im Rahmen einer Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene **soll** initial eine Immuntherapie erfolgen. In der akuten Phase **sollten** zusätzlich Anfallssuppressiva gegeben werden. Nach Ende des akut-enzephalitischen Bildes und ohne Anhalt für eine Epilepsie **sollen** Anfallssuppressiva abgesetzt werden.

*Konsens; Konsensstärke: 92,9%*

#### *Notfallmedikation*

- Bei einem einzelnen epileptischen Anfall **soll** ein Benzodiazepin oder ein klassisches Anfallssuppressivum sowohl iktal als auch postiktal **nicht** appliziert werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

#### *Impfungen*

- Menschen mit Epilepsie **sollen** entsprechend den allgemeinen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geimpft werden, dies gilt auch für Impfungen zur Vorbeugung eines schweren

Verlaufs der COVID-19-Erkrankung.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 3. Epilepsiechirurgie

- Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und grundsätzlichem Interesse an einem epilepsiechirurgischen Eingriff **soll** die Überweisung an ein epilepsiechirurgisch qualifiziertes Zentrum erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Patient:innen mit fokaler Epilepsie **sollen** frühzeitig im Krankheitsverlauf, spätestens bei Pharmakoresistenz, realistisch über Nutzen und Risiken einer prächirurgischen Diagnostik und einer eventuellen nachfolgenden operativen Entfernung des Anfallsfokus aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
- Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie **soll** ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff empfohlen werden, wenn die prächirurgische Evaluation anzeigt, dass der erwartbare Nutzen deutlich höher als das erwartbare Risiko ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*
- Die Patient:innen **sollen** über die seltenen perioperativen Komplikationen und über das Risiko mittel- und langfristig erwartbarer neuropsychologischer, insbesondere mnestischer, Defizite aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
- Älteren Patient:innen über 60 Jahre mit fokaler Epilepsie und nachgewiesener Pharmakoresistenz **sollen** prächirurgische Diagnostik und ggf. Epilepsiechirurgie angeboten werden, sofern einer Operation keine medizinischen Gründe entgegenstehen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie, die nicht für einen resektiven oder ablativen epilepsiechirurgischen Eingriff infrage kommen, **kann** die zervikale Vagusnervstimulation oder die Tiefe Hirnstimulation des anterioren Thalamus **erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*  
\*Eine Autorin mit moderaten Interessenskonflikten zum Thema „Neurostimulation“ hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten.
- Ein Absetzen von Anfallssuppressiva **kann** bei Anfallsfreiheit von 12–24 Monaten nach Entfernung des Anfallsfokus **erwogen werden**. Die Entscheidung **soll** gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin und ggf. nach Rücksprache mit dem Epilepsiezentrum getroffen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 4. Komplementäre und supportive Therapieverfahren

- Bei Diagnose einer depressiven Episode **soll** eine medikamentöse Nebenwirkung als Ursache geprüft werden. Die anfallssuppressive Medikation sollte in diesem Fall angepasst werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Bei Patient:innen mit Epilepsie und Depression **soll** entsprechend der schweregradspezifischen Empfehlungen der S3-Leitlinie Unipolare Depression eine medikamentöse antidepressive Therapie (SSRI/SNRI) und/oder eine Psychotherapie und/oder Internet- und mobilbasierte

Interventionen durchgeführt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

- Patient:innen mit Epilepsie **soll nicht** aus Sorge vor einer Verschlimmerung der Anfallssituation eine antidepressive Pharmakotherapie vorenthalten werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Bei Diagnose einer Angststörung **soll** eine medikamentöse Nebenwirkung als Ursache geprüft werden. Die anfallssuppressive Medikation **sollte** in diesem Fall angepasst werden (siehe 2.2.10.3).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Bei Patient:innen mit Epilepsie und Angststörung **sollte** in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie für Angststörungen eine Psychotherapie oder eine Pharmakotherapie mit SSRI/SNRI durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*
- Bei Patient:innen mit Epilepsie, die durch kognitive Störungen beeinträchtigt sind, **soll** eine neuropsychologische Psychotherapie (früher „neuropsychologische Therapie“ genannt) erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke: 84,8%*
- Die Diagnose „psychogene nicht-epileptische Anfälle“ **soll** von dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin in einem Gespräch kommuniziert und erklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 95%*
- Im Zusammenhang mit der Kommunikation der Diagnose sollen weitere psychoedukative oder psychotherapeutische Optionen aufgezeigt werden (Tabelle 14).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Homöopathie **soll nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 5. Psychosoziale Aspekte

- Eine spezifische Erhebung der Anamnese und eine Beratung zu sportlicher Aktivität **sollten** bereits zu Beginn der Behandlung erfolgen und im Behandlungsverlauf evaluiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,6%*
- Wenn Risiken durch Anfälle am Arbeitsplatz vermutet oder festgestellt werden, **soll** unter Einbezug von Mitarbeiter:innen aus den Bereichen Arbeitssicherheit und Arbeitsmedizin eine Gefährdungsbeurteilung (DGUV Information 250-001 bzw. entsprechende Regelungen in Österreich und der Schweiz) erfolgen, um ggf. eine Anpassung des Tätigkeitsbereichs zu prüfen.  
*Konsens; Konsensstärke 87,1%*
- Patient:innen, die eine Flugreise unternehmen und in den letzten 12 Monaten nicht anfallsfrei waren, **sollten** in Abhängigkeit von der Anfallsschwere darauf hingewiesen werden, die Fluggesellschaft frühzeitig vor Reisebeginn über die Epilepsie (mit dem MEDA- oder MEDIF-Formblatt) zu informieren. Eine ärztliche Bescheinigung mit Informationen zu Erstmaßnahmen bei einem Anfall **sollte** beigelegt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 82,3%*
- Bei Patient:innen **sollte** systematisch erfragt werden, inwieweit Beeinträchtigungen in der Partnerschaft und/oder Sexualität durch die Epilepsie wahrgenommen werden. Dabei **sollte** die Möglichkeit eines gemeinsamen Gesprächs mit dem Partner/der Partnerin zur Klärung von

Fragen angeboten werden.

*Konsens; Konsensstärke: 90,3%*

- In Abhängigkeit von der Anfallsform und -häufigkeit und des Vorhandenseins von unterstützenden Ressourcen **sollen** die Eltern hinsichtlich möglicher Risiken beraten werden
  - für das Kind: z.B. hinsichtlich Baden, Wickeln, Aktivitäten außerhalb des Hauses und Kompensationsmöglichkeiten,
  - für den epileptischen Elternteil, z.B. hinsichtlich nächtlicher Betreuung und Schlafentzug.

*Konsens; Konsensstärke 95%*

- Jugendliche mit Epilepsie **sollten** mithilfe eines strukturierten Übergangsprozesses (Transition) in die erwachsenenzentrierte Gesundheitsversorgung begleitet werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,4%*

- Menschen mit Epilepsie **sollen** bereits bei Erkrankungsbeginn auf Schulungsprogramme hingewiesen werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

- Menschen mit Epilepsie **sollen** bei Diagnosestellung und bei Bedarf im weiteren Krankheitsverlauf über die mögliche Auswirkung des Konsums von Alkohol und von illegalen Drogen auf die Anfallkontrolle informiert werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,8%*

- Information und Beratung zum Ertrinkungsrisiko in der Badewanne und beim Schwimmen **sollen** mit Diagnosestellung erfolgen und im Beratungsverlauf hinsichtlich Umsetzung erfragt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,8%*

- Schwierigkeiten mit der Einnahme von Anfallssuppressiva, von Arzt/Ärztin oder Patient:in beobachtete Nebenwirkungen oder Bedenken des Patienten **sollen** regelmäßig angesprochen werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,4%*

- Eine soziale und berufliche Anamnese **soll** bei allen Patient:innen bereits nach erstem Anfall erfolgen (siehe Tabelle 15).

*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*

- Der Bedarf an medizinischer Rehabilitation **soll** durch die an der Behandlung und Beratung beteiligten Berufsgruppen evaluiert werden.

*Konsens; Konsensstärke 95%*

- Alle Patient:innen mit Epilepsie und deren Angehörige bzw. Partner:innen **sollen** über das individuelle Risiko eines SUDEP und die Faktoren, die einen SUDEP begünstigen, aufgeklärt werden.

*Konsens; Konsensstärke: 88,7%*

- Patient:innen und Angehörige **sollten** über den Nutzen und die Verwendung klinisch validierter Geräte zur automatisierten Erkennung eines fokal zu bilateralen bzw. generalisierten tonisch-klonischen Anfalls informiert werden, insbesondere wenn die Patient:innen oft unbeaufsichtigt sind und aus einem Alarm eine zeitnahe Intervention resultieren kann.

*Konsens; Konsensstärke: 93,6%*

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck.....</b>	<b>20</b>
1.1	Zielsetzung und Fragestellung .....	20
1.2	Versorgungsbereich .....	20
1.3	Zielgruppe der Patient:innen.....	20
1.4	Adressat:innen .....	20
1.5	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	20
<b>2</b>	<b>Erster epileptischer Anfall und Epilepsien bei Erwachsenen.....</b>	<b>21</b>
2.1	<b>Management erster epileptischer Anfall.....</b>	<b>27</b>
2.1.1	Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle: Synkopen und psychogene nicht-epileptische Anfälle .....	29
2.1.2	Akut-symptomatischer vs. unprovoked epileptischer Anfall.....	32
2.1.3	Indikation EEG .....	34
2.1.4	Indikation genetische Untersuchungen .....	35
2.1.5	Indikation Bildgebung zur Suche der Ätiologie .....	36
2.1.6	Indikation Autoantikörper-Diagnostik/Indikation Liquoruntersuchung.....	37
2.1.7	Indikation Neuropsychologie .....	38
2.1.8	Indikation Screening auf psychische Störungen.....	39
2.1.9	Indikation zur anfallssuppressiven Therapie nach einem ersten unprovokeden Anfall .....	40
2.1.10	Patient:innen mit Intelligenzminderung .....	41
2.1.11	Ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre) .....	42
2.1.12	Bedeutung auslösender Faktoren für ersten epileptischen Anfall.....	43
2.1.13	Aufklärung über Fahreignung nach erstem epileptischem Anfall .....	44
2.1.14	Eigen- oder Fremdgefährdung bei beruflicher Tätigkeit nach erstem epileptischem Anfall .....	44
2.1.15	Akute medizinische Folgen eines epileptischen Anfalls .....	45
2.1.16	Referenzen .....	48
2.2	<b>Pharmakotherapie.....</b>	<b>55</b>
2.2.1	Monotherapie .....	64
2.2.2	Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann .....	68
2.2.3	Ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre) .....	70
2.2.4	Menschen mit Intelligenzminderung .....	72
2.2.5	Polytherapie .....	75
2.2.6	Personalisierte Therapiestrategien .....	78
2.2.7	Anfallssuppressiva und Kontrazeption, Schwangerschaft und Stillen.....	80
2.2.8	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Labordiagnostik.....	86
2.2.9	Indikation Bestimmung Serumkonzentration Anfallssuppressiva.....	91
2.2.10	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Neuropsychologische Diagnostik .....	93
2.2.11	Herstellerwechsel bei bioäquivalenten Anfallssuppressiva .....	96
2.2.12	Absetzen von Anfallssuppressiva .....	97
2.2.13	Immuntherapien .....	99

2.2.14 Epileptologischer Notfall .....	101
2.2.15 Narkose und perioperatives Management .....	103
2.2.16 Impfungen und Malariaphylaxe bei Menschen mit Epilepsie.....	104
2.2.17 Referenzen .....	105
<b>2.3 Epilepsiechirurgie .....</b>	<b>121</b>
2.3.1 Selektion der Kandidat:innen für die prächirurgische Diagnostik .....	123
2.3.2 Nicht-invasives Video-EEG-Monitoring .....	125
2.3.3 Intrakranielles Video-EEG-Monitoring .....	125
2.3.4 Bildgebende Verfahren zur Lokalisation der epileptogenen Region .....	126
2.3.5 Verfahren zur Quellenlokalisierung der epileptogenen Region .....	130
2.3.6 Neuropsychologie.....	132
2.3.7 Sozialmedizin und Sozialarbeit .....	135
2.3.8 Psychiatrie .....	135
2.3.9 Komplikationen des prächirurgischen Monitorings .....	136
2.3.10 Operationen .....	137
2.3.11 Extra- und intrakranielle Stimulationsverfahren .....	145
2.3.12 Postoperative Betreuung .....	146
2.3.13 Referenzen .....	149
<b>2.4 Komplementäre und supportive Therapieverfahren .....</b>	<b>162</b>
2.4.1 Ketogene Diäten.....	166
2.4.2 Psychotherapie und Psychopharmakotherapie bei Depression, Angststörungen und Psychose .....	167
2.4.3 Psychologische Therapien bei kognitiven Störungen .....	173
2.4.4 Psychotherapie zur Anfallsunterbrechung/-kontrolle.....	174
2.4.5 Aufklärung über die Diagnose „psychogene nicht-epileptische Anfälle“ (PNEA) und Psychotherapie bei PNEA .....	175
2.4.6 Entspannungsverfahren und Yoga .....	177
2.4.7 Biofeedback.....	178
2.4.8 Heilpflanzen.....	179
2.4.9 Traditionelle Chinesische Medizin / Akupunktur .....	180
2.4.10 Homöopathie .....	181
2.4.11 Musiktherapie .....	181
2.4.12 Anthroposophische Medizin .....	182
2.4.13 Referenzen .....	183
<b>2.5 Psychosoziale Aspekte .....</b>	<b>191</b>
2.5.1 Kraftfahreignung .....	192
2.5.2 Ausbildung und Beruf.....	194
2.5.3 Sport und Reisen .....	195
2.5.4 Partnerschaft und Sexualität .....	197
2.5.5 Kinderbetreuung .....	198
2.5.6 Private Versicherungen .....	199
2.5.7 Transition .....	200
2.5.8 Selbsthilfe.....	201
2.5.9 Soziale Beratung.....	202
2.5.10 Schulungen von Patient:innen und Angehörigen.....	204

2.5.11 Epilepsiefachassistenz, Epilepsiefachberatung, Weiterbildung .....	205
2.5.12 Medizinische Rehabilitation .....	206
2.5.13 Schlaf .....	207
2.5.14 Alkohol/Drogen .....	208
2.5.15 Baden und Schwimmen .....	208
2.5.16 Stroboskopische Lichtreize .....	209
2.5.17 Adhärenz .....	210
2.5.18 Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie .....	212
2.5.19 Wearables .....	216
2.5.20 Referenzen .....	217

# 1 Geltungsbereich und Zweck

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser S2k-Leitlinie ist, zur bestmöglichen Diagnostik, Therapie und Beratung von allen erwachsenen Menschen mit einem ersten epileptischen Anfall oder einer Epilepsie beizutragen. Um dieses Ziel zu erreichen, umfasst diese Leitlinie fünf große Themenbereiche. Neben dem Kapitel (1) „Management erster epileptischer Anfall“, welches Empfehlungen zur Diagnostik und zur Indikation zum Einsatz anfallssuppressiver Medikation beinhaltet, wird mit (2) „Pharmakotherapie“ die wichtigste Säule der Behandlung dargestellt. Führt die medikamentöse Therapie nicht zur Anfallsfreiheit, werden Empfehlungen zur Diagnostik und zu therapeutischen Ansätzen der (3) „Epilepsiechirurgie“ gegeben. (4) „Komplementäre und supportive Therapieverfahren“ adressieren die Situation von Patient:innen, die auch mithilfe der Epilepsiechirurgie nicht anfallsfrei werden oder für die diese Verfahren nicht infrage kommen; zudem werden Empfehlungen zur Behandlung von psychischen Komorbiditäten bei Menschen mit Epilepsie gegeben. (5) „Psychoziale Aspekte“ spielen gerade bei chronischen Erkrankungen wie Epilepsie eine relevante Rolle.

## 1.2 Versorgungsbereich

- ambulant  stationär  teilstationär
- Prävention  Früherkennung
- Diagnostik  Therapie  Rehabilitation
- primärärztliche Versorgung  spezialärztliche Versorgung

## 1.3 Zielgruppe der Patient:innen

Erwachsene Menschen mit einem ersten epileptischen Anfall oder einer Epilepsie.

## 1.4 Adressat:innen

Die Leitlinie richtet sich an Neurolog:innen, Nervenärzte/-ärztinnen, Neurochirurg:innen, Neuropädiater:innen, Neuroradiolog:innen, Psychiater:innen sowie Intensiv- und Notfallfallmediziner:innen. Diese Leitlinie ist zudem zur Information für Allgemeinmediziner:innen und Internist:innen gedacht. Weiterhin dient die Leitlinie zur Information für Neuropsycholog:innen, Psychotherapeut:innen, Sozialarbeiter:innen sowie Patient:innen und deren Angehörige.

## 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Leitlinienreport inkl. standardisierter Zusammenfassung der Angaben zu den Interessen sowie Angaben zur Bewertung und zum Umgang mit den Interessenskonflikten.

## 2 Erster epileptischer Anfall und Epilepsien bei Erwachsenen

### Definition und Epidemiologie

Ein epileptischer Anfall ist definiert als das vorübergehende Auftreten von objektiven und/oder subjektiven Zeichen als klinischer Ausdruck einer exzessiven oder synchronisierten neuronalen Hirnaktivität (Fisher et al. 2005). Eine Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, die durch eine anhaltende Prädisposition gekennzeichnet ist, spontan auftretende epileptische Anfälle zu generieren (Fisher et al. 2005). Eine Epilepsie liegt vor, (1) wenn mindestens zwei unprovokierte Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden aufgetreten sind oder (2) wenn nach einem unprovokierten Anfall das Risiko für einen weiteren Anfall in den kommenden 10 Jahren bei über 60% liegt (das entspricht dem Rezidivrisiko nach zwei unprovokierten Anfällen) (Fisher et al. 2014). Auch wenn für die meisten klinischen Konstellationen keine konkreten Daten zum Risiko für Anfallsrezidive vorliegen, geht man allgemein davon aus, dass nach einem unprovokierten Anfall der Nachweis von epilepsietypischen Potenzialen im EEG oder von potenziell epileptogenen Läsionen im cMRT eine Epilepsie definiert.

Unprovokierte Anfälle sind von akut-symptomatischen Anfällen (Definition siehe Einführung zu „Management erster epileptischer Anfall“, 2.1) abzugrenzen, von allen ersten epileptischen Anfällen ist etwa jeder dritte akut-symptomatischer Genese (Hauser und Beghi 2008). Die Inzidenz unprovokierter epileptischer Anfälle beträgt ca. 55 auf 100.000 Personen-Jahre, sie hat einen U-förmigen Verlauf mit einer hohen Inzidenz im frühen Kindesalter (130 auf 100.000 Personen-Jahre) und jenseits des 65. Lebensjahrs (110 auf 100.000 Personen-Jahre) (Olafsson et al. 2005). Die 1-Jahr-Prävalenz für Epilepsien beträgt in Industrienationen 7.1 auf 1.000 Personen (Hirtz et al. 2007). Frauen und Männer sind von epileptischen Anfällen und Epilepsien gleich häufig betroffen.

### Klassifikation

Epileptische Anfälle werden in fokal (d.h. in einer Hirnhemisphäre) beginnend und generalisiert (d.h. in Netzwerkstrukturen beider Hirnhemisphären) beginnend eingeteilt (Abbildung 1) (Fisher et al. 2017). Wenn der Beginn unbeobachtet war oder von dem Patienten/der Patientin nicht erinnert wurde, gilt dieser als unbekannt. Fokal beginnende Anfälle werden in bewusst und nicht bewusst erlebte Formen eingeteilt, diese können einen motorischen und einen nichtmotorischen Beginn haben. Fokal beginnende Anfälle können sich im Verlauf auch auf die Gegenseite ausbreiten und in bilateral tonisch-klonische Anfälle übergehen; in der Regel ist dann auch mindestens der kontralaterale Motorkortex beteiligt. Der Begriff „generalisiert“ ist nur für Anfälle vorbehalten, die generalisiert beginnen. Anfälle mit generalisiertem oder unbekanntem Beginn werden in motorische und nichtmotorische Formen klassifiziert.

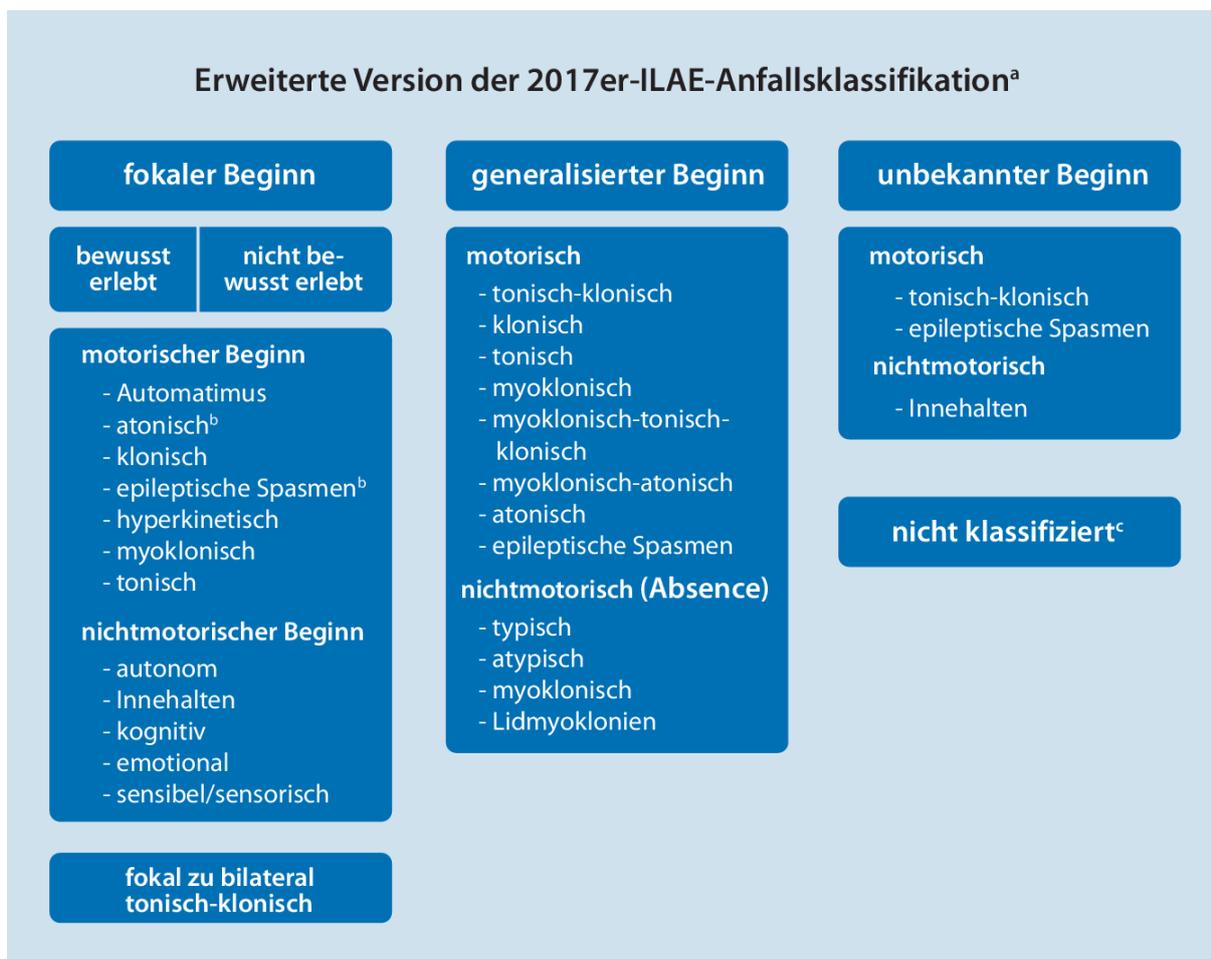


Abbildung 1: Fisher et al. 2018 (Freigabe mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags)

Epilepsien werden wie epileptische Anfälle in fokale und in generalisierten Formen eingeteilt (Abb. 2). Zudem gibt es kombiniert generalisierte und fokale Epilepsien sowie unklassifizierte Epilepsien (Scheffer et al. 2017). Eine weitere Spezifizierung der Art der Epilepsie in ein Epilepsie-Syndrom (wie juvenile myoklonische Epilepsie oder mesiale Temporallappenepilepsie) ist bei Vorliegen weiterer klinischer oder EEG- bzw. MRT-Informationen möglich. Ätiologisch wird die Epilepsie einer der sechs in Abbildung 2 dargestellten Kategorien zugeordnet.

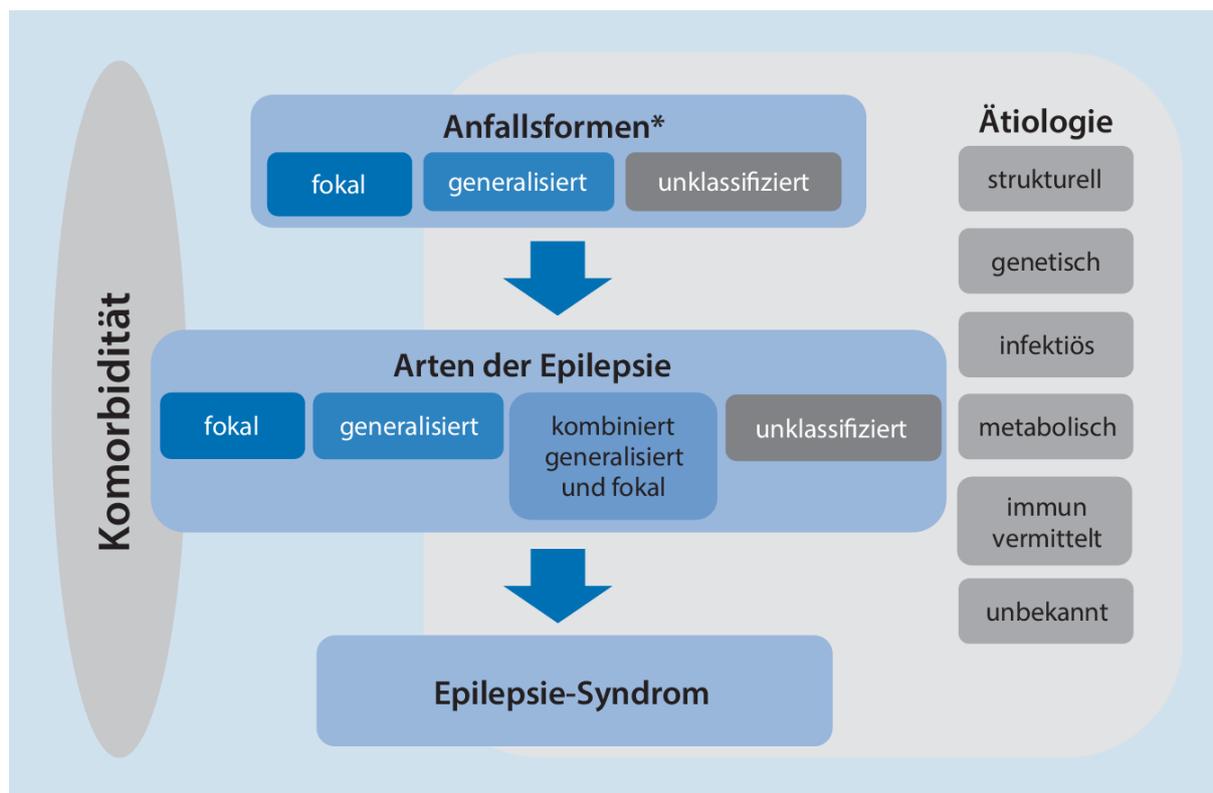


Abbildung 2: Scheffer et al. 2018. \*Beginn des Anfalls (Freigabe mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags)

### Prinzipien der Therapie

Ziel der Therapie der Epilepsien ist Anfallsfreiheit bzw. eine bestmögliche Anfallskontrolle bei keinen oder allenfalls minimalen unerwünschten Wirkungen. Dies soll den Patient:innen eine hohe Lebensqualität ermöglichen. Die Hauptsäule der Behandlung der Epilepsien ist die Pharmakotherapie, etwa zwei Drittel der Patient:innen werden auf diesem Wege anfallsfrei.

Die bisherigen Termini „Antiepileptikum“ und „Antikonvulsivum“ waren unscharf, weil sie fälschlicherweise suggerierten, dass die Erkrankung Epilepsie behandelt wird bzw. dass es nur um die Behandlung motorischer („konvulsiver“) Anfälle geht. Der neue englischsprachige Terminus „antiseizure medication“ beschreibt den Sachverhalt treffsicherer, Ziel der Therapie ist die Verhinderung des Auftretens weiterer Anfälle. Analog wurde im deutschsprachigen Raum der Begriff „Anfallssuppressivum“ bzw. „anfallssuppressives Medikament“ eingeführt (Holtkamp et al. 2023), diese Termini werden auch in dieser Leitlinie konsequent benutzt.

Wenn Patient:innen mit zwei Anfallssuppressiva in ausreichend hoher Dosis nicht anfallsfrei werden, definiert dies Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010). Bei Patient:innen mit fokaler pharmakoresistenter Epilepsie kann – nach umfangreichen Untersuchungen – die Entfernung des Anfallsfokus durch Resektion, Diskonnektion oder Laserablation einen nächsten Therapieschritt darstellen, etwa 60% der Patient:innen werden mit dieser Intervention anfallsfrei. Kommt die Entfernung des Anfallsfokus nicht infrage bzw. war diese nicht erfolgreich, sind Therapieansätze der Neurostimulation (Vagusnervstimulation, Tiefe Hirnstimulation, transkranielle Gleichstromstimulation etc.) verfügbar. Ein weiteres Therapieverfahren stellen die ketogenen Diäten

dar. Bei den beiden zuletzt genannten Ansätzen besteht das primäre Behandlungsziel nicht in Anfallsfreiheit, sondern in einer Reduktion der Anzahl und Schwere epileptischer Anfälle.

### **Komorbiditäten**

Bei Menschen mit Epilepsien finden sich psychiatrische Erkrankungen, wie Angststörungen, Depression, u.a. etwa zwei- bis fünfmal häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung (Rai et al. 2012). Zudem gehen Epilepsien nicht selten mit kognitiven Einbußen einher (Elger et al. 2004). Das Verhältnis zwischen der Epilepsie und den begleitenden psychiatrischen Störungen ist bidirektional, d.h. Menschen mit Epilepsie haben ein signifikant erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen und Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen haben ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln (Hesdorffer et al. 2012). Zudem können Anfallssuppressiva Ursache der psychiatrischen Komorbiditäten und der kognitiven Störungen sein oder diese verstärken (Chen et al. 2017). Viele somatische – autoimmunologische, endokrinologisch-metabolische, kardiovaskuläre, muskuloskeletale, neoplastische, neurologische und neurodegenerative sowie respiratorische – Erkrankungen finden sich bei Menschen mit Epilepsie überproportional häufig (Gaitatzis et al. 2012). Komorbiditäten und deren spezifische Behandlung können Einfluss auf die Auswahl der eingesetzten Anfallssuppressiva haben.

### **Leben mit Epilepsie**

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung, die im Erwachsenenalter mit erheblichen sozioökonomischen und psychosozialen Auswirkungen in verschiedenen Lebensbereichen (Schule, Beruf, Mobilität, Familie etc.) und mit epilepsiebezogenen Gefährdungen und Risiken in Freizeit (z.B. Ertrinken) und Beruf (z.B. Verletzungen) verbunden sein kann (Beghi 2019, Willems et al. 2019). Das Ziel ist die Unterstützung von Betroffenen, ein selbstbestimmtes Leben mit möglichst wenigen Einschränkungen zu führen (Thorbecke und Pfäfflin 2012). Deshalb ist bei der Behandlung und Beratung von Menschen mit Epilepsie nicht nur die Anfallskontrolle relevant, sondern auch die Berücksichtigung von Krankheitsverarbeitung, der Vermittlung epilepsiespezifischen Wissens, der Prävention und der Vermeidung von Unfällen und von Todesfällen, einschließlich eines SUDEP (Fraser et al. 2015, Schwab et al. 2021, Ried et al. 2001). Dies erfordert eine multiprofessionelle Herangehensweise unter Einbezug verschiedener Berufsgruppen. Dabei gilt es auch, eine Unterschätzung von Risiken ebenso wie eine Überschätzung von vermeintlichen anfallsbezogenen Gefahren und damit verbundenen unnötigen Einschränkungen zu vermeiden (Cengiz et al. 2019). Mit Anfallssuppressiva können ca. zwei Drittel der Menschen mit Epilepsie anfallsfrei werden. Fehlende Anfallsfreiheit ist mit einer ungünstigen psychosozialen Prognose in Bezug auf Arbeitslosigkeit, Frühberentung wegen Erwerbsunfähigkeit sowie die private Lebenssituation assoziiert. Es ist zu beachten, dass Anfallssuppressiva auch Nebenwirkungen und somit Einschränkungen der Lebensqualität verursachen können (Micoulaud-Franchi et al. 2017). Hier gilt es – zusammen mit dem Patienten/der Patientin –, die richtige Balance zu finden.

## Referenzen

- Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, et al. Global, regional and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357–375.
- Cengiz O, Atalar AÇ, Tekin B, Bebek N, Baykan B, Gürses C. Impact of seizure-related injuries on quality of life. *Neurol Sci* 2019;40:577–583.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;76:24-31.
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3:663-672.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58:522-530.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommision. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018;31:272–281.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
- Fraser RT, Johnson EK, Lashley S, Barber J, Chaytor N, Miller JW, et al. PACES in epilepsy: Results of a self-management randomized controlled trial. *Epilepsia* 2015;56:1.264–1.274.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1.282-1.293.
- Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:8-12.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184-191.
- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-337.
- Holtkamp M, Knake S, Patariaia E, Feichtinger M, Tettenborn B, Imbach L. Neue Terminologie: anfallssuppressives Medikament/ Anfallssuppressivum. *Clinical Epileptology* 2023;36:81-82.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1.069-1.077.

- Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav* 2017;75:18-24.
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
- Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012;53:1.095-1.103.
- Ried S, Specht U, Thorbecke R, Goecke K, Wohlfarth R. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. *Epilepsia* 2001;42:76–80.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018;31:296-306.
- Schwab C, Wadle N-E, Knake S, von Podewils F, Siebenbrodt K, Kohlhase K, et al. Patients knowledge about epilepsy-related risks, morbidity and mortality: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsy Behav* 2021;124:108343.
- Thorbecke R, Pfäfflin M. Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol* 2012;108:983–999.
- Willems LM, Kondziela JM, Knake S, Schulz J, Neif B, Schade B et al. Counseling and social work for people with epilepsy in Germany: A cross-sectional multicenter study on demand, frequent content, patient satisfaction and burden-of-disease. *Epilepsy Behav* 2019;92:114–120.

## 2.1 Management erster epileptischer Anfall

(Leitung der Arbeitsgruppe: Susanne Knake, Jan Rémi)

### Einleitung

Knapp jeder zehnte Mensch erleidet in seinem Leben mindestens einen epileptischen Anfall (Hauser et al. 1996). Eine genaue Diagnostik mit sorgfältiger Anamneseerhebung und weiterführenden Untersuchungen hat das Ziel, wichtige Differenzialdiagnosen nicht-epileptischer paroxysmaler Ereignisse abzugrenzen und das Rezidivrisiko nach einem ersten epileptischen Anfall möglichst exakt einzuschätzen. Das Risiko des Auftretens eines einmaligen epileptischen Anfalls ist ca. zehn Mal höher als das Risiko, im Verlauf an einer Epilepsie zu erkranken (Hirtz et al. 2007).

Es gibt eine Reihe von paroxysmalen Ereignissen, die mit epileptischen Anfällen verwechselt werden können (Tabelle 1). Es ist wichtig, diese Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen, da die Rate an falsch positiven Epilepsiediagnosen hoch ist (Leach et al. 2005).

**Tabelle 1: Wichtige Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle bei Erwachsenen**

<b>SYNKOPEN</b>
Neurokardiogene Synkopen
Hyperventilationssynkopen
Zwanghaftes Valsalva-Manöver
Neurologische Synkopen zum Beispiel bei Chiari-Malformation, Hyperekplexie oder paroxysmale extremer Schmerzstörung.
Orthostatische Intoleranz / posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS)
Long-QT-Syndrom, weitere kardiale Synkopen
<b>VERHALTENSSTÖRUNGEN, GEISTIGE UND PSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN</b>
Panikattacken
Dissoziative Zustände
Halluzinationen bei psychiatrischen Störungen
Psychogene nicht-epileptische Anfälle
<b>SCHLAFBEZOGENE ERKRANKUNGEN</b>
Hypnagoge Myoklonien (Einschlafmyoklonien)
Non-REM-Parasomnien (z.B. Schlafwandeln)
REM-Schlaf-Verhaltensstörung
Periodische Beinbewegungen (PLMS)
Narkolepsie-Kataplexie
<b>PAROXYSMALE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN</b>
Tics
Stereotypien
Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie

Paroxysmale nicht-kinesiogene Dyskinesie
Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie
Benigner paroxysmaler tonischer Blick nach oben
Episodische Ataxien
Hyperekplexie
<b>MIGRÄNEASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN</b>
Migräne mit visueller Aura
Familiäre hemiplegische Migräne
<b>ANDERE EREIGNISSE</b>
Gutartiger paroxysmaler Torticollis
Erhöhter intrakranieller Druck

Siehe: [www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html#overview](http://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html#overview)

Eine Epilepsie liegt gemäß ILAE-Definition von 2014 vor, wenn ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten weiterer unprovoked Anfälle besteht (Fisher et al. 2014). Dies gilt für folgende Konstellationen:

- 1) mindestens zwei unprovoked Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden
- 2) ein unprovoked Anfall und eine Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle, die dem allgemeinen Rezidivrisiko nach zwei unprovoked Anfällen (mindestens 60%) innerhalb der nächsten 10 Jahre entspricht
- 3) Diagnose eines Epilepsiesyndroms

Das unter (2) aufgeführte Rezidivrisiko von mehr als 60% in den kommenden 10 Jahren wird dann als gegeben angesehen, wenn nach Auftreten eines ersten unprovoked epileptischen Anfalls epilepsietypische Potenziale im EEG und / oder eine potenziell epileptogene Läsion im MRT nachgewiesen werden.

Von unprovoked Anfällen sind akut-symptomatische Anfälle abzugrenzen, die durch akute systemische Störungen, wie z.B. eine Hyponatriämie oder eine akute Hirnschädigung, wie z.B. eine zerebrale Hämorrhagie, verursacht sind (Beghi et al. 2010) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Definition von akut-symptomatischen Anfällen unterschiedlicher Ätiologie

Ätiologie	Zeitfenster
<b>Systemische Störungen und Erkrankungen</b>	
Metabolische Störungen (z.B. Glukose < 36 mg/dl, Natrium < 115 mmol/l)	innerhalb von 24 h nach Beginn
Alkoholentzug	innerhalb von 7–48 h nach Beginn Karenz
Substanzintoxikation (z.B. Kokain)	während der Wirkdauer
<b>Akute Hirnschädigungen</b>	
Zerebrovaskuläre Ereignisse, Schädel-Hirn-Traumata, ZNS-Operationen, globale Hypoxie	innerhalb von 7 Tagen
ZNS-Infektion, Autoimmun-Enzephalitis	während akuter Phase

Nach Beghi et al. 2010

Isoliertes Fieber (> 38,5°C rektal) unabhängig von ZNS-Infektionen gilt bei Kindern (auch nach dem 5. Lebensjahr) als potenzielle Ursache eines akut-symptomatischen Anfalls („Fieberkrampf“) (Beghi et al. 2010). Bei Erwachsenen ist diese Konstellation durch die Internationale Liga gegen Epilepsie nicht definiert, auch wenn im klinischen Alltag auch bei diesen Patient:innen nicht auszuschließen ist, dass ein fiebriger Infekt zu einem epileptischen Anfall führt.

Das langfristige Risiko für das Auftreten von Anfallsrezidiven ist nach einem akut-symptomatischen Anfall signifikant geringer als nach einem unprovokierten Anfall (Hesdorffer et al. 2009). Diese Daten haben Einfluss auf die Entscheidung, ob bzw. wie lange eine anfallssuppressive Therapie nach einem akut-symptomatischen Anfall begonnen bzw. fortgeführt wird.

### 2.1.1 Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle: Synkopen und psychogene nicht-epileptische Anfälle

#### 2.1.1.1 Welche semiologischen Charakteristika sind bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung fokal zu bilateral bzw. generalisiert tonisch-klonischer Anfälle von Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen nützlich?

##### Hintergrund

Fokal zu bilateral und generalisiert tonisch-klonische epileptische Anfälle müssen differenzialdiagnostisch von Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNEA) abgegrenzt werden.

Bei epileptischen Anfällen mit der genannten Semiologie und bei Synkopen besteht ein temporärer Bewusstseinsverlust, Patient:innen mit PNEA zeigen mitunter keine Reaktionen auf Ansprache oder auf andere äußere Reize. In einer Video-EEG-Analyse von 65 Patient:innen mit Synkope zeigte sich bei 65% eine tonische Haltung der Extremitäten und bei 51% traten Myoklonien auf (Shmuelly et al.

2018). Letztere hielten mit 4 Sekunden signifikant kürzer als bei epileptischen Anfällen (29 Sekunden) an. Alle Patient:innen mit Synkope hatten weniger als 10 Myoklonien, alle Patient:innen mit epileptischen Anfällen hatten mehr als 20 Myoklonien.

Motorische Hinweise auf einen PNEA umfassen eine fluktuierende Symptomatik, asynchrone Bewegungen, schubartige Beckenbewegungen und Seit-zu-Seit-Bewegungen des Kopfes und des Körpers, diese treten nur selten bei epileptischen Anfällen auf (mit Ausnahme von Anfällen aus dem Frontallappen).

Die Dauer von PNEA ist in der Regel länger als die von epileptischen Anfällen, sie beträgt oft mehr als zwei Minuten (Reuber und Elger 2003). Die Augen sind in der Regel bei epileptischen Anfällen offen (97%) (Chung et al. 2006), bei Synkopen offen (76%) mit nach oben verdrehten Bulbi (Lempert et al. 1994) und bei PNEA geschlossen (96%) (Chung et al. 2006) und mitunter zugekniffen. Die Reagibilität setzt nach fokal zu bilateral und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen nach 15–30 Minuten wieder ein, bei Synkopen beträgt die Dauer bis zur Reorientierung nach Ende der iktalen Symptomatik in der Regel weniger als einer Minute (Helmstaedter et al. 1994). Nach PNEA ist die Dauer bis zum Wiedereintritt der Reagibilität sehr variabel. Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer klinischer Zeichen und auch Auslösefaktoren, die mit den drei Entitäten assoziiert können. Letztlich basiert die diagnostische Zuordnung auf der Summe der einzelnen Informationen, einige klinische Zeichen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Auswahl klinischer Zeichen zur Unterscheidung von PNEA, bilateralen bzw. generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfällen (B-/GTKA) und Synkopen (Aybek und Perez 2022)**

	PNEA	B-/GTKA	Synkope
Auslösefaktoren	Publikum	Bei GGE Schlafentzug	Auf-/Stehen, Valsalva-Manöver
Ablenkbarkeit	Wenig bis stark	Nur während einleitender Semiologie	Keine
Dauer	Meist > 2 Minuten	Bis 2 Minuten	< 1 Minute
Augen	Oft geschlossen, Abwehr von passivem Augenöffnen	Offen, ggfs. Version	Offen, nach oben verdreht
Reorientierung	Variabel	Je nach Anfall	Sekunden
Bilateral konvulsiv mit erhaltenem Bewusstsein	Möglich	Nie (nur bei einzelnen Myoklonien)	Nie
Klonische Bewegungen	Unkoordiniert	Arm und Bein mit gleicher Frequenz	Unkoordinierte Myoklonien
Iktales Flüstern / Stottern	Möglich	Sehr selten, nur in einleitender Semiologie	Nie
Iktale Hyperventilation	Möglich	Nie	Vor Synkope möglich
Verletzungen	Keine iktalen Verletzungen	Zungenbiss lateral	Biss an Zungenspitze

GGE, genetische generalisierte Epilepsie

Die hier genannten semiologischen Charakteristika basieren auf Analysen aus dem Video-EEG-Monitoring, welches in der Regel für mindestens 72 Stunden abgeleitet wird. Fremdanamnestische Beschreibungen sind deutlich ungenauer (Syed et al. 2011); mitunter zeigen Ärzte/Ärztinnen Patient:innen und/oder Angehörigen Videos mit klassischen Anfällen anderer Patient:innen mit dem Ziel, die Diagnose zu präzisieren. Häusliche Videos erhöhen die Reliabilität (Tatum et al. 2021).

### Empfehlungen

1. Klinische Zeichen, wie eine tonische Haltung und Myoklonien der Extremitäten, offene vs. geschlossene Augen und die Dauer der postiktalen Desorientiertheit **sollen** neben weiteren Aspekten (z.B. Auslösefaktoren) zur differenzialdiagnostischen Einordnung von Anfällen berücksichtigt werden (siehe Tabelle 3).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*
2. Neben der ausführlichen Eigenanamnese **soll** die Fremdanamnese zur differenzialdiagnostischen Einordnung der Anfälle erhoben werden. Patient:innen **sollen** motiviert werden, dass Videos von ihren Anfällen erstellt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*

### 2.1.1.2 Welche Serum-Biomarker sind bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung epileptischer Anfälle von Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen nützlich?

#### Hintergrund

Die Kreatinkinase (CK) im Serum steigt in 45% der Fälle etwa 2–3 Stunden nach einem bilateral tonisch-klonischen Anfall an und erreicht nach 24–48 Stunden einen Höhepunkt. Sowohl bei psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNEA) als auch bei Synkopen kommt es zu keinem nennenswerten CK-Anstieg (Petramfar et al. 2009, Brigo et al. 2015). In einer Übersichtsarbeit wurde in vier Studien bei bilateral oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine Sensitivität von 15% bis 87,5% und zur Abgrenzung gegenüber PNEA eine Spezifität von 85% bis 100% berichtet (Brigo et al. 2015).

Das Laktat im Serum steigt nach einem bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall im Gegensatz zur CK schon innerhalb der ersten 1–2 Stunden an, die Sensitivität beträgt 88–97% und die Spezifität 73–87% (Olaciregui Dague et al. 2018).

Das Prolaktin im Serum steigt bei etwa 60% der bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfälle und bei 46% der fokalen nicht-bewusst erlebten Anfälle an, erreicht innerhalb von 10–20 Minuten das Maximum und kehrt innerhalb von 2–6 Stunden zum Ausgangswert zurück (Nass et al. 2017b). Die Spezifität eines postiktalen Anstiegs der Konzentration von Prolaktin im Serum beträgt für bilaterale oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle in Abgrenzung zu PNEA etwa 96% (Nass et al. 2017b). Prolaktinwerte schwanken, unter anderem mit dopaminerger Medikation oder in Abhängigkeit von der Tageszeit. Nach Synkopen kommt es in 60–80% der Fälle zu einem Anstieg von Prolaktin (Oribe et al. 1996).

Kein Serum-Biomarker kann epileptische Anfälle von den Differenzialdiagnosen sicher unterscheiden.

Der Stellenwert der elektrophysiologischen Labordiagnostik des autonomen Nervensystems zur Differenzierung von epileptischen Anfällen, Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen ist in der S1-Leitlinie Synkopen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie dargestellt (Diehl et al. 2020).

### Empfehlungen

1. Wenn die diagnostische Abgrenzung eines bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfalls von einer Synkope oder einem psychogenen nicht-epileptischen Anfall klinisch nicht sicher ist, **sollten** zeitnah nach dem Ereignis und erneut nach 24–48 Stunden die Kreatinkinase und das Laktat im Serum bestimmt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
2. Zur Differenzierung von bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen von PNEA **kann** die Bestimmung von Prolaktin im Serum 10 bis 20 min nach dem Anfall **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 88,2%*

## 2.1.2 Akut-symptomatischer vs. unprovoked epileptischer Anfall

### 2.1.2.1 Welchen Nutzen und welche Risiken hat die kurzfristige Gabe eines Anfallssuppressivums nach einem akut-symptomatischen Anfall hinsichtlich des Auftretens für einen zeitnahen weiteren akut-symptomatischen Anfall?

#### Hintergrund

Das kurzfristige Risiko für ein Anfallsrezidiv nach einem ersten akut-symptomatischen Anfall ist nicht gut untersucht. Innerhalb der ersten 7 Tage nach einem akut-symptomatischen Anfall auf Grund eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls beträgt das Risiko für einen weiteren akut-symptomatischen Anfall zwei retrospektiven Studien zufolge 13–22% (De Herdt et al. 2011, Leung et al. 2017). Ein Teil der Patient:innen in den beiden Studien war schon nach dem ersten Anfall anfallssuppressiv behandelt. Randomisierte kontrollierte Studien liegen in dieser klinischen Konstellation nicht vor. Trotz des geringen akuten Rezidivrisikos erhalten im klinischen Alltag viele Patient:innen nach einem ersten akut-symptomatischen Anfall auf Basis eines Schlaganfalls oder einer anderen strukturellen Läsion ein Anfallssuppressivum, welches dann oft über Jahre eingenommen wird und unerwünschte Wirkungen verursachen kann (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Bei akut-symptomatischen Anfällen im Rahmen eines Alkoholentzugssyndroms wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie nach dem ersten Anfall 2 mg Lorazepam i.v. gegeben; das Risiko für ein Anfallsrezidiv in den ersten 6 Stunden konnte von 24% signifikant auf 3% reduziert werden (D'Onofrio et al. 1999). Weitere Daten zum akuten Rezidivrisiko akut-symptomatischer Anfälle systemischer Genese liegen nicht vor.

## Empfehlungen

1. Nach einem ersten akut-symptomatischen Anfall **sollte** wegen des niedrigen Rezidivrisikos **kein** Anfallssuppressivum gegeben werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 91,9%*
2. Falls aus klinischen Gründen eine anfallssuppressive Therapie als notwendig angesehen wird, **sollte** der Einsatz **nicht** länger als während der Akutphase der Erkrankung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,2%*
3. Nach einem akut-symptomatischen Anfall im Rahmen eines Alkoholentzugssyndroms **soll** 2 mg i.v. Lorazepam oder ein alternatives Benzodiazepin gegeben werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,2%*

### 2.1.2.2 Welchen Nutzen hat die langfristige Gabe eines Anfallssuppressivums nach einem akut-symptomatischen Anfall hinsichtlich des Auftretens für einen späteren unprovzierten epileptischen Anfall? Und welches Risiko besteht hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

Nach einem akut-symptomatischen Anfall beträgt laut einer großen retrospektiven Studie das Risiko für einen unprovzierten Anfall in den folgenden 10 Jahren 19%, ätiologisch stratifiziert nach Schädel-Hirn-Trauma 13%, nach ZNS-Infektion 17% und nach Schlaganfall 33% (Hesdorffer et al. 2009). Das letztgenannte Ergebnis bestätigte sich in zwei weiteren retrospektiven Studien, nach einem ischämischen Schlaganfall beträgt das Risiko eines unprovzierten Anfalls nach 3 und mehr Jahren 35% (Galovic et al. 2018), nach einem hämorrhagischen Schlaganfall nach einem medianen Follow-up von knapp 3 Jahren 29%, in dieser Studie erhielt ein Drittel der Patient:innen nach dem Index-Anfall ein Anfallssuppressivum (Haapaniemi et al. 2014). Beide Studien entwickelten einen Score (SeLECT und CAVE), demzufolge weitere Variablen neben dem Auftreten eines akut-symptomatischen Anfalls das Risiko für einen unprovzierten Anfall auf über bzw. knapp 60% erhöhen können, dies definiert eine Epilepsie. Neben den epidemiologischen Daten liegen in dieser klinischen Konstellation keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Unerwünschte Wirkungen von Anfallssuppressiva sind bei langfristiger Gabe häufig, sie werden von einem Drittel der Patient:innen spontan berichtet und von zwei Drittel der Patient:innen unter Einsatz von Fragebögen angegeben (Perucca und Gilliam 2012).

## Empfehlungen

1. Nach einem akut-symptomatischen Anfall struktureller oder systemischer Ursache **soll** langfristig **kein** Anfallssuppressivum gegeben werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,2%*
2. Wenn direkt nach einem akut-symptomatischen Anfall aufgrund individueller Erwägungen sofort ein Anfallssuppressivum gegeben wurde, **soll** dieses aufgrund des niedrigen langfristigen Rezidivrisikos für einen erneuten – dann unprovzierten – Anfall nach Ende der akuten Phase, d.h. in der Regel bei der Entlassung oder bei Verlegung des Patienten/der Patientin, wieder abgesetzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
3. Bei erhöhtem Risiko von unprovzierten Anfällen nach Schlaganfällen (SELECT- bzw. CAVE-Score) **kann** in seltenen Fällen nach akut-symptomatischem Anfall unter Berücksichtigung möglicher unerwünschter Wirkungen und Risiken eine langfristige anfallssuppressive Therapie **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2.1.3 Indikation EEG

### 2.1.3.1 Welchen Nutzen hat die Durchführung eines oder mehrerer Routine-EEGs bzw. eines Langzeit-EEGs hinsichtlich der Detektion epilepsietypischer Potenziale und somit hinsichtlich der Abschätzung des Risikos für einen weiteren unprovzierten Anfall? Welchen Nutzen und welches Risiko hat ein Schlaf-EEG nach vorherigem Schlafentzug?

#### Hintergrund

Das EEG ist die spezifischste Methode in der Diagnostik der Epilepsien, nur 0,5% der Menschen ohne Epilepsie haben im EEG epilepsietypische Potenziale (ETP) (Gregory et al. 1993). Der Nachweis von ETP im interiktalen EEG bedeutet, dass bereits nach einem ersten epileptischen Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt wird (Fisher et al. 2014). Die Sensitivität des ersten Routine-EEGs hinsichtlich der Detektion von ETP nach einem ersten Anfall ist mit 12–55% zunächst niedrig, sie steigt aber deutlich bis zum vierten EEG (92%) an (Goodin & Aminoff 1984, Salinsky et al. 1987). Die Sensitivität ist höher, wenn das EEG innerhalb von 24 Stunden (51% vs. 34%) nach einem Anfall durchgeführt wird (King et al. 1998). Regionale oder generalisierte Verlangsamungen sind nicht spezifisch für Epilepsie, sondern weisen auf möglicherweise zugrunde liegende Hirnpathologien hin. Durch Aktivierungsverfahren (Fotostimulation, Hyperventilation, Schlaf-EEG nach Schlafentzug) erhöht sich die Rate an ETP vor allem bei jungen Patient:innen (Baldin et al. 2017), allerdings gibt es Kontraindikationen je nach klinischem Zustand des Patienten/der Patientin (z.B. keine Hyperventilation bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung). Bei Patient:innen mit genetisch generalisierter Epilepsie kann ein Schlafentzug vor Schlaf-EEG Auslöser eines epileptischen Anfalls sein.

## Empfehlungen

1. Nach einem ersten Anfall **soll** ein EEG so zeitnah wie möglich, idealerweise in den ersten 24 Stunden, abgeleitet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*
2. Wenn nach einem ersten Anfall und weiter bestehender diagnostischer Unsicherheit in einem ersten Routine-EEG keine ETP nachgewiesen wurden, **sollten** bis zu drei weitere Routine-EEGs (ggfs. nach Schlafentzug) durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Besteht differenzialdiagnostische Unklarheit, **kann** ein Langzeit-EEG über mindestens 24 Stunden (idealerweise über 72 Stunden) **erwogen** werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
4. Das EEG **soll** nach den Richtlinien der jeweiligen neurophysiologischen Fachgesellschaft durchgeführt und befundet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*
5. Aktivierungsverfahren **sollen** eingesetzt werden, solange keine Kontraindikationen bestehen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*

## 2.1.4 Indikation genetische Untersuchungen

### 2.1.4.1 Welchen Nutzen hat genetische Diagnostik nach dem ersten epileptischen Anfall (oder im weiteren Verlauf der Epilepsie) hinsichtlich der syndromalen Zuordnung und der Prognose der Epilepsie?

#### Hintergrund

Durch die Verbesserung der diagnostischen Methoden, z. B. mit der Hochdurchsatzdiagnostik, haben die Erkenntnisse über genetische Veränderungen bei Menschen mit Epilepsie in den letzten Jahren enorm zugenommen. Dies trifft vor allem für genetische generalisierte Epilepsien, nicht erworbene fokale Epilepsien und für die entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien zu (Epi25 Collaborative 2019). Es wurden sowohl Einzelgene als auch multifaktorielle Zusammenhänge mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Epilepsie identifiziert (Helbig et al. 2016, Weber und Lerche 2013). Diese sind auf alle Menschen mit Epilepsie bezogen zwar selten, dennoch haben sich hieraus z.T. neue Ansätze für individualisierte Therapien sowie für das Wissen über die Abschätzung der Prognose (Verlauf und Ansprechen auf Therapieverfahren) mit individueller Beratung ergeben (Helbig et al. 2018, Weber et al. 2017, Krey et al. 2022). In bisher seltenen Fällen leitet sich aus dem genetischen Befund jetzt schon eine spezifische Therapie ab (z.B. ketogene Diät bei GLUT1-Defekt, Pyridoxin bei Pyridoxin-abhängigen Epilepsien, Vermeidung von Natriumkanalblockern bei SCN1A-assoziiertem Dravet-Syndrom u. a., siehe Empfehlung 2.2.6.1).

Zusammenfassend ist die Alltagsrelevanz der genetischen Diagnostik nach einem ersten epileptischen Anfall oder bei Epilepsien bisher noch meist gering, die Beratung erfolgt häufig für die Familienplanung.

Für die Beratung sind das Gendiagnostik-Gesetz und die sich anschließenden Richtlinien zu beachten, sie erfolgt durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Humangenetik oder eine diesbezüglich qualifizierte Person (S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ 2018).

### Empfehlungen

1. Bei Erwachsenen **sollte** nach einem ersten epileptischen Anfall **keine** genetische Diagnostik erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Eine genetische Untersuchung **kann** bei Erwachsenen im Verlauf der Erkrankung bei ausreichendem klinischem Verdacht auf eine genetische Ätiologie **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*
3. Die Indikationsstellung, Durchführung und Befundmitteilung der genetischen Untersuchung **soll** in einer auf Epilepsien spezialisierten, ambulanten oder stationären, Einrichtung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*

## 2.1.5 Indikation Bildgebung zur Suche der Ätiologie

### 2.1.5.1 Welche bildgebenden Verfahren sind in welcher klinischen Situation zu präferieren?

#### Hintergrund

Nach einem ersten epileptischen Anfall kann das CT einige akut behandelbare ursächliche Erkrankungen, wie eine Hirnblutung, ausschließen. Das MRT ist dem CT hinsichtlich der ursächlichen Klärung nach einem ersten Anfall oder zu Beginn einer Epilepsie zwar deutlich überlegen, aber das CT ist weitverbreitet, jederzeit verfügbar, rasch durchgeführt, und der Patient/die Patientin kann relativ einfach überwacht werden. In einem strukturierten Review konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis eines nativen zerebralen CT nach einem ersten Anfall in 9–17% der Fälle zu einer Änderung der akuten Behandlung führt (Harden et al. 2007). Bei unauffälligem CT kann ein zerebrales MRT auch in der Akutsituation mehr Informationen bieten, da hier weitere akute Pathologien wie entzündliche Veränderungen, kleine kortikale Venenthrombosen oder ähnliches zur Darstellung kommen können (Scheffer et al. 2017). Bei neu diagnostizierter Epilepsie wird mithilfe des MRT in gut 20% der Fälle eine epileptogene Läsion gefunden (Berg et al. 2009). Zur Detektion von Läsionen sind ein spezielles Epilepsie-Protokoll mit möglichst dreidimensionaler Akquisition dünnschichtiger und möglichst kontrastreicher T2-, FLAIR- und T1-gewichteter Sequenzen, wie z.B. im HARNESS (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) MRT-Protokoll (Bernasconi et al. 2019), und die Expertise des Befunders wichtig (Hakami et al. 2013, Von Oertzen et al. 2002, Wellmer et al. 2013) (siehe Kapitel 2.3.4). Die üblichen notwendigen Sequenzen erhöhen bei richtiger Durchführung und Interpretation die Sensitivität der Bildgebung (Wellmer et al. 2013, Bernasconi 2019).

Die nuklearmedizinischen Methoden spielen nach einem ersten Anfall keine Rolle, sie sind der prächirurgischen Epilepsiediagnostik vorbehalten (siehe Kapitel 2.3.4).

## Empfehlungen

1. Nach erstmaligem Anfall **soll** zeitnah eine zerebrale Bildgebung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*
2. Ein MRT **soll** innerhalb weniger Tage nach dem ersten Anfall durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf eine akut behandlungsbedürftige neurologische Ursache des Anfalls **soll** sofort ein CT durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,8%*
3. Es **soll** ein hochauflösendes MRT mit 1,5 oder 3 Tesla, z.B. nach HARNESS-Protokoll, durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 91%*

## 2.1.6 Indikation Autoantikörper-Diagnostik/Indikation Liquoruntersuchung

### 2.1.6.1 Bei welchen Patient:innen ist eine Liquoruntersuchung sinnvoll? Bei welchen Patient:innen ist die Bestimmung von Autoantikörpern sinnvoll?

#### Hintergrund

Meningitiden und (Autoimmun-)Enzephalitiden stellen eine relativ kleine Gruppe der Ätiologien von (ersten) Anfällen dar, dafür hat eine frühe Diagnosestellung jedoch eine hohe spezifische therapeutische Relevanz. Unmittelbar nach einem epileptischen Anfall können sich im Liquor pathologische Veränderungen zeigen, die nicht notwendigerweise spezifisch für einen inflammatorischen Prozess sind. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem ersten Anfall zeigt sich bei 4–10% der Patient:innen ohne Fieber oder Meningismus eine Zellzahlerhöhung bis etwa 50/ $\mu$ l (Süße et al. 2019, Zisimopoulou et al. 2016). Bei Patient:innen mit therapierefraktärer Epilepsie waren in 0–9% der Fälle Autoantikörper nachweisbar, andererseits entwickeln nur 15% der Patient:innen mit Autoantikörpern epileptische Anfälle oder eine Epilepsie (30% bei erstem Status epilepticus) (Spatola und Dalmau 2017). Somit sind sowohl Autoantikörper als auch eine Zellzahlerhöhung im Liquor nicht spezifisch für eine Epilepsie. Im Fall eines passenden klinischen Syndroms mit kognitiven und/oder psychiatrischen Störungen und/oder typischen MRT-Veränderungen in temporo-mesialen Strukturen steigt hingegen die Spezifität der Autoantikörper, ein „neuronal surface antibodies positivity score“ erhöht durch Kombination von unterschiedlichen Faktoren die Sensitivität auf 66,7% und die Spezifität auf 84,9% für das Vorliegen einer Epilepsie (Mc Ginty et al. 2020).

## Empfehlungen

1. Nach einem ersten Anfall als einzigem klinischen Zeichen **sollte keine** Liquoruntersuchung durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,7%*
2. Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Genese von Anfällen **soll** die Bestimmung von Autoantikörpern in Serum und Liquor durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,6%*

## 2.1.7 Indikation Neuropsychologie

### 2.1.7.1 Welchen Nutzen hat ein neuropsychologisches Screening nach einem ersten epileptischen Anfall hinsichtlich der Einschätzung von kognitiven Defiziten im weiteren Verlauf der Erkrankung?

#### Hintergrund

Kognitive Beeinträchtigungen finden sich bei Patient:innen mit Epilepsie häufig schon zu Beginn der Erkrankung, teilweise schon vor dem ersten Anfall (Norman et al. 2021). In der Regel bleibt das kognitive Profil im Verlauf der Epilepsie stabil, bedeutsame kognitive Einbußen im Verlauf können daher Anzeichen für einen dynamischen Krankheitsprozess oder mögliche Nebenwirkungen der anfallssuppressiven Behandlung sein (Witt & Helmstädter 2017). Ein kognitives Screening nach einem ersten Anfall ermöglicht durch Wiederholungsmessungen ein Monitoring des Erkrankungs- und Behandlungsverlaufs (Wilson et al. 2015), insbesondere der Verträglichkeit der anfallssuppressiven Medikation (siehe Kapitel 2.2.10), ersetzt aber nicht eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik. Eine sehr zeitnah nach dem Anfall und ggf. nach der postikalen Gabe eines Benzodiazepins durchgeführte Screeningdiagnostik kann das Ergebnis der Untersuchung negativ beeinflussen.

Epilepsiespezifische Screenings:

- EpiTrack®: veränderungssensitives kognitives Screening, erfasst attentionale und exekutive Funktionen (Lutz et al. 2005).
- NeurocogFX®: computerbasiert, erfasst orientierend Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen (Fliessbach et al. 2006)

Weitere nicht epilepsiespezifische kognitive Screenings beziehen sich in der Regel auf Patient:innen mit Verdacht auf Demenz (siehe DGN-Leitlinie „Demenzen“ (Deuschl et al. 2016).

#### Empfehlungen

1. Nach einem ersten Anfall und vor der Gabe eines Anfallssuppressivums **sollte** ein neuropsychologisches Screening durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 86,5%*
2. Eine umfassende neuropsychologische Diagnostik **sollte** bei alltagsrelevanten kognitiven Beeinträchtigungen, bei auffälligen Screening-Ergebnissen oder bei subjektiven Verschlechterungen im Verlauf der Erkrankung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2.1.8 Indikation Screening auf psychische Störungen

### 2.1.8.1 Welchen Nutzen haben psychologische Screening-Fragebögen zur Erkennung von Angststörungen, Depression und Suizidalität nach einem ersten epileptischen Anfall (bzw. im weiteren Verlauf der Epilepsie)?

#### Hintergrund

Menschen mit Epilepsien haben ein deutlich erhöhtes Risiko für psychische Komorbiditäten, insbesondere für Depressionen und Angststörungen (siehe Kapitel 2.4.2.1 und 2.4.2.2). Diese schränken die Lebensqualität ein und gehen mit einem verminderten Ansprechen auf die anfallssuppressive Behandlung sowie einem erhöhten Risiko für Suizidalität einher (Elger et al. 2017). Das Suizidrisiko ist im ersten halben Jahr nach Diagnosestellung am höchsten, unabhängig vom Vorliegen einer psychischen Störung (Christensen et al. 2007). Depressionen und Angststörungen bei Menschen mit Epilepsien bleiben häufig unerkannt und unbehandelt.

Folgende bei Epilepsien häufig genutzte Screening-Fragebögen stehen unter anderem zur Verfügung:

- NDDI-E Screening für Depression; cut-off für V. a. depressive Störung  $\geq 14$  (Metternich et al. 2012) bzw.  $\geq 17$  Punkte (Brandt et al. 2014); wenn bei Item 4  $> 2$  Punkte, erhöhtes Risiko für Suizidalität (Mula et al. 2016)
- BDI II als diagnostische Ergänzung bei Depression, geeignet zur Verlaufskontrolle (Hautzinger et al. 2009)
- GAD-7 zum Screening für generalisierte Angststörung mit cut-off  $\geq 7$  (Micoulaud-Franchi et al. 2016); alternativ brEASI zum Screening bei Angststörungen mit cut-off  $\geq 6$  (Michaelis et al. 2022) (siehe Einführungstext zu Kapitel 2.4)
- HADS geeignet zur Verlaufskontrolle von depressiven Symptomen und Angststörungen (Herrmann-Lingen et al. 2010)

#### Empfehlungen

1. Nach einem ersten epileptischen Anfall **sollte** ein ausführlicher psychopathologischer Befund erhoben werden oder es **sollten** Screening-Fragebögen auf Depression (z.B. NDDI-E) und auf Angststörungen (z.B. GAD-7 oder brEASI) genutzt werden; bei Verdacht auf eine psychische Störung **sollte** eine weitere diagnostische Klärung und Behandlung initiiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,4%*
2. Die o.g. Untersuchungen **sollten** in folgenden Konstellationen wiederholt werden:
  - in der ersten Untersuchung grenzwertiges oder auffälliges Ergebnis: Wiederholung bei der nächsten ambulanten Vorstellung
  - relevante Änderungen des klinischen psychopathologischen Befunds im Verlauf der Epilepsie oder in der psychosozialen Situation des Patienten/der Patientin.  
*Konsens; Konsensstärke: 92,2%*
3. Eine Wiederholung der Untersuchungen auf psychiatrische Störungen **sollte** im jährlichen Abstand durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 86,5%*

## 2.1.9 Indikation zur anfallssuppressiven Therapie nach einem ersten unprovzierten Anfall

### 2.1.9.1 Welchen Nutzen und welche Risiken hat die Gabe eines Anfallssuppressivums nach einem unprovzierten epileptischen Anfall mit oder ohne Diagnose einer Epilepsie hinsichtlich des Schutzes vor einem weiteren unprovzierten Anfall und hinsichtlich etwaiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

Patient:innen mit einem ersten unprovzierten epileptischen Anfall haben ohne anfallssuppressive Behandlung in den ersten 2 Jahren ein Risiko für ein Anfallsrezidiv von etwa 40–50% (First Seizure Trial Group 1993, Marson et al. 2005). Das Risiko sinkt bei unauffälligem EEG und cMRT und beträgt in den ersten zwei Jahren weniger als 30%, es steigt bei Nachweis epilepsietypischer Potenziale im EEG oder epileptogener Läsionen in der kranialen Bildgebung signifikant und beträgt in den ersten zwei Jahren deutlich mehr als 50% (Kim et al. 2006). Liegt die Wahrscheinlichkeit für ein Anfallsrezidiv nach einem ersten unprovzierten Anfall in den nächsten 10 Jahren bei mindestens 60%, definiert dies eine Epilepsie (Fisher et al. 2014). Da für die einzelnen Konstellationen nur sehr wenige Daten vorliegen, geht man pragmatisch davon aus, dass nach einem ersten unprovzierten Anfall bei Nachweis epilepsietypischer Potenziale im EEG oder epileptogener Läsionen in der kranialen Bildgebung eine Epilepsie besteht.

Ein Cochrane-Review zeigt bei Patient:innen nach erstem unprovzierten Anfall mit sofortiger Einleitung der anfallssuppressiven Medikation im Vergleich zu zunächst unbehandelten Patient:innen eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für Anfallsrezidive nach einem Jahr (absolutes Risiko 19,1% vs. 38,9%; relatives Risiko 0,49) und nach 5 Jahren (absolutes Risiko 36,6% vs. 46,9%; relatives Risiko 0,78) (Leone et al. 2021). Der direkte Beginn einer anfallssuppressiven Medikation nach dem ersten unprovzierten Anfall vs. einen späteren Beginn hat keinen Einfluss auf die Remissionsraten nach 3–5 Jahren und auf die Mortalität (Leone et al. 2021, Marson et al. 2005). Die sofortige Einleitung der anfallssuppressiven Medikation im Vergleich zu unbehandelten Patient:innen hat eine höhere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen (absolutes Risiko 30,5% vs. 20,5%; relatives Risiko 1,49) (Leone et al. 2021).

#### Empfehlungen

1. Wenn nach einem ersten unprovzierten Anfall die Diagnosekriterien einer Epilepsie erfüllt sind, **sollte** eine anfallssuppressive Medikation begonnen werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,2%*
2. Bei der Entscheidung für oder gegen den Beginn einer anfallssuppressiven Medikation **sollen** die individuelle Situation und die Wünsche des Patienten/der Patientin berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,2%*

## 2.1.10 Patient:innen mit Intelligenzminderung

### 2.1.10.1 Welchen Stellenwert hat die Gabe eines Anfallssuppressivums bei Menschen mit Intelligenzminderung im Vergleich zu Menschen ohne Intelligenzminderung nach dem ersten unprovokierten epileptischen Anfall?

#### Hintergrund

Die Anamneseerhebung kann bei Menschen mit Intelligenzminderung insbesondere durch eine Kommunikationsstörung und durch wechselnde Betreuungspersonen in Einrichtungen (dadurch lückenhafte Fremdanamnese) erschwert sein. Gerade Verhaltensauffälligkeiten oder psychogene nicht-epileptische Anfälle werden möglicherweise als epileptisch fehldiagnostiziert (van Ool et al. 2018). Diese Differenzialdiagnosen werden typischerweise in einer auf Menschen mit Intelligenzminderung spezialisierten Einrichtung ausgeschlossen. Die Verträglichkeit der Anfallssuppressiva kann bei Menschen mit Intelligenzminderung oft weniger zuverlässig beurteilt werden, und es kann zu unerkannten Nebenwirkungen kommen.

Die Erstdiagnose einer Epilepsie im Erwachsenenalter ist bei Menschen mit Intelligenzminderung seltener, da bei vielen Menschen mit Intelligenzminderung die Epilepsie seit der Kindheit besteht. Die Prävalenz ist auch abhängig vom Ausmaß der Intelligenzminderung (leicht 9,8% vs. mittel/schwer/schwerst 30,4%) (Robertson et al. 2015a). Ausnahmen mit späterer Erstmanifestation einer Epilepsie sind z.B. bei Patient:innen mit Trisomie 21 und beginnender Alzheimer-Demenz („late onset myoclonic epilepsy in Down syndrome“) zu finden. Für die Bestimmung des Rezidivrisiko nach erstem Anfall besteht bei Menschen mit Intelligenzminderung eine unzureichende Datenlage. Daher baut die individuelle Therapieentscheidung auf die Befunde der Bildgebung, auf Komorbiditäten, auf Möglichkeiten der Therapiekontrolle und auf individuelle Präferenzen von Menschen mit Intelligenzminderung und deren Umfeld auf. Menschen mit Intelligenzminderung und Epilepsie haben eine erhöhte Mortalität, die durch anfallsbedingte Verletzungen, aber auch durch das erhöhte SUDEP-Risiko bedingt sein kann (Robertson et al. 2015b). Eine Intelligenzminderung kann ein Epiphänomen einer zugrunde liegenden strukturellen, metabolischen oder genetischen Veränderung des Gehirns sein, welche dem diagnostischen Nachweis entgehen, aber mit einem erhöhten Rezidivrisiko nach einem ersten epileptischen Anfall assoziiert sein kann.

#### Empfehlungen

1. Bei Menschen mit Intelligenzminderung **kann** schon nach dem ersten unprovokierten Anfall, der die Diagnosekriterien einer Epilepsie nicht erfüllt, die Gabe eines Anfallssuppressivums **erwogen werden**.

*Konsens; Konsensstärke: 92,1%*

## 2.1.11 Ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre)

### 2.1.11.1 Welchen Stellenwert hat die Gabe eines Anfallssuppressivums bei Menschen im höheren Lebensalter im Vergleich zu Jüngeren nach dem ersten unprovokierten epileptischen Anfall?

#### Hintergrund

Bei Menschen im höheren Lebensalter ist der erste unprovokierte Anfall in 50% der Fälle durch eine zerebrovaskuläre oder neurodegenerative Erkrankung verursacht (Olafsson et al. 2005). Auch bei den Patient:innen ohne eindeutigen bildgebenden Nachweis einer potenziell epileptogenen Läsion liegt möglicherweise eine erworbene strukturelle Läsion zugrunde, insbesondere bei Patient:innen mit multiplen Läsionen der grauen oder weißen Substanz aufgrund z.B. mikrovaskulärer Veränderungen / neurodegenerativer Prozesse (Stephen et al. 2008, Beagle et al. 2017). Diese Annahme kann in Einzelfällen die Diagnose einer Epilepsie schon nach dem ersten Anfall rechtfertigen (Fisher et al. 2014). Bei vielen älteren Menschen treten schon innerhalb der ersten Wochen erneute unprovokierte Anfälle auf (Assis et al. 2019). Das Ansprechen auf die anfallssuppressive Behandlung ist bei älteren Menschen besser als bei jüngeren, die Verträglichkeit der Anfallssuppressiva jedoch aufgrund der häufigen Polypharmazie oft schlechter (Stephen et al. 2008). Die Empfehlungen zur anfallssuppressiven Monotherapie bei Älteren finden sich unter Kapitel 2.3. Die klinische Diagnosestellung ist bei Älteren oft schwieriger, da die Anfallssemiologie oft diskreter und uneindeutiger ist. Zudem sind wichtige Differenzialdiagnosen wie Synkopen im Alter häufiger und eine sorgfältige Anamneseerhebung entscheidend, um Fehldiagnosen zu verhindern (Ricci et al. 2017).

#### Empfehlungen

1. Die Indikation für eine Therapie mit Anfallssuppressiva **sollte** bei älteren Patient:innen **nicht** anders als bei jüngeren Patient:innen gestellt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Nach einem ersten unprovokierten Anfall und Nachweis von vaskulären leukenzephalopathischen Veränderungen im MRT **kann** beim älteren Patient:innen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine Therapie mit Anfallssuppressiva **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,2%*

## 2.1.12 Bedeutung auslösender Faktoren für ersten epileptischen Anfall

### 2.1.12.1 Welchen Stellenwert haben die auslösenden Faktoren Schlafentzug sowie Alkohol- und Drogenkonsum für die Manifestation des ersten Anfalls?

#### Hintergrund

Im Kontext von Epilepsien ist Schlafentzug definiert als weniger als die Hälfte der für einen Patienten/eine Patientin üblichen Schlafdauer, d.h. in der Regel weniger als 4 Stunden in den letzten 24 Stunden (Lawn et al. 2014). Schlafentzug stellt bei 90% der Patient:innen mit genetisch generalisierter Epilepsie einen anfallsfördernden Faktor dar (Panayiotopoulos et al. 1994), bei fokalen Epilepsien spielt Schlafentzug keine Rolle (Malow et al. 2002). Bei genetisch generalisierten Epilepsien manifestiert sich der erste Anfall oft nach Schlafentzug, z.B. im jugendlichen Alter im Rahmen von Klassenfahrten oder nach Partys. Der Schlafentzug stellt hier den Auslöser des Anfalls dar, die Ursache der Epilepsie ist eine genetische Disposition. Eine prospektive Untersuchung konnte zeigen, dass bei Patient:innen mit erstem unprovziertem Anfall Schlafentzug kein unabhängiger Prädiktor für das erneute Auftreten von Anfällen war (Lawn et al. 2014). Wir verweisen auch auf Kapitel 2.5.13 zur Schlafhygiene.

Alkoholentzug und Alkoholintoxikation können epileptische Anfälle verursachen (siehe Kapitel 2.5.14) (Samokhvalov et al. 2010). Ein hoher episodischer Alkoholkonsum („Rauschtrinken“) kann bei Menschen mit Epilepsie zu Rezidivanfällen führen, dies gilt insbesondere – gerade in Kombination mit Schlafmangel – für genetische generalisierte Epilepsien. Ein moderater Alkoholkonsum scheint bei Menschen mit Epilepsie nicht mit einem erhöhten Anfallsrisiko einherzugehen (Bartolini et al. 2019, Samsonsen et al. 2018). Cannabisprodukte enthalten als aktive Substanzen eine heterogene Mischung von Cannabinoiden, welche teils pro- teils antikonvulsiv wirken können (Bartolini et al. 2019). Weitere Drogen (z.B. Amphetamine, Kokain, Heroin) haben eine unterschiedlich stark ausgeprägte prokonvulsive Wirkung (Brown et al. 2011).

#### Empfehlungen

1. Schlafentzug in der Nacht vor einem (ersten) epileptischen Anfall **soll** als dessen Auslöser und **soll nicht** als dessen Ursache gewertet werden. Ein Anfall nach Schlafentzug **soll** somit **nicht** als akut-symptomatischer Anfall gewertet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,4%*
2. Ein (erster) epileptischer Anfall während des Entzugs von Alkohol oder nach erheblichem Konsum von Substanzen mit bekannter anfallsauslösender Wirkung **soll** als akut-symptomatischer Anfall gewertet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*
3. Patient:innen **sollen** nach einem ersten Anfall über die möglichen Auswirkungen von Schlafentzug sowie Alkohol- und Drogenkonsum auf die Anfallskontrolle aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,2%*

## 2.1.13 Aufklärung über Fahreignung nach erstem epileptischem Anfall

### 2.1.13.1 Wie ist über fehlende Kraftfahreignung nach dem ersten epileptischen Anfall aufzuklären?

#### Hintergrund

Nach einem ersten epileptischen Anfall und bei einer Epilepsie bestehen Einschränkungen in der Fahreignung bzgl. des Führens von Kraftfahrzeugen (Bundesanstalt für Straßenwesen, letzte Überarbeitung 2009), über die der/die jeweils erstbehandelnde Arzt/Ärztin aufklären muss. Für Österreich wurden die entsprechenden Begutachtungsleitlinien zuletzt 2019 vom Bundesministerium für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und Technologie überarbeitet (§ 12a, Führerscheingesetz-Gesundheitsverordnung [FSG-GV], Fassung vom 10.03.2022). Für die Schweiz gelten die ebenfalls 2019 aktualisierten Richtlinien der Schweizerischen Epilepsie-Liga (Arnold et al. 2019). Oft stehen nach einem ersten epileptischen Anfall Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen noch aus, die Hinweise auf das Rezidivrisiko geben können. Nicht alle Ärzte/Ärztinnen, die einen Patienten/eine Patientin nach einem ersten epileptischen Anfall behandeln, haben ausreichende Kenntnisse über das Rezidivrisiko und die geltenden Regeln zur Einschränkung der Fahreignung.

#### Empfehlungen

1. Die Inhalte und die Notwendigkeit der Aufklärung über Kraftfahreignung nach einem sicheren ersten epileptischen Anfall richten sich nach den Richtlinien des jeweiligen Staats. Bei Unsicherheit über die Mindestdauer der fehlenden Kraftfahreignung **soll** die weitere Aufklärung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie erfolgen, bis dahin besteht keine Fahreignung.

*Konsens; Konsensstärke: 92,3%*

## 2.1.14 Eigen- oder Fremdgefährdung bei beruflicher Tätigkeit nach erstem epileptischem Anfall

### 2.1.14.1 Wie ist über Arbeitssicherheit nach dem ersten epileptischen Anfall aufzuklären?

#### Hintergrund

Eine mögliche Eigen- oder Fremdgefährdung im Rahmen einer beruflichen Tätigkeit gehört zu den wichtigsten sozialmedizinischen Folgen einer Epilepsie. Nach einem ersten Anfall lassen sich oft erst mit Zusatzuntersuchungen Fragen zur Prognose einer möglichen Epilepsie beantworten. Eine Beratung zu beruflichen Tätigkeiten wird daher oft noch keine klaren Aussagen über die Länge oder Art der Einschränkung treffen können, das Bestehen von zumindest vorläufigen Einschränkungen im Berufsleben kann jedoch je nach Tätigkeit gegeben sein. In den Leitlinien der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV 2019) sind Übersichten erhältlich, die bei der Aufklärung Hilfestellung geben. Es wird auf die ausführlichen Hinweise im Kapitel 2.5.2 verwiesen.

### Empfehlungen

1. Nach einem ersten epileptischen Anfall **sollen** Patient:innen über die Eigen- oder Fremdgefährdung bei beruflichen Tätigkeiten aufgeklärt werden, gegebenenfalls mit der Einschränkung einer nur vorläufigen Aufklärung und der Empfehlung zu Nachuntersuchungen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,2%*
2. Bei Unsicherheiten über die Eigen- und Fremdgefährdung bei beruflichen Tätigkeiten **sollte** auf die Behandlung oder Beratung von Menschen mit Epilepsie spezialisierte, ambulante oder stationäre, Einrichtungen verwiesen werden, bis dahin darf ggf. die berufliche Tätigkeit nicht ausgeübt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2.1.15 Akute medizinische Folgen eines epileptischen Anfalls

### 2.1.15.1 Welchen Stellenwert hat die unfallchirurgische Beurteilung eines Patienten/einer Patientin nach einem ersten bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall (bzw. nach einem erneuten Anfall bei bekannter Epilepsie)?

#### Hintergrund

Wirbelkörperfrakturen können während der tonischen Phase des Anfalls auch unabhängig von Stürzen auftreten; in einer Analyse im Video-EEG-Monitoring von über 600 bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei über 400 Patient:innen wurden diese bei sieben Patient:innen (1,7%; bei 1,1% der Anfälle) gesehen (Frey et al. 2020), akustisch ist oft ein deutliches Knacken zu vernehmen. Die Patient:innen haben spontan Rückenschmerzen, welche sich bei Perkussion verstärken. In einer Studie mit 40.000 Patient:innen mit Epilepsie wurden 240 Frakturen auf 10.000 Patient:innen-Jahre berichtet; diese Rate war doppelt so hoch wie einer alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe (Souverein et al. 2005). Die Frakturen betrafen in absteigender Häufigkeit Hand/Radius, Fuß/Tibia und Hüfte/Femur. Zudem wurden nach bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen häufig posteriore Schulterdislokationen beschrieben (Langenbruch et al. 2019).

### Empfehlungen

1. Nach bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und weiteren anamnestischen Angaben wie Stürzen oder Schmerzen insbesondere im Bereich der Wirbelsäule, der Hüfte und der Extremitäten und der Schulter **soll** niedrigschwellig eine unfallchirurgische Vorstellung erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 2.1.15.2 Welchen Nutzen hat ein cCT nach einem ersten bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall (mit Sturz) (bzw. nach einem Anfall dieser Semiologie bei bekannter Epilepsie) zum Ausschluss von etwaigen intrakraniellen Traumafolgen und welches Risiko besteht?

#### Hintergrund

Von über 300 Patient:innen mit einem ersten epileptischen Anfall zeigten sich bei 13% im akuten cCT. Auffälligkeiten im Sinne eines frischen Schädel-Hirn-Traumas (Mower et al. 2002).

Wahrscheinlich ist bei diesem hohen Wert ein Selektionsbias zu berücksichtigen. In einer prospektiven Studie mit knapp 28.000 Anfällen (überwiegend bei bekannter Epilepsie, 45% mit Sturz), fand sich bei 2,7% der Patient:innen eine Kopfverletzung (bei 6,1% bei denen mit Sturz), bei je einem Patienten/einer Patientin fanden sich eine Schädelbasisfraktur und eine epi- bzw. subdurale Blutung (Russell-Jones und Shorvon 1989). Allerdings ist wahrscheinlich nur bei einer Minderheit der Patient:innen ein cCT durchgeführt worden, sodass kleinere intrakranielle Schädigungen nicht entdeckt worden sind.

Die Leitlinien „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie empfehlen ein cCT bei akuter Kopfverletzung u.a. bei Zeichen einer Schädelfraktur, bei Verdacht auf eine Impressionsfraktur und/oder penetrierende Verletzungen, bei Verdacht auf Liquoristel und bei Hinweisen auf eine Gerinnungsstörung (Firsching et al. 2015). Weitere klinische Zeichen wie eine Bewusstseinsstörung oder ein fokal-neurologisches Defizit als Indikation für ein cCT sind nach einem epileptischen Anfall nicht in Studien evaluiert und nur schwer von einem transienten postiktalen Defizit abzugrenzen. Ein cCT ist mit einer Strahlenbelastung verbunden.

#### Empfehlungen

1. Nach einem Anfall mit Sturz **soll** ein cCT durchgeführt werden, wenn der Patient/die Patientin prolongiert bewusstseinsgestört ist, ein neues fokal-neurologisches Defizit hat oder Risikofaktoren für intrakranielle Traumafolgen vorliegen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Wegen der kumulativen Strahlenbelastung **soll** die Indikation zu einem cCT nach einem Anfall kritisch geprüft werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96%*

### 2.1.15.3 Welchen Nutzen hat die Bestimmung der Kreatinkinase und des Myoglobins im Serum nach einem ersten bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall (bzw. nach einem Anfall bei bekannter Epilepsie) vor dem Hintergrund der Entwicklung einer etwaigen akuten Nierenschädigung? In welcher Konstellation ist eine forcierte Diurese sinnvoll?

#### Hintergrund

Die Serumkonzentration von Kreatinkinase (CK) und Myoglobin kann nach einem bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall durch Muskelzerfall ansteigen, allerdings liegen fast nur Daten zur CK vor. In einer jüngeren retrospektiven Studie zeigten in Übereinstimmung mit älteren Studien 60% der 223 Patient:innen nach einem bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall eine CK-Erhöhung, bei 47% auf weniger als das 5-Fache des oberen Normwerts, bei 6% auf das 5-10-Fache, bei 4% auf das 10–50-Fache und bei 2% auf das >50-Fache (Nass et al. 2017a). CK-Erhöhungen fanden sich häufiger bei Männern und bei Patient:innen mit Verletzungen. Der Gipfel der CK-Erhöhung wird etwa 2 Tage nach dem Anfall erreicht (Chesson et al. 1983). Eine Serie oder ein Status von bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen führt zu deutlich höheren CK-Serumkonzentrationen (Chesson et al. 1983). Von einer Rhabdomyolyse spricht man bei einem CK-Anstieg über das 10-Fache des oberen Grenzwerts (Zutt et al. 2014), eine Behandlung erfolgt mithilfe der forcierten Diurese. Ein akutes Nierenversagen tritt bei 15–45% der Patient:innen mit Rhabdomyolyse auf; eine Vorschädigung der Niere stellt einen Risikofaktor dar (Zutt et al. 2014). Die Behandlung der Rhabdomyolyse hat das Ziel, einem Nierenversagen vorzubeugen (Zutt et al. 2014).

#### Empfehlungen

1. Die Kreatinkinase (CK) **soll** nach einem bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall bestimmt werden, wenn der Anfall prolongiert, in Serie oder als Status aufgetreten ist, wenn es zu äußeren Verletzungen gekommen ist oder wenn eine Vorschädigung der Niere besteht.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96%*
2. Eine etwaige forcierte Diurese **soll** nach internistischen Standards erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*

### 2.1.16 Referenzen

- Arnold P, Bonetti C, Franke J, Mathis J, Meyer K, Rüegg S, et al. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Epilepsie-Liga. [https://www.epi.ch/wp-content/uploads/fahreignung-mit-epilepsie\\_2019\\_D-mit-referenzen.pdf](https://www.epi.ch/wp-content/uploads/fahreignung-mit-epilepsie_2019_D-mit-referenzen.pdf) (abgerufen am 17.01.2023)
- Assis T, Bacellar A, Costa G, Pires E, Nascimento O. Predictors of early seizure recurrence among elderly inpatients admitted to a tertiary center: A prospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2019;98:145-152.
- Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ* 2022;376:o64.
- Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Utility of EEG Activation Procedures in Epilepsy: A Population-Based Study. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:512-519.
- Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: An overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019; 97:212-218.
- Beagle AJ, Darwish SM, Ranasinghe KG, La AL, Karageorgiou E, Vossel KA. Relative Incidence of Seizures and Myoclonus in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis* 2017;60:211-223.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
- Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain* 2009;132:2.785-2.797.
- Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019;60:1.054-1.068.
- Brandt C, Labudda K, Illies D, Schöndienst M, May, TW. Schnelle Erkennung einer depressiven Störung bei Menschen mit Epilepsie - Validierung einer deutschsprachigen Version des NDDI-E. *Nervenarzt* 2014; 85:1.151-1.155.
- Brigo F, Igwe SC, Erro R, Bongiovanni LG, Marangi A, Nardone R, Tinazzi M, Trinka E. Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *J Neurol* 2015;262: 251-257.
- Brown JWL, Dunne JW, Fatovic DM, Lee J, Lawn ND. Amphetamine-associated seizures: Clinical features and prognosis. *Epilepsia* 2011;52:401-404.
- Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. Bergisch Gladbach, Stand 01.06.2022. <https://bast.opus.hbz-nrw.de/opus45->

- bast/frontdoor/deliver/index/docId/2664/file/Begutachtungsleitlinien+2022.pdf (abgerufen am 17.01.2023).
- Chesson AL, Kasarskis EJ, Small VW. Postictal elevation of serum creatine kinase level. *Arch Neurol* 1983;40:315-317.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-698.
- Chung SS, Gerber P, Kirlin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2006;66:1.730-1.731.
- De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors and outcome. *Neurology* 2011;77:1.794-1.800.
- Deuschl G, Maier W et al. S3-Leitlinie Demenzen. 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 16.01.2023).
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall. DGUV Information 250-001. Dezember 2019. [www.publikationen.dguv.de/regelwerk/dguv-informationen/345/berufliche-beurteilung-bei-epilepsie-und-nach-erstem-epileptischen-anfall](http://www.publikationen.dguv.de/regelwerk/dguv-informationen/345/berufliche-beurteilung-bei-epilepsie-und-nach-erstem-epileptischen-anfall) (abgerufen am 16.01.2023).
- Diehl R. et al., Synkopen, S1-Leitlinie, 2020, 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 16.06.2023)
- D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915-919.
- Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure* 2017;44:184-193.
- Epi25 Collaborative. Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17, 606 Individuals. *Am J Hum Gen* 2019;105:267-282.
- Firsching R, Rickels E, Mauer UM, Sakowitz OW, Messing-Jünger M, Engelhard K, et al. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. 2015. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/008-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/008-001.html) (abgerufen am 16.01.2023).
- First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-483.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.

- Fließbach K, Hoppe C, Schlegel U, Elger CE, Helmstaedter C. NeuroCogFX - eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie für Verlaufsuntersuchungen bei neurologischen Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006;74:643-650.
- Frey K, Zöllner JP, Knake S, Oganian Y, Kay L, Mahr K et al. Risk incidence of fractures and injuries: a multicenter video-EEG study of 626 generalized convulsive seizures. *J Neurol* 2020;267:3.632-3.642.
- Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:143-152.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1:837-839.
- Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:75-77.
- Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1.971-1.976.
- Hakami T, McIntosh A, Todaro M, Lui E, Yerra R, Tan KM, et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology* 2013;81:920-927.
- Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:1.772–1.780.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy; contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-586.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. BDI-II. Beck-Depressions-Inventar. Revision. 2. Auflage. 2009. Pearson Assessment, Frankfurt.
- Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC on behalf of the ILAE Genetics Commission. Primer Part 1 - The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2016;57:861-868.
- Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC on behalf of the ILAE Genetics Commission. Genetic literacy series: Primer Part 2 - Paradigm shifts in epilepsy genetics. *Epilepsia* 2018;59:1.138-1.147.
- Helmstaedter C, Elger CE, Lendt. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia* 1994;35:1.073-1.078.
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Hogrefe Verlag 2010.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1.102-1.108.

- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-337.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study Group. Prediction of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-322.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1.007-1.011.
- Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord* 2022;24:1-22.
- Langenbruch L, Rickert C, Gosheger G, Schorn D, Schliemann B, Brix T, et al. Seizure-induced shoulder dislocations - Case series and review of the literature. *Seizure* 2019;70:38-42.
- Lawn N, Lieblich S, Lee J, Dunne J. Are seizures in the setting of sleep deprivation provoked? *Epilepsy Behav.* 2014;33:122-125.
- Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005;14:514-520.
- Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36: 233-237.
- Leone MA, Giussani G, Nevitt SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD007144.
- Leung T, Leung H, Soo YO, Mok VCT, Wong KS. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:86-94.
- Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:708-714.
- Malow BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002;59:1.371-1.374.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2.007-2.013.
- Mc Ginty R, Handel A, Moloney T, Ramesh A, Fower A, Torzillo E, et al. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;92:291-294.
- Metternich B, Wagner K, Buschmann F, Anger R, Schulze-Bonhage A. Validation of a German version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav* 2012;25:485-488.

- Michaelis R, Schlömer S, Popkirov S, Krämer G, Lindemann A, Cosentino M, et al. German translation and validation of the brief epilepsy anxiety survey instrument (brEASI). *Epilepsy Behav* 2022;134:108857.
- Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav* 2016;57:211-216.
- Mower WR, Biros MH, Talan DA, Moran GJ, Ong S, EMERGEencyID NET. Selective tomographic imaging of patients with new-onset seizure disorders. *Acad Emerg Med* 2002; 9:43-47.
- Mula M, McGonigal A, Micoulaud-Franchi JA, May TW, Labudda K, Brandt C. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE. *Epilepsia* 2016;57:949-955.
- Nass RD, Meiling S, Andrié RP, Elger CE, Surges R. Laboratory markers of cardiac and metabolic complications after generalized tonic-clonic seizures. *BMC Neurol* 2017a;17:187.
- Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure* 2017b;47:51-65.
- Norman M, Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Block C, Busch RM, et al. Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy: Introducing the international classification of cognitive disorders in epilepsy: The IC CODE Initiative. *Epilepsia Open* 2021;6:266-275.
- Olaciregui Dague K, Surges R, Litmathe J, Villa L, Brokmann J, Schulz JB, et al. The discriminative value of blood gas analysis parameters in the differential diagnosis of transient disorders of consciousness. *J Neurol* 2018; 265:2.106-2.113.
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
- Oribe E, Amini R, Nissenbaum E, Boal B. Serum prolactin concentrations are elevated after syncope. *Neurology* 1996;47:60-62.
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285-296.
- Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11: 792-802.
- Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2009;15:330-332.
- Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003;4:205-216.

- Ricci F, Manzoli L, Sutton R, Melander O, Flacco ME, Gallina S, et al. Hospital admissions for orthostatic hypotension and syncope in later life: insights from the Malmö Preventive Project. *J Hypertens* 2017;35:776-783.
- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015a;29:46-62.
- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Mortality in people with intellectual disabilities and epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2015b;29:123-133.
- Russell-Jones DL, Shorvon SD. The frequency and consequences of head injury in epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:659-662.
- S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *Med Gen* 2018;30:469-522.
- Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
- Samokhvalov A V., Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010;51:1.177-1.184.
- Samsonsen C, Myklebust H, Strindler T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The seizure precipitating effect of alcohol: A prospective observational cross-over study. *Epilepsy Res* 2018;143:82-89.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
- Shmuelly S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* 2018;90: e1.339-e1.346.
- Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005;46:304-310.
- Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current Opinion in Neurology* 2017;30:345-353.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Special problems: Adults and elderly. *Epilepsia* 2008;49:45-49.
- Süße M, Saathoff N, Hannich M, von Podewils F. Cerebrospinal fluid changes following epileptic seizures unrelated to inflammation. *Eur J Neurol* 2019;26:1.006-1.012.
- Syed TU, LaFrance Jr WC, Kahriman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol* 2011;69:997-1.004.
- Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Duckrow RB, et al. Video quality using outpatient smartphone videos in epilepsy: Results from the OSmartViE study. *Eur J Neurol* 2021;28:1.453-1.462.

- Van Ool JS, Haenen AI, Snoeijs-Schouwenaars FM, Aldenkamp AP, Hendriksen JGM, Schelhaas HJ, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in adults with epilepsy and intellectual disability: A neglected area. *Seizure* 2018;59:67-71.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:643-647.
- Weber YG, Biskup S, Helbig KL, von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:739-750.
- Weber YG, Lerche H. Genetik der idiopathischen Epilepsien. *Nervenarzt* 2013;84:151-156.
- Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013;54:1.977-1.987.
- Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S 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;56:674-681.
- Witt JA, Helmstädter C. Cognition in epilepsy: current clinical issues. *Cur Opin Neurol* 2017;30:174-179.
- Zisimopoulou V, Mamali M, Katsavos S, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S. Cerebrospinal fluid analysis after unprovoked first seizure. *Funct Neurol* 2016;31: 101-107.
- Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. *Neuromuscul Disord* 2014;24:651-659.

## 2.2 Pharmakotherapie

(Leitung der Arbeitsgruppe: Martin Holtkamp, Yvonne Weber)

### Einleitung

Die wichtigste Säule der Behandlung von Epilepsien ist die Pharmakotherapie. Die Initiierung einer längerfristigen pharmakologischen Behandlung ist indiziert, wenn ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten weiterer Anfälle besteht (für Details zu den Indikationen siehe Empfehlungen in Kapitel 2.1 „Management erster epileptischer Anfall“).

Das Auftreten weiterer epileptischer Anfälle geht mit folgenden Risiken und Einschränkungen einher:

- Erhöhte Unfall- und Verletzungsgefahr bei Anfällen, z.B. durch Stürze und Verbrennungen
- Erhöhte Mortalität im Rahmen von Anfällen durch Ertrinken und SUDEP (plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie)
- Einschränkungen beim Führen von Kraftfahrzeugen und in einigen Berufen, da Gefahren für die Patient:innen selbst und andere bestehen
- Einschränkungen der Lebensqualität
- Sekundäre Schädigung des Gehirns mit z.B. langfristigem Auftreten von kognitiven Störungen

Die Verminderung dieser Risiken und Einschränkungen durch eine anfallssuppressive Therapie soll Menschen mit Epilepsie dazu befähigen, ein möglichst unabhängiges und selbstständiges Leben zu führen. Um dieses Ziel zu erreichen, sind zwei Aspekte gleich wichtig: Anfallsfreiheit bzw. bestmögliche Anfallskontrolle und keine bzw. allenfalls minimale unerwünschte Wirkungen der eingesetzten Substanzen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Unverträglichkeit von Anfallssuppressiva einen größeren negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen hat als die Frequenz der Anfälle (Gilliam et al. 2004). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen dazu, dass die notwendige wirksame Dosis ggf. nicht erreicht werden kann und dass Patient:innen non-adhärenz sein können (eigenständige Dosisreduktion oder Absetzen). All dies kann den Therapieerfolg gefährden. Der Einsatz von Anfallssuppressiva in retardierter Form (verfügbar bei Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure) ist generell mit einer besseren Verträglichkeit assoziiert.

Zur Behandlung der Epilepsie steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung; Zulassungsstatus und pharmakokinetische Eigenschaften sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei der Auswahl eines Anfallssuppressivums muss zunächst die Epilepsieart – fokal, generalisiert oder unklassifiziert – berücksichtigt werden. Einige Substanzen eignen sich besser bei fokalen, andere besser bei generalisierten Epilepsien. Weitere Kriterien sind das Alter des Patienten/der Patientin, das Geschlecht, Komorbiditäten und die Komedikation. Vor- und Nachteile der im klinischen Alltag eingesetzten Anfallssuppressiva sind in Tabelle 5 dargestellt. Aber auch praktische und pharmakokinetische Eigenschaften der Anfallssuppressiva, wie die Geschwindigkeit bis zum Erreichen einer ersten Zieldosis oder die Möglichkeit zur Einmalgabe, beeinflussen die Auswahl der Substanz. Über alle Epilepsiearten hinweg werden ca. 50% der Patient:innen mit dem ersten Anfallssuppressivum anfallsfrei, mit der zweiten Substanz weitere 10-15% (Chen et al. 2018).

Insgesamt kann unter Einsatz von Anfallssuppressiva bei ca. zwei Drittel aller Patient:innen Anfallsfreiheit erreicht werden. Ist mit zwei adäquat ausgewählten und eingesetzten Anfallssuppressiva – in sequenzieller Mono- oder in Kombinationstherapie – in ausreichender Dosierung keine Anfallsfreiheit für mindestens 12 Monate erreichbar, definiert dies Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010). Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Vorstellung in einer von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zertifizierten Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis bzw. in einem Epilepsiezentrum erfolgen, um die Eignung für weitere Therapieoptionen wie epilepsiechirurgische Eingriffe oder Neurostimulationsverfahren zu prüfen (siehe Kapitel 2.3 „Epilepsiechirurgie“). Kommen Patient:innen für ein chirurgisches Verfahren nicht infrage, bleibt als realistisches Ziel der anfallssuppressiven Kombinationstherapie die Minimierung der Frequenz gerade von Anfällen mit verstärkter Sturz- oder Verletzungsgefahr bei bestmöglicher Verträglichkeit der Medikation. Mitunter ist in Einzelfällen auch bei Pharmakoresistenz noch Anfallsfreiheit erreichbar, mit jedem weiteren erfolglos eingesetzten Anfallssuppressivum wird die Wahrscheinlichkeit allerdings immer geringer (Schiller und Najjar 2008).

Nach Absetzen der Anfallssuppressiva nach zuvor mehrjähriger Anfallsfreiheit bekommt etwa die Hälfte der Patient:innen ein Anfallsrezidiv. Eine Reihe von Faktoren erhöht oder reduziert die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Anfällen (Lamberink et al. 2017). Letztlich werden bei der Entscheidung, ob und wann ein Anfallssuppressivum abgesetzt wird, auch sehr individuelle Wünsche und Ängste von Patient:innen berücksichtigt.

Tabelle 4. Zulassungsstatus und pharmakologische Eigenschaften der im klinischen Alltag eingesetzten Anfallssuppressiva

Substanzname	Kürzel	Erste Tages-Zieldosis	Maximaldosis pro Tag	Referenzbereich (mg/l)#	Referenzbereich (µmol/l)#	Titration-geschwindigkeit	Enzym-Hemmung (EH) / Enzym-Induktion (EI)	Zulassung##
Acetazolamid	AZA	250 mg	1.000 mg	10-20	45-60	schnell	-	ZT
Brivaracetam	BRV	50-100 mg	200 mg	0,2-2	1-10	sehr schnell	(EH) + (EI)	ZT bei FE
Cannabidiol	CBD	5 mg/kg	bei DS/LGS: 20 mg/kg bei TS: 25 mg/kg	*	*	mittel	EH	ZT bei DS und LGS (jeweils in Kombination mit CLB) ZT bei TS (ohne CLB möglich)
Carbamazepin	CBZ	600 mg	1.600 mg	4-12	15-50	mittel	EI	MT + ZT bei FE
Cenobamat	CNB	200 mg	400 mg	5-35 <sup>a</sup>	19-131 <sup>a</sup>	sehr langsam	EH + EI	ZT bei FE
Clobazam	CLB	15 mg	30 mg	0,03-0,3 0,3-3,0 <sup>c</sup>	0,1-1,0 1-10 <sup>c</sup>	schnell	(EH)	ZT bei FE, GGE
Clonazepam	CLZ	1 mg	8 mg	0,02-0,07	0,07-0,25	schnell	-	ZT bei FE, GGE
Eslicarbazepin-acetat	ESL	800 mg	1.600 mg MT 1.200 mg ZT	3-35 <sup>b</sup>	12-140 <sup>b</sup>	schnell - mittel	(EH) + (EI)	MT + ZT bei FE
Ethosuximid	ESM	1.000 mg	2.000 mg	40-100	285-710	mittel	EI	MT bei GGE mit ausschließlich Absenzen
Everolimus	EVE	5 mg/m <sup>2</sup> ohne begleitende EI, 8 mg/m <sup>2</sup> mit begleitenden EI	-	5-15 (µg/l)	5,2-15,7 (nmol/l)	mittel	-	ZT bei TS (aktuell Zulassung nur für Tabletten zur Herstellung einer Suspension und nicht für Filmtabletten!)
Felbamat	FBM	1.200 mg	3.600 mg	30-60	125-250	langsam	EH + (EI)	ZT bei LGS (bei fehlendem Ansprechen auf alle bisher zur Verfügung stehenden und klinisch relevanten Anfallssuppressiva)

Substanzname	Kürzel	Erste Tages-Zieldosis	Maximaldosis pro Tag	Referenzbereich (mg/l)#	Referenzbereich (µmol/l)#	Titrationsgeschwindigkeit	Enzym-Hemmung (EH) / Enzym-Induktion (EI)	Zulassung##
Fenfluramin	FEN	ohne STP: (0,2 mg/kg) mit STP: (0,2 mg/kg)	ohne STP: (0,7 mg/kg) mit STP: (0,4 mg/kg)	*	*	mittel	(EH) + (EI)	ZT bei DS, LGS
Gabapentin	GBP	900 mg	3.600 mg	2-20	12-120	schnell	-	MT + ZT bei FE
Kaliumbromid	KBR	30-50 mg/kg	4.000 mg	0,5-1,5 g/l	6-18 (mmol/l)	sehr schnell	-	ZT bei FE, GGE
Lacosamid	LCM	200 mg	600 mg MT 400 mg ZT	1-10	4-40	schnell - mittel	-	MT + ZT bei FE, ZT bei GGE
Lamotrigin	LTG	100 mg	600 mg MT 700 mg ZT mit EI 300 mg ZT mit Valproat	2,5-15	10-60	sehr langsam	(EH) + (EI)	MT + ZT bei FE, GGE, LGS
Levetiracetam	LEV	1.000 mg	3.000 mg	12-46	70-270	sehr schnell	-	MT + ZT bei FE; ZT bei GGE
Mesuximid	MSM	150 mg	1.200 mg	10-40 <sup>e</sup>	50-200 <sup>e</sup>	langsam	EH + EI	MT bei GGE mit ausschließlich Absencen (bei fehlendem Ansprechen auf alle bisher zur Verfügung stehenden und klinisch relevanten Anfallssuppressiva)
Oxcarbazepin	OXC	900 mg	2.400 mg	3-35 <sup>b</sup>	12-140 <sup>b</sup>	mittel	(EH) + (EI)	MT + ZT bei FE
Perampanel	PER	4 mg	12 mg	0,18-0,98	0,55-2,45	mittel - langsam	(EH) + (EI)	ZT bei FE, GGE
Phenobarbital	PB	100 mg	300 mg	10-40	43-170	langsam	EI	MT + ZT bei FE, GGE
Phenytoin	PHT	200 mg	400 mg	5-20	20-80	schnell – mittel	EI	MT + ZT bei FE

Substanzname	Kürzel	Erste Tages-Zieldosis	Maximaldosis pro Tag	Referenzbereich (mg/l)#	Referenzbereich (µmol/l)#	Titrationsgeschwindigkeit	Enzym-Hemmung (EH) / Enzym-Induktion (EI)	Zulassung##
Pregabalin	PGB	300 mg	600 mg	2-6	13-38	schnell	-	ZT bei FE
Primidon	PRM	60-125 mg	1.500 mg	5-10 <sup>d</sup>	23-46 <sup>d</sup>	sehr langsam	-	MT + ZT bei FE, GGE
Rufinamid	RUF	400 mg	1.200–2.200 mg	10-40	40-160	mittel	EI	ZT bei LGS
Stiripentol	STP	20 mg/kg	50 mg/kg	4-22	17-94	mittel-langsam	(EH) + (EI)	ZT bei DS (in Verbindung mit CLB und VPA bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen)
Sultiam	STM	2,5-5 mg/kg	5-10 mg/kg	2-10	7-35	schnell	EH	MT bei selbstlimitierter Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes
Topiramamat	TPM	100 mg	400 mg	2-8	6-24	mittel - langsam	EH + (EI)	MT + ZT bei FE, GGE; ZT bei LGS
Valproinsäure	VPA	750 mg	2.000 mg	50-100	350-700	mittel	EH	MT + ZT bei FE, GGE
Vigabatrin	VGB	2.000 mg	4.000 mg	*	*	langsam	EH	MT + ZT bei Infantilen Spasmen (West-Syndrom) ZT bei FE
Zonisamid	ZNS	300 mg	500 mg	10-40	50-190	langsam	(EH)	MT + ZT bei FE <sup>f</sup>

**Bis auf den Zulassungsstatus basieren die Angaben in dieser Tabelle auf den Einschätzungen der Autor:innen und können von den jeweiligen Fachinformationen abweichen.**

MT = Monotherapie; ZT = Zusatztherapie; FE = fokale Epilepsie; GGE = genetisch generalisierte Epilepsie; DS = Dravet-Syndrom; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; TS = Tuberöse Sklerose; EH = hepatische Enzymhemmung; EI = hepatische Enzyminduktion; (EH) = leichte hepatische Enzymhemmung; (EI) = leichte hepatische Enzyminduktion

Titrationsgeschwindigkeit bis erste Zieldosis erreicht (ambulant)

Sehr schnell: 1 Woche, Schnell: 2 Wochen, Mittel: 4 Wochen, Langsam: 8 Wochen, Sehr langsam: > 8 Wochen

# die Referenzwerte orientieren sich primär an Patsalos et al. (2019), ferner an Hiemke et al. (2018), insbesondere für EVE an Franz et al. (2018) und für CNB an Greene (2020). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass in verschiedenen Publikationen und auch von Labor zu Labor die Referenzwerte variieren können. Die Referenzwerte beziehen sich (in der Regel) auf die Serumkonzentrationen vor Einnahme der ersten Tagesdosis („Talspiegel“) im Steady State.

## Stand 06/2023

\* Keine Angaben zum Referenzbereich

<sup>a</sup> Vorläufige Angabe

<sup>b</sup> Metabolit 10-OH-Carbazepin

<sup>c</sup> Metabolit N-Desmethyl-Clobazam

<sup>d</sup> Der pharmakologisch aktive Metabolit Phenobarbital sollte mitbestimmt werden.

<sup>e</sup> Aktiver Metabolit N-Desmethyl-Mesuximid

<sup>f</sup> Wenn alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Tabelle 5. Vor- und Nachteile von im klinischen Alltag häufig eingesetzten und als Monotherapie zugelassenen Anfallssuppressiva (in alphabetischer Reihenfolge)

Substanz	Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann	Alter ≥ 65 J	Psychiatrische Komorbidität	BMI < 18	BMI > 30	Günstige Eigenschaften	Ungünstige Eigenschaften
Carbamazepin	(-)	-	+	(+)	-	Stimmungsstabilisierend	Multiple Interaktionen durch starke Enzyminduktion; Osteopathie; Erhöhtes Frakturrisiko; Lipidstoffwechselstörung; Erhöhtes Arteriosklerose-Risiko; AV-Überleitungsblock; Erektile Dysfunktion; Hyponatriämie (v.a. im Alter); Störungen der Kognition; Allergisches Exanthem
Eslicarbazepin-acetat	(-)	(-)	+	+	(-)	Einmalgabe möglich	Leichte Enzyminduktion; Hyponatriämie v.a. in höheren Dosierungen
Gabapentin	(-)	+	(+)	+	-	Keine pharmakokinetischen Interaktionen	Dreimal tägliche Einnahme erforderlich; Sedierung
Lacosamid	(-)	+	+	+	+	i.v. verfügbar; Nicht sedierend; Kann schnell eindosiert werden; Kein Effekt auf SK anderer Anfallssuppressiva	AV-Block; Bei Kombination mit CBZ, ESL, LTG und OXC verstärkt Schwindel und Müdigkeit
Lamotrigin	+	+	+	+	+	Nicht sedierend	Allergisch-toxische Hautreaktionen, daher langsame Eindosierung erforderlich (insbes. in

Substanz	Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann	Alter ≥ 65 J	Psychiatrische Komorbidität	BMI < 18	BMI > 30	Günstige Eigenschaften	Ungünstige Eigenschaften
							Kombination mit Valproinsäure); Orale Kontrazeptiva und Schwangerschaft können SK senken
Levetiracetam	+	+	-	+	+	i.v. verfügbar; Kann schnell eindosiert werden; Kein Effekt auf SK anderer Anfallssuppressiva	Psychiatrische Nebenwirkungen (Aggressivität, Gereiztheit, Depressivität)
Oxcarbazepin	(+)	-	+	+	(-)		Hyponatriämie; (moderate) Enzyminduktion
Topiramamat	-	(-)	(-)	-	+		Relevante Gewichtsabnahme; Störungen der Kognition; Nierensteine; Psychiatrische Nebenwirkungen
Valproat	-	(-)	+	+	-	Stimmungsstabilisierend	Enzyminhibitor; Lipidstoffwechselstörung; Polyzystisches Ovarien-Syndrom; Häufig starke Gewichtszunahme; Osteopathie; Enzephalopathie; Thrombozytopenie; Gerinnungsstörung; Haarverlust; Tremor

Substanz	Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann	Alter ≥ 65 J	Psychiatrische Komorbidität	BMI < 18	BMI > 30	Günstige Eigenschaften	Ungünstige Eigenschaften
Zonisamid	-	(+)	(-)	(-)	+	Einmalgabe möglich	Psychiatrische Nebenwirkungen; Relevante Gewichtsabnahme; Nierensteine; Störungen der Kognition

+ in dieser Konstellation gut möglich

(+) in dieser Konstellation eingeschränkt möglich

(-) in dieser Konstellation eher zu vermeiden

- in dieser Konstellation zu vermeiden

BMI = Body mass index; AV = Atrium-Ventrikel; i.v. = intravenös; CBZ = Carbamazepin; ESL = Eslicarbazepinacetat; LTG = Lamotrigin; OXC = Oxcarbazepin; SK = Serumkonzentration

Weitere Details sind in den Subkapiteln zu Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, (2.2.2, 2.2.7), und älteren Patient:innen (2.2.3) aufgeführt. Die Bewertungen basieren vorwiegend auf den Erfahrungen der Autor:innen, teils auch auf klinischen Studien.

#### Auswahl von Referenzen zu den aufgeführten Anfallssuppressiva

**Carbamazepin:** Amann et al. 2007, Berghuis et al. 2021, Beydoun et al. 2020, Chen et al. 2020, Josephson et al. 2021, Lattanzi et al. 2019, Weisler et al. 2004, Witt und Helmstaedter 2017

**Eslicarbazepinacetat:** Chang et al. 2021, Jalihal et al. 2018, Josephson et al. 2021, Meador et al. 2019, Toledo et al. 2019

**Gabapentin:** Gerlach et al. 2014, Honarmand et al. 2011, Lattanzi et al. 2019, Ng et al. 2021, Panebianco et al. 2021, Yeh et al. 2021

**Lacosamid:** Baulauc et al. 2017, Knight et al. 2021

**Lamotrigin:** Tomson et al. 2018, Rowan et al. 2005

**Levetiracetam:** Lattanzi et al. 2019, Scheuerle et al. 2019

**Oxcarbazepin:** Berghuis et al. 2016, Besag et al. 2021, Grunze et al. 2021, Hasnain et al. 2013, Tomson et al. 2018

**Topiramat:** Bresnahan et al. 2019, Donegan et al. 2015, Frank et al. 2021, He et al. 2017, Lei et al. 2021, Meador et al. 2016

**Valproat:** Amann et al. 2007, Chai et al. 2021, Cohen et al. 2019, Fan et al. 2019, Marson et al. 2021

**Zonisamid:** Reimers und Ljung 2019, Witt und Helmstaedter 2017

## 2.2.1 Monotherapie

### 2.2.1.1 Welche Anfallssuppressiva sind bei fokalen Epilepsien in Monotherapie hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen Mittel der ersten Wahl?

#### Hintergrund

Primärer Endpunkt in randomisierten kontrollierten Studien zur Monotherapie ist in der Regel die Rate an Anfallsfreiheit nach 6 oder 12 Monaten. Die bisher größte Metaanalyse zeigte, dass im Vergleich zu Carbamazepin nur Gabapentin signifikant schlechter wirksam war, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramamat, Phenytoin, Valproinsäure und Zonisamid waren nicht unterlegen. Hinsichtlich des Beibehaltens der Therapie (Retention) als klinisch relevantes Maß für Wirksamkeit und Verträglichkeit waren Lamotrigin und Levetiracetam den anderen genannten Substanzen überlegen, die beiden Substanzen selbst unterschieden sich nicht (Nevitt et al. 2022). In der randomisierten, offenen SANAD I-Studie (Abkürzung für Standard and New Antiepileptic Drugs) wurden fünf Anfallssuppressiva hinsichtlich der primären Endpunkte „Zeit ab Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit von 12 Monaten“ (Wirksamkeit) und „Zeit bis zum Therapieversagen“ (Wirksamkeit und Verträglichkeit) verglichen. Carbamazepin war signifikant wirksamer als Gabapentin und hatte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramamat. Bei dem Endpunkt „Zeit bis Therapieversagen“ war Lamotrigin den Substanzen Carbamazepin, Gabapentin und Topiramamat signifikant überlegen, das günstigere Ergebnis im Vergleich zu Oxcarbazepin war nicht signifikant (Marson et al. 2007a). In dieser Studie betrug das mittlere Alter der Patient:innen 39 ( $\pm$  18) Jahre. In der Nachfolgestudie SANAD II wurde Lamotrigin mit Levetiracetam und Zonisamid hinsichtlich der „Zeit ab Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit von 12 Monaten“ (primärer Endpunkt) und der „Zeit bis zum Therapieversagen“ (sekundärer Endpunkt) verglichen; bei beiden Endpunkten war Lamotrigin den beiden anderen Substanzen signifikant überlegen (Marson et al. 2021a). In dieser Studie waren 60% der Patient:innen jünger als 16 Jahre.

In Tabelle 5 sind die individuellen Vor- und Nachteile von im klinischen Alltag häufig in Monotherapie eingesetzten Anfallssuppressiva aufgeführt.

#### Empfehlungen

1. Bei fokalen, neu aufgetretenen Epilepsien **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Wenn Lamotrigin nicht infrage kommt, **sollten** Lacosamid oder Levetiracetam in Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*
3. Wenn Lacosamid, Lamotrigin oder Levetiracetam nicht infrage kommen, **können** Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin (in retardierter Form) oder Zonisamid in Monotherapie erwogen werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 93,3%*
4. Carbamazepin, Gabapentin, Topiramamat und Valproinsäure **sollten** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.\*

*Konsens; Konsensstärke: 93,1%*

5. Bromid, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon **sollen** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.\*

*Konsens; Konsensstärke: 93,1%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

### 2.2.1.2 Welche Anfallssuppressiva sind bei genetischen generalisierten Epilepsien in Monotherapie hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen Mittel der ersten Wahl?

#### Hintergrund

Die bisher größte Metaanalyse zeigte, dass Valproinsäure signifikant besser wirksam war als anderen Substanzen. Hinsichtlich des Beibehaltens der Therapie (Retention) als klinisch relevantes Maß für Wirksamkeit und Verträglichkeit war Valproinsäure den Substanzen Lamotrigin und Levetiracetam nicht überlegen (Nevitt et al. 2022). In der randomisierten, offenen SANAD I-Studie war Valproinsäure bei genetischen generalisierten Epilepsien hinsichtlich des primären Endpunkts „Zeit ab Therapiebeginn bis Erreichen von 12 Monaten Anfallsfreiheit“ (Wirksamkeit) Lamotrigin signifikant und Topiramamat nicht-signifikant überlegen. Bei dem primären Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ (Wirksamkeit und Verträglichkeit) war Valproinsäure den zwei vorgenannten Substanzen signifikant überlegen (Marson et al. 2007b). In dieser Studie betrug das mittlere Alter der Patient:innen 23 ( $\pm$  14) Jahre. Die Nachfolge-Studie SANAD II verglich die Anfallssuppressiva Valproinsäure und Levetiracetam; bei dem primären Endpunkt „Zeit ab Therapiebeginn bis Erreichen von 12 Monaten Anfallsfreiheit“ (Wirksamkeit) war Valproinsäure bei genetischen generalisierten Epilepsien außer bei Absence-Epilepsien signifikant überlegen (Marson et al. 2021b). Bei dem sekundären Endpunkt „Zeit bis Therapieversagen“ war Valproinsäure dem Levetiracetam ebenfalls signifikant überlegen (in dieser Analyse hatten 24% der Patient:innen eine unklassifizierte Epilepsie, eine Subanalyse mit ausschließlich genetischen generalisierten Epilepsien wurde nicht durchgeführt). In dieser Studie betrug das mediane Alter 14 Jahre.

Valproinsäure birgt jedoch dosisabhängig ein hohes teratogenes Risiko, bei über 1.450 mg täglich beträgt das Fehlbildungsrisiko 25% (Tomson et al. 2018). Gemäß der European Medicines Agency und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darf Valproinsäure nur dann bei Mädchen und Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, angewendet werden, wenn alle anderen sinnvollen pharmakologischen Behandlungen nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Wenn Valproinsäure bei Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, eingesetzt wird, muss einmal pro Jahr schriftlich über das erhöhte Risiko von kindlichen Intelligenzstörungen und anatomischen Fehlbildungen aufgeklärt werden (siehe 2.2.1).

Unter Lamotrigin können die Frequenz und schwere myoklonischer Anfälle zunehmen (Verrotti et al. 2006). Topiramamat kann zu kognitiven Einbußen führen (Witt und Helmstaedter 2017) und birgt

ein höheres Risiko für embryonale Fehlbildungen (Weston et al. 2016) sowie Autismusspektrumstörungen und Intelligenzminderung (Bjork et al. 2022). Levetiracetam ist in deutschsprachigen Ländern bei genetischen generalisierten Epilepsien nicht in Monotherapie zugelassen.

Kindliche und juvenile Absencen-Epilepsien können bis ins Erwachsenenalter persistieren. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei Kindern mit Absencen waren Ethosuximid und Valproinsäure signifikant wirksamer als Lamotrigin, Ethosuximid reduzierte die Aufmerksamkeit signifikant weniger als Valproinsäure (Glaser et al. 2010). Diese Daten können auf Erwachsene extrapoliert werden. Allerdings erhöht Ethosuximid bei Frauen während der Schwangerschaft das Risiko für embryonale Fehlbildungen signifikant (Veroniki et al. 2017).

Anfallssuppressiva wie Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Phenytoin können bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien Absencen und Myoklonien, bis hin zum Status epilepticus, verstärken oder hervorrufen (Chaves und Sander 2005).

### Empfehlungen

1. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Valproinsäure eingesetzt werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Wenn Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen nicht infrage kommt, **sollten** Lamotrigin oder Levetiracetam<sup>#</sup> in Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*  
<sup>#</sup> Off-Label
3. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und ausschließlichen Absencen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Ethosuximid verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*
4. Bei Frauen mit genetischen generalisierten Epilepsien, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** in Monotherapie Lamotrigin oder Levetiracetam<sup>#</sup> zum Einsatz kommen, dies gilt auch für Absence-Epilepsien.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,3%*  
<sup>#</sup> Off-Label
5. Topiramate **sollte** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*
6. Bromid, Phenobarbital und Primidon **sollen** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie zum Einsatz kommen.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

### 2.2.1.3 Welche Anfallssuppressiva sind in Monotherapie bei unklassifizierten Epilepsien hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen Mittel der ersten Wahl?

#### Hintergrund

Eine Epilepsie gilt als unklassifiziert, wenn Anfallssemiologie, EEG und cMRT weder eindeutige Hinweise auf eine fokale noch auf eine generalisierte Genese geben. In der Regel haben die Patient:innen generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder Anfälle mit eingeschränkter Reagibilität, die fokalen nicht bewusst erlebten Anfällen oder Absencen (generalisierte Anfälle) entsprechen können.

Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit explizit bei unklassifizierten Epilepsien untersucht haben. Die beiden unter 2.2.1.2 beschriebenen SANAD-Studien haben Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien und Patient:innen mit unklassifizierter Epilepsie untersucht und die Daten primär gemeinsam analysiert. Bei der SANAD I-Studie hatten 27% der gut 700 Patient:innen eine unklassifizierte Epilepsie (Marson et al. 2007b). Bei dem primären Endpunkt „Zeit bis Therapieversagen“, der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anfallssuppressiva reflektiert, war in der Gesamtheit der Studienpopulation (generalisierte und unklassifizierte Epilepsien) Valproinsäure dem Topiramat überlegen, der Unterschied zwischen Valproinsäure und Lamotrigin war nicht signifikant. Die Subgruppen mit generalisierter bzw. unklassifizierter Epilepsie unterschieden sich bei diesem Endpunkt nicht. Bei dem zweiten primären Endpunkt „Zeit ab Therapiebeginn bis Erreichen von 12 Monaten Anfallsfreiheit“ war bei allen Patient:innen Valproinsäure dem Lamotrigin, aber nicht dem Topiramat überlegen. Der Vorteil von Valproinsäure gegenüber Lamotrigin stellte sich auch in der Subgruppe der Patient:innen mit unklassifizierter Epilepsie dar.

In der SANAD II-Studie (520 Patient:innen, 24% unklassifizierte Epilepsie) war bei allen Patient:innen Valproinsäure bei dem primären Endpunkt „Zeit ab Therapiebeginn bis Erreichen von 12 Monaten Anfallsfreiheit“ dem Levetiracetam überlegen; in der Subgruppe der Patient:innen mit unklassifizierter Epilepsie zeigte sich dieser Unterschied nicht (Marson et al. 2021b).

Topiramat kann zu kognitiven Einbußen führen (Witt und Helmstaedter 2017) und birgt ein höheres Risiko für embryonale Fehlbildungen (Weston et al. 2016) sowie Autismusspektrumstörungen und Intelligenzminderung (Bjork et al. 2022). Bei als zunächst unklassifiziert diagnostizierten Epilepsien kann es sich um genetisch generalisierte handeln kann. Natriumkanalblocker wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin, aber auch das Anfallssuppressivum Gabapentin können bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien Absencen und Myoklonien, bis hin zum Status epilepticus, verstärken oder hervorrufen (Chaves und Sander 2005). Für den Natriumkanalblocker Eslicarbazepinacetat liegen bisher keine diesbezüglichen Untersuchungen vor.

## Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit unklassifizierter Epilepsie **sollten** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin, Levetiracetam<sup>#</sup> oder Valproinsäure (letzteres nur bei Männern und bei denjenigen Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann) eingesetzt werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*  
<sup>#</sup> Off-Label
2. Topiramat **sollte** bei unklassifizierter Epilepsie **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Bei einer als unklassifiziert diagnostizierten Epilepsie **sollen** Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Phenytoin **nicht** eingesetzt werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96%*
4. Bromid, Phenobarbital und Primidon **sollen** bei unklassifizierter Epilepsie **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

## 2.2.2 Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann

### 2.2.2.1 Welche Anfallssuppressiva in Monotherapie sind bei Frauen mit fokalen, genetischen generalisierten oder unklassifizierten Epilepsien, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen Mittel der ersten Wahl?

#### Hintergrund

Der Einsatz von Anfallssuppressiva bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit nicht ausgeschlossen werden kann, birgt die Besonderheit, dass Kinderwunsch, Schwangerschaft und deren Planung, aber auch eine Kontrazeption (siehe 2.2.7.1) zu beachten sind.

Das Ziel der anfallssuppressiven Behandlung bei Frauen mit Kinderwunsch ist neben einer bestmöglichen Anfallskontrolle und Verträglichkeit ein möglichst niedriges teratogenes Risiko für das Kind. Im europäischen Schwangerschaftsregister (EURAP) werden Schwangerschaften unter Anfallssuppressiva erfasst und hinsichtlich großer Fehlbildungen des Neugeborenen bis zu einem Jahr nach der Geburt dokumentiert. Die Daten sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass bereits in der Normalbevölkerung von einem Fehlbildungsrisiko für große Fehlbildungen von durchschnittlich 2–3% auch ohne Medikation auszugehen ist. Die Daten aus EURAP (Tomson et al. 2018) und anderen Schwangerschaftsregistern zeigen, dass das Fehlbildungsrisiko unter

Valproinsäure dosisabhängig am höchsten ist ( $\leq 650$  mg: 5%;  $> 1.450$  mg: 25%). Ein niedriges Risiko von 2,5% besteht unter Lamotrigin in einer Dosierung bis 325 mg/Tag. Für Levetiracetam und Oxcarbazepin ist das Fehlbildungsrisiko nicht dosisabhängig und vergleichbar mit Lamotrigin, aber niedriger als unter Carbamazepin  $\leq 700$  mg/Tag (4,5%). Auch unter Topiramat wurde ein erhöhtes Risiko für große angeborene Fehlbildungen registriert (Tomson et al. 2018, Bjork et al. 2022). Nach Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA; Stand 8/2023) ist inzwischen die Behandlung von Epilepsie mit Topiramat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Topiramat ist auch bei Frauen mit Epilepsie kontraindiziert, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann (EMA 2023). Ausreichende bzw. einheitliche Daten für weitere in Monotherapie zugelassene Anfallssuppressiva (Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Zonisamid) liegen noch nicht vor. In der Vergangenheit gab es Hinweise darauf, dass das Risiko großer angeborener Fehlbildungen unter Kombinationstherapien mit zwei oder mehr Anfallssuppressiva signifikant erhöht ist (Harden et al. 2009). Neuere Studien zeigen allerdings, dass die Art der eingesetzten Substanzen (z.B. Valproinsäure oder Topiramat) und nicht die Anzahl der Anfallssuppressiva für die Teratogenität entscheidend ist (Keni et al. 2018).

Neben dem Risiko für anatomische Fehlbildungen konnte für Valproinsäure eine dosisabhängige Assoziation mit einer schlechteren kognitiven Entwicklung der in utero exponierten Kinder gezeigt werden (Meador et al. 2013). Topiramat ist mit einem erhöhten Risiko für Autismusspektrumstörungen und Intelligenzminderung assoziiert (Bjork et al. 2022). Während auch eine Reihe von Kombinationstherapien mit einem erhöhten Risiko für psychomotorische Entwicklungsstörungen oder Autismusspektrumstörungen einhergeht, finden sich dieses bei der gemeinsamen Gabe von Lamotrigin und Levetiracetam nicht (Bjork et al. 2022).

Aufgrund der erhöhten Teratogenität mit großen Malformationen sowie Hinweisen auf kognitive Defizite beim Kind darf nach Maßgabe der European Medicines Agency und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte Valproinsäure bei Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, nur eingesetzt werden, wenn alle anderen sinnvoll einsetzbaren Anfallssuppressiva entweder nicht zu Anfallsfreiheit oder zu nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen geführt haben. Wenn Frauen, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, Valproinsäure einnehmen, ist die Teilnahme an einem Schwangerschaftsverhütungsprogramm verpflichtend geregelt (European Medicines Agency 2018).

Frauen, die auf die Gabe von Valproinsäure wegen mangelnder Wirksamkeit oder nicht tolerierbaren unerwünschter Wirkungen anderer Anfallssuppressiva angewiesen sind, aber schwanger werden wollen, stellen eine besondere Herausforderung dar.

## Empfehlungen

1. Die anfallssuppressive Medikation von Frauen mit Epilepsie und Kinderwunsch **sollte** in Monotherapie erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,1%*
2. Bei Frauen mit fokaler Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** Lamotrigin in einer möglichst niedrigen,

wirksamen Dosis (präkonzeptionell nicht über 325 mg pro Tag) oder Levetiracetam gegeben werden.\*

*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*

3. Wenn Lamotrigin oder Levetiracetam nicht infrage kommen, **sollte** Oxcarbazepin gegeben werden.\*

*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*

4. Wenn Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin nicht infrage kommen, **kann** der Einsatz von Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Zonisamid **erwogen werden**.\*

*Konsens; Konsensstärke: 86,3%*

5. Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin in der möglichst niedrigen, wirksamen Dosis (präkonzeptionell nicht über 325 mg pro Tag) oder Levetiracetam<sup>#</sup> gegeben werden.\*

*Starker Konsens; Konsensstärke: 96%*

<sup>#</sup> Off-Label in Monotherapie

6. Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **kann** Valproinsäure nur dann **erwogen werden**, wenn andere sinnvoll einsetzbare Anfallssuppressiva nicht wirksam oder verträglich waren. Die Dosis von Valproinsäure **sollte** 650 mg pro Tag nicht überschreiten. Um das teratogene Risiko von Valproinsäure zu reduzieren, **kann** die Verteilung der Tagesdosis auf drei bis vier Einzelgaben **erwogen werden**.\*

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

7. Vor und während der Schwangerschaft **soll** eine ausführliche Beratung durch eine von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zertifizierte Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis oder durch ein zertifiziertes Epilepsiezentrum erfolgen.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

## 2.2.3 Ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre)

### 2.2.3.1 Welche Anfallssuppressiva sind in Monotherapie bei älteren Patient:innen mit fokalen und generalisierten Epilepsien hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen Mittel der ersten Wahl?

#### Hintergrund

Bei älteren Patient:innen können sich pharmakologische Parameter wie Bioverfügbarkeit, therapeutische Breite und Halbwertszeit im Vergleich zu jüngeren Menschen unterscheiden. Dies ergibt sich durch Veränderungen von Resorption, Verteilungsvolumina, Proteinbindung und glomerulärer Filtrationsrate. Wegen der häufigen Polypharmazie im höheren Lebensalter spielen Interaktionen eine wichtige Rolle. Zur Auswahl geeigneter Anfallssuppressiva in Monotherapie liegt nur wenig Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien vor. Nach einer Metaanalyse fanden sich bezüglich Wirksamkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Carbamazepin in

retardierter Form, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Valproinsäure, bei den beiden erstgenannten Substanzen war jedoch die Wahrscheinlichkeit des Absetzens am größten (Lattanzi et al. 2019).

Anfallssuppressiva aus der Gruppe der Dibenzazepine (Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat und Oxcarbazepin) können insbesondere bei älteren Patient:innen zu Hyponatriämie führen, wobei das Risiko bei Carbamazepin niedriger als bei den beiden anderen Substanzen ist (Berghuis et al. 2017, Magalhaes et al. 2021). In einer Analyse gepoolter Daten von knapp 2.000 Patient:innen mit Epilepsie aus randomisierten kontrollierten Phase II- und Phase III-Studien zu Eslicarbazepinacetat wurde eine Hyponatriämie bei 6,7% der 120 älteren Patient:innen ( $\geq 65$  Jahre) und bei 1,5% der 1.863 Patient:innen jünger als 65 Jahre berichtet (Magalhaes et al. 2021). Ähnliche Daten zeigte eine prospektive Studie; bei 8,3% von 72 mit Eslicarbazepinacetat behandelten älteren Patient:innen ( $\geq 65$  Jahre) fand sich eine Hyponatriämie (Costa et al. 2018). Unabhängig vom Alter der Patient:innen zeigte sich unter einer hohen Dosis Eslicarbazepinacetat (1.200–1.600 mg/Tag) ein höherer Anteil an Hyponatriämien (28.4–33.1%) (Wechsler et al. 2019). Eine retrospektive Studie aus einem deutschen Epilepsiezentrum berichtete eine Hyponatriämie bei 33% (n=11) der Patient:innen unter Eslicarbazepinacetat und bei 43% (n=54) unter Oxcarbazepin; bei insgesamt kleiner Fallzahl von Patient:innen mit Eslicarbazepinacetat (n=33) war der Unterschied nicht signifikant (Intravooth et al. 2018). Eine klinisch relevante Hyponatriämie wurde nur bei sechs mit Oxcarbazepin behandelten Patient:innen berichtet. In die Studie von Intravooth et al. (2018) wurden nur wenige ältere Patient:innen ( $> 65$  Jahre) eingeschlossen.

Topiramat und Zonisamid sind mit Sprachstörungen assoziiert, die insbesondere bei Patient:innen mit Demenz klinisch relevant sein können (Ojemann et al. 2001). Zonisamid und mehr noch Topiramat können in Zusatztherapie mit Defiziten exekutiver Funktionen assoziiert sein, die aber nicht zu signifikanten subjektiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen (Meschede et al. 2020). Valproinsäure kann wegen hepatischer Enzyminhibition, Interaktion mit Antikoagulanzen, Tremor, Hyperammonämie, Enzephalopathie und der möglichen Entwicklung eines Parkinsonsyndroms problematisch sein (Masmoudi et al. 2006). Anfallssuppressiva können bei älteren mehr als bei jüngeren Patient:innen auf der Basis von Komorbiditäten und pharmakokinetischen sowie -dynamischen Interaktionen zu klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen führen.

Unter Lamotrigin können in bestimmten Konstellationen arrhythmogene Effekte auftreten (siehe Kapitel 2.2.8.2).

### Empfehlungen

1. Bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin gegeben werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
2. Kommt bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie der Einsatz von Lamotrigin nicht infrage, **sollten** Gabapentin, Lacosamid oder Levetiracetam eingesetzt werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 91,7%*
3. Bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie **kann** die Gabe von Eslicarbazepinacetat oder Zonisamid in Monotherapie **erwogen werden**.\*

*Starker Konsens; Konsensstärke: 95,8%*

4. Bei älteren Patient:innen mit fokaler Epilepsie **sollen** Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramamat und Valproinsäure **nicht** zur initialen Monotherapie eingesetzt werden.\*

*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*

5. Bei Patient:innen mit fokaler oder genetischer generalisierter Epilepsie, die seit vielen Jahren unter der bisherigen Therapie inklusive der unter Empfehlung 4 genannten Substanzen anfallsfrei sind und keine relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufweisen, **soll** die bisherige Therapie, ggf. unter leichter Reduktion der Dosis, fortgeführt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

6. Die Aufdosierung von Anfallssuppressiva **sollte** generell langsamer und mit niedrigeren Zieldosierungen erfolgen als bei jüngeren Patient:innen.

*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

## 2.2.4 Menschen mit Intelligenzminderung

### 2.2.4.1 Wann ist die Zu-/Überweisung von Menschen mit Intelligenzminderung zur pharmakologischen Behandlung ihrer Epilepsie in eine spezielle Einrichtung sinnvoll?

#### Hintergrund

Zumeist sind Epilepsien bei Menschen mit Intelligenzminderung schwieriger zu therapieren, und die Erfolgsraten einer Pharmakotherapie sind niedriger. Während bei etwa einem Drittel aller Patient:innen mit Epilepsie Pharmakoresistenz besteht (Kwan et al. 2000), findet sich diese bei etwa zwei Drittel der Menschen mit Intelligenzminderung (McGrother et al. 2006). Je schwerer die Intelligenzminderung, umso höher die Wahrscheinlichkeit einer Epilepsie. Die allgemeine Mortalität bei Menschen mit Intelligenzminderung und Epilepsie ist ebenso wie die spezifische Rate plötzlicher unerwarteter Todesfälle bei Epilepsie (SUDEP) höher als bei Patient:innen mit Epilepsie ohne Intelligenzminderung (Robertson et al. 2015). Weiterhin ist die Disposition für spezifische unerwünschte Wirkungen von Anfallssuppressiva, insbesondere für Verhaltensauffälligkeiten, bei Menschen mit Intelligenzminderung größer. Erschwerend können diese von vielen Betroffenen nicht oder nur sehr unpräzise berichtet werden. Es ist eine verständliche Kommunikation zur Diagnose, Therapie und Prognose mit dem Patient:innen unter gleichzeitiger Einbeziehung von Angehörigen und Betreuer:innen erforderlich (Brandt et al. 2019). Stationäre Aufenthalte sind bei Menschen mit Intelligenzminderung oft nur unter erschwerten Bedingungen möglich, sie werden durch eine gute Vorbereitung erleichtert.

Die ambulante Behandlung findet häufig in Spezialambulanzen an Epilepsiezentren und Universitätskliniken, in epileptologischen Schwerpunktpraxen und in den letzten Jahren auf der Grundlage des §119c SGB V in Medizinischen Zentren für Erwachsene mit Behinderung (MZE) statt. Letztere verfolgen einen multidisziplinären Ansatz mit diagnostischer und therapeutischer

Kompetenz. Des Weiteren gibt es in einigen Epilepsiezentren auch auf Menschen mit Intelligenzminderung spezialisierte Stationen.

### Empfehlungen

1. Menschen mit Intelligenzminderung **sollen** bei diagnostischer Unsicherheit hinsichtlich der Frage einer Epilepsie, bei Vorliegen von Pharmakoresistenz oder bei Verdacht auf Unverträglichkeit der anfallssuppressiven Medikation an eine von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zertifizierte Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis oder an ein zertifiziertes Epilepsiezentrum überwiesen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Bei der Behandlung **sollen** die Bezugspersonen (z.B. Angehörige, Einrichtungspersonal) einbezogen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Außer bei Notfallsituationen (z.B. Anfallsreihen, Status epilepticus) **sollen** sich Patient:innen zunächst ambulant vorstellen, um einen stationären Aufenthalt zu vermeiden oder um diesen zielgerichtet vorzubereiten.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*

## 2.2.4.2 Welche Anfallssuppressiva werden bei Menschen mit Intelligenzminderung und Epilepsie allgemein sowie bei spezifischen Syndromen bzw. epileptischen Enzephalopathien präferiert?

### Hintergrund

Grundsätzlich erfolgt die Auswahl des Anfallssuppressivums bei Menschen mit Intelligenzminderung nach ähnlichen Kriterien wie bei anderen Patient:innen mit Epilepsie, Ziele sind eine bestmögliche Anfallskontrolle und Verträglichkeit (Kerr et al. 2009b). Generell zeigt sich in randomisierten kontrollierten Studien, dass Anfallssuppressiva, die bei Patient:innen ohne Intelligenzminderung wirksam sind, auch bei Patient:innen mit Intelligenzminderung wirksam sind (Jackson et al. 2015), wenn auch in geringerem Ausmaß (Kerr et al. 2009a, Huber et al. 2005). Die Detektion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellt bei dieser Patient:innengruppe aufgrund der oft eingeschränkten Kommunikationsfähigkeiten eine besondere Herausforderung dar, sie erfolgt oft spät oder gar nicht (Kerr et al. 2009b).

Eine besondere Herausforderung stellen die Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien dar. Nach der Definition der ILAE basieren diese auf einer hochaktiven, meist pharmakorefraktären epileptischen Aktivität, die ab dem frühen Kindesalter mit der Hirnentwicklung interferiert und in zunehmenden Störungen der kognitiven, sensorischen und motorischen Funktionen sowie des Verhaltens resultiert (Fisher et al. 2017). Zu den auch im Erwachsenenalter prävalenten Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien zählen das Dravet-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom. Ein weiteres Syndrom mit therapieschwieriger Epilepsie und häufig auch Intelligenzminderung ist der Tuberöse Sklerose-Komplex. Die bei Patient:innen mit Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien eingesetzten

Anfallssuppressiva können ihrerseits unerwünschte Effekte hinsichtlich Kognition und Verhalten zur Folge haben (Strzelczyk und Schubert-Bast 2022).

Cannabidiol hat sich in randomisierten placebo-kontrollierten Studien beim Dravet-Syndrom (Devinsky et al. 2017), beim Lennox-Gastaut-Syndrom (Devinsky et al. 2018) und beim Tuberöse Sklerose-Komplex (Thiele et al. 2021) als gut wirksam dargestellt. Fenfluramin reduziert beim Dravet-Syndrom (Lagae et al. 2019) und beim Lennox-Gastaut-Syndrom (Knupp et al. 2022) im Vergleich zu Placebo die Anfallsfrequenz signifikant. Beim Tuberöse Sklerose-Komplex reduziert der mTOR-Inhibitor Everolimus im Vergleich zu Placebo die Anfallsfrequenz ebenfalls signifikant (French et al. 2016).

### Empfehlungen

1. Die Auswahl des Anfallssuppressivums bei Menschen mit Intelligenzminderung **sollte** nach gleichen Kriterien wie bei anderen Patient:innen mit Epilepsie erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*
2. Bei Menschen mit Intelligenzminderung **sollte** bei der Wahl des Anfallssuppressivums die Verträglichkeit besondere Berücksichtigung finden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,2%*
3. Bei Menschen mit Intelligenzminderung und mit fokaler Epilepsie **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Lamotrigin verwendet werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
4. Kommt der Einsatz von Lamotrigin nicht infrage, **sollten** bei fokaler Epilepsie Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin oder Zonisamid eingesetzt werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
5. Kommt der Einsatz der oben genannten Anfallssuppressiva nicht infrage, **kann** unter Berücksichtigung des jeweiligen Profils an unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Gabe von Carbamazepin, Phenytoin oder Valproinsäure **erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96%*
6. Insbesondere bei Einsatz von Barbituraten, Benzodiazepinen und Topiramaten **soll** aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf Kognition und Vigilanz geachtet werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
7. Folgende Substanzen **sollten** bei den aufgeführten spezifischen Syndromen nach erfolglosem Einsatz der o.g. klassischen Anfallssuppressiva eingesetzt werden (jeweils in alphabetischer Reihenfolge).\*  
*Dravet-Syndrom:*
  - Cannabidiol als Zusatztherapie mit Clobazam
  - Fenfluramin als Zusatztherapie
  - Stiripentol als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam und Valproinsäure  
*Lennox-Gastaut-Syndrom:*
  - Cannabidiol in Kombination mit Clobazam
  - Felbamat als Zusatztherapie
  - Fenfluramin als Zusatztherapie
  - Rufinamid als Zusatztherapie

*Tuberöse Sklerose-Komplex:*

- Cannabidiol
- Everolimus

*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

## 2.2.5 Polytherapie

### 2.2.5.1 Welchen Nutzen und welche Risiken haben anfallssuppressive Duotherapien gegenüber der Monotherapie mit einem Anfallssuppressivum hinsichtlich einer Reduktion der Anfallsfrequenz und unerwünschter Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

In der einzigen zu dieser Frage durchgeführten doppelblinden randomisierten Studie zeigte der Vergleich einer initialen Monotherapie mit Carbamazepin zu einer Duotherapie mit Carbamazepin und Valproinsäure keine Unterschiede hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Deckers et al. 2001). In einer offenen randomisierten Studie wurde Carbamazepin retard in Monotherapie mit Lamotrigin und Valproat in Duotherapie verglichen, letztere zeigt eine signifikant höhere Rate an Anfallsfreiheit, die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschied sich nicht (Lee et al. 2018).

Nach Versagen der ersten Monotherapie konnte in Beobachtungsstudien kein Unterschied zwischen einer alternativen Monotherapie und einer Duotherapie hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen gefunden werden (Semah et al. 2014). Argumente für eine alternative Monotherapie sind eine geringe oder fehlende Wirksamkeit sowie starke unerwünschte Arzneimittelwirkungen der ersten Monotherapie, Argumente für eine Duotherapie sind eine partielle Wirkung und gute Verträglichkeit der ersten Monotherapie (French und Faught 2009).

Bei dem Konzept der „Übergangs-Duotherapie“ wird diese – bei kompletter Anfallsfreiheit und guter Verträglichkeit – für ein paar Monate beibehalten, dann erfolgt eine Umstellung auf eine Monotherapie mit dem zuletzt eingesetzten Anfallssuppressivum (Garnett et al. 2009). Studien mit neueren Anfallssuppressiva zeigten keinen Unterschied in der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Monotherapie versus Duotherapie (Canevini et al. 2010).

**Empfehlungen**

1. In der Initialtherapie **sollte** eine anfallssuppressive Duotherapie vermieden werden, da sie der Monotherapie nicht sicher überlegen ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,9%*
2. Bei Versagen einer Monotherapie wegen fehlender Anfallsfreiheit oder wegen relevanter unerwünschter Arzneimittelwirkungen **sollte** auf eine alternative Monotherapie gewechselt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 91,4%*
3. Bei einem partiellen Ansprechen auf eine Monotherapie (mit mind. 50% Reduktion der Anfallsfrequenz) und bei guter Verträglichkeit **kann** der Einsatz einer Duotherapie unter Beibehaltung der initial gegebenen Substanz **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
4. Eine „Übergangs-Duotherapie“ **kann** als sicherer Übergang von einer Monotherapie zu einer **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 2.2.5.2 Welche Duotherapien sind bei Epilepsien hinsichtlich einer Reduktion der Anfallsfrequenz und unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu präferieren?

**Hintergrund**

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei Patient:innen mit Intelligenzminderung und schwer behandelbarer Epilepsie war die Kombination von Valproinsäure und Lamotrigin allen anderen Duotherapien überlegen (Poolos et al. 2012). In einer prospektiven Studie war die Duotherapie mit Valproinsäure und Lamotrigin – nach Adjustierung von pharmakokinetischen Interaktionen – signifikant wirksamer als eine Duotherapie mit Lamotrigin und Carbamazepin sowie mit Lamotrigin und Phenytoin, der Effekt war bei Patient:innen mit genetischer generalisierter Epilepsie größer als bei Patient:innen mit fokaler Epilepsie (Brodie und Yuen 1997).

Für synergistische Effekte von anderen Duotherapien gibt es limitierte klinische Hinweise auf der Basis von Fallstudien für Valproinsäure und Ethosuximid bei Absencen (Rowan et al. 1983), für Lamotrigin und Levetiracetam bei fokalen und genetischen generalisierten Epilepsien (Kinirons et al. 2006) sowie für Lacosamid und Levetiracetam bei fokalen Epilepsien (Chung et al. 2010).

In einer Studie mit über 8.500 Patient:innen konnten – dem Konzept einer rationalen Polytherapie folgend – Vorteile bei einer Kombination von Anfallssuppressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen gezeigt werden. Entsprechend behandelte Patient:innen hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch, für stationäre Aufnahmen und für Konsultationen in einer Notfallambulanz (Margolis et al. 2014).

**Empfehlungen**

1. Eine Duotherapie mit Lamotrigin und Valproinsäure **kann** bei Menschen mit Intelligenzminderung und schwer behandelbarer Epilepsie **erwogen werden**.\*  
*Konsens; Konsensstärke: 94,1%*
2. Eine Duotherapie mit der Kombination von Anfallssuppressiva mit unterschiedlichem Wirkmechanismus **kann erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

### 2.2.5.3 Welchen Stellenwert hat die Polytherapie mit mehr als zwei Anfallssuppressiva?

#### Hintergrund

In einer Studie mit Menschen mit Intelligenzminderung und pharmakoresistenter Epilepsie war eine Duotherapie wirksamer als eine Monotherapie, während eine Polytherapie mit mehr als zwei Anfallssuppressiva keinen zusätzlichen Effekt auf die Anfallskontrolle erbrachte, aber zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen führte (Poolos et al. 2012). In einer prospektiven Studie konnte bei 28% der Patient:innen mit therapierefraktärer Epilepsie durch Gabe eines weiteren Anfallssuppressivums zu einer Basistherapie von 1–3 Anfallssuppressiva (resultierend in einer Duotherapie oder Polytherapie mit mehr als zwei Anfallssuppressiva) Anfallsfreiheit für mehr als 12 Monate erreicht werden, wobei eine Therapie mit mehr als zwei Anfallssuppressiva einer Duotherapie nicht überlegen war (Luciano und Shorvon 2007).

Andererseits wurden die meisten neuen Anfallssuppressiva im Rahmen der randomisierten klinischen Zulassungsstudien als Zusatztherapie zu einer bestehenden Duo- oder sogar Dreifachtherapie verabreicht und zeigten dabei eine im Vergleich zu Placebo signifikant bessere Wirksamkeit – unabhängig von der Zahl der als Basistherapie verabreichten Anfallssuppressiva (Park et al. 2019). Allerdings betrug die Studienzeit jeweils nur 3 Monate. In einer schottischen Studie mit mehr als 2.000 Patient:innen, die für mehr als ein Jahr anfallsfrei waren, hatten 20% eine Polytherapie. Davon wurden 17,5% erst durch eine Therapie mit drei Anfallssuppressiva und 1,2% erst durch eine Therapie mit vier Anfallssuppressiva anfallsfrei, nachdem die Duo- bzw. Dreifachtherapie versagt hatte (Stephen et al. 2012).

Bei Patient:innen mit pharmakoresistenten Epilepsien zeigte sich kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen einer Monotherapie, einer Duotherapie, einer Dreifachtherapie oder einer Therapie mit vier oder mehr Anfallssuppressiva (Canevini et al. 2010). Der Einsatz von Substanzen mit geringem Interaktionspotenzial kann zu weniger Unverträglichkeiten führen.

Beim Dravet-Syndrom konnte durch eine Zugabe von Stiripentol zu einer Duotherapie mit Valproat und Clobazam bei 71% der Patient:innen eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mehr als 50% erreicht werden (Chiron et al. 2000). Bei Patient:innen mit therapieresistenten generalisierten und multifokalen Epilepsien mit Sturzanfällen konnte durch eine Polytherapie mit

Lamotrigin, Valproat und einem Benzodiazepin eine komplette Kontrolle der Sturzanfälle bei 47%, eine 75%ige Reduktion der Anfallsfrequenz bei 21% und eine 50–74%ige Reduktion bei 15% erzielt werden (Machado et al. 2011).

### Empfehlungen

1. Polytherapien mit mehr als zwei Anfallssuppressiva **sollten** vermieden werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 75,7%*
2. Bei Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien, wie dem Dravet- und dem Lennox-Gastaut-Syndrom **können** Polytherapien mit mehr als zwei Anfallssuppressiva **erwogen werden** (siehe Kapitel 2.4.2).  
*Konsens; Konsensstärke: 88,6%*
3. Wenn Polytherapien mit mehr als zwei Anfallssuppressiva notwendig werden, **sollten** diese Therapien durch eine von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zertifizierte Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis oder durch ein zertifiziertes Epilepsiezentrum erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke: 93%*

## 2.2.6 Personalisierte Therapiestrategien

### 2.2.6.1 Welchen Nutzen hat eine personalisierte Therapiestrategie hinsichtlich Reduktion der Anfallsfrequenz?

#### Hintergrund

Strategien einer personalisierten Therapie und Prävention umfassen Maßnahmen, die die individuelle Variabilität des Patient:innen und seiner Erkrankung hinsichtlich Genetik, Umgebungseffekten und Lebensstil einbeziehen (Francis et al. 2015). Hierbei werden Therapieansätze unterschieden, die sich an Spezifika von Patient:innen und an Diagnosen orientieren. Individuelle, an Patient:innen orientierte Ansätze umfassen u.a. Optionen für eine Verbesserung der Adhärenz durch Einmalgabe der Tagesdosis eines Anfallssuppressivums oder durch die Wahl eines an bestimmten Komorbiditäten des patientenorientierten Präparats (z.B. vorbestehende Verhaltensstörung, Psychose). Ein weiterer Ansatz ist die evidenzbasierte oder pathophysiologiebezogene Therapie bei spezifischen Epilepsiesyndromen (z.B. bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom). In den letzten Jahren konnten durch Zulassungen von Orphan Drugs (z.B. Cannabidiol, Fenfluramin, Stiripentol) diagnoseorientierte Therapien weiterentwickelt werden (siehe 2.2.4.2). Der Entwicklung diagnoseorientierter Therapien für Kinder und Erwachsene mit seltenen Epilepsien wird ein zunehmend hoher Stellenwert beigemessen. Beispielsweise sind bei therapieschwierigem Verlauf einer kindlichen Absencen-Epilepsie oder einer myoklonisch-astatischen Epilepsie metabolische Ursachen wie ein Glukosetransporterdefekt (GLUT-1-Defizienz, *SLC2A1*-Gen-Mutationen) zu bedenken, die spezifische Therapiekonsequenzen (u.a. ketogene Diät) nach sich ziehen können (Weber et al. 2017, Reif et al. 2017). Exemplarisch ist in Tabelle 6 eine Auswahl spezifischer Therapien für Epilepsien mit gesicherter genetischer Ätiologie dargestellt.

Tabelle 6. Individualisierte (d.h. hier pathophysiologiebezogene) Therapieoptionen bei genetischen Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien (Auswahl)

Gen	Funktionsstörung	Epilepsie	Individualisierte Therapie
SCN1A	Spannungsabhängiger Natrium-Kanal (Nav1.1)	Dravet-Syndrom	Vermeidung von Natrium-Kanal-Blockern bei Loss-of-function Mutation
SCN2A	Spannungsabhängiger Natrium-Kanal (Nav1.2)	BFNIS, EIMFS Refraktäre epileptische Enzephalopathien	Natrium-Kanal-Blocker bei Gain-of-function Mutationen
SCN8A	Spannungsabhängiger Natrium-Kanal (Nav1.6)	DEE	Natrium-Kanal Blocker
KCNA2	Spannungsabhängiger Kalium-Kanal (Kv1.2)	DEE	4-Aminopyridin <sup>#</sup>
KCNT1	Spannungsabhängiger Kalium-Kanalsubtyp (KCa4.1)	EIMFS	Quinidin* (Kalium-Kanal-Blocker) bei Gain-of-function Mutationen
ALDH7A1/PNPO/FOLR1	Antiquitin/Pyridoxin-5-Phosphatoxidase/Folatzeptor	DEE	Pyridoxin-HCl, Phosphat-5-Phosphat, Folsäure <sup>#</sup>
GRIN2A	NMDAR-Untereinheit (GluN2A)	Fokale selbstlimitierende Epilepsien, Pseudo-Lennox-Syndrom	Memantin <sup>#</sup> (NMDAR-Antagonist) bei Gain-of-function Mutationen
TSC1/TSC2	Tumorsuppressorproteine Tuberin und Hamartin	Tuberöse Sklerose-Komplex	Everolimus (mTOR-Inhibitor)
SCL2A1	Glukosetransporter-1 (GLUT-1)	GLUT-1-Defizienz	Ketogene Diät
POLG1	mtDNA-Polymerase- $\gamma$ 1	Alpers-Syndrom	Vermeidung von Valproinsäure
mtDNA	MTTL1 (70% der Fälle mit MELAS -Syndrom) MTTK (80% der Fälle mit MERRF-Syndrom)	MELAS Syndrom MERRF	Arginin-HCl, Vermeidung von Valproinsäure

*Abkürzungen:* DEE, Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie; BFNIS, Benigne familiäre neonatale Anfälle; EIMFS, Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures; MELAS, Mitochondriale Epilepsie mit Laktatazidose und Stroke-like Episoden; MERRF, Mitochondriale Epilepsie mit ragged red fibers

<sup>#</sup>Off-Label

## Empfehlungen

1. Bei genetischen Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien **sollten** die spezifischen, diagnoseorientierten Therapien (Tabelle 6) zum Einsatz kommen.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

## 2.2.7 Anfallssuppressiva und Kontrazeption, Schwangerschaft und Stillen

### 2.2.7.1 Welche Art der Kontrazeption ist bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie zu präferieren? Was ist hinsichtlich Interaktionen mit Anfallssuppressiva zu beachten?

#### Hintergrund

Enzyminduzierende und weitere Anfallssuppressiva können zu einer Wirkabschwächung gängiger hormoneller Kontrazeptiva (orale, intramuskuläre und transdermale Applikation, Implantate, Vaginalring) führen (Tabelle 7) (Sabers 2008, Patsalos 2013). Die vorhandenen Daten zu Interaktionen zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Anfallssuppressiva sind generell dadurch limitiert, dass in der Regel nur ein spezifisches kombiniertes orales Kontrazeptivum untersucht wurde. Meistens wurden levonorgestrelhaltige kombinierte orale Kontrazeptiva ausgewählt, die weltweit am häufigsten verordnet werden. Da die Ovulationsinhibition bei den modernen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva in erster Linie durch die Gestagenkomponente sichergestellt wird, muss insbesondere bei einem Abfall der Gestagenkonzentration mit einer Abnahme der kontrazeptiven Sicherheit gerechnet werden. Eine Veränderung des Ethinylestradiolspiegels sollte die kontrazeptive Sicherheit aus theoretischen Überlegungen hingegen weniger beeinflussen. Da man nicht grundsätzlich davon ausgehen kann, dass alle Gestagene über die gleichen Stoffwechselwege metabolisiert werden, können Studienergebnisse, die mit einem spezifischen Präparat gewonnen wurden, nicht ohne Weiteres auf andere kombinierte hormonale Kontrazeptiva übertragen werden.

Bei einigen Anfallssuppressiva scheint es einen dosisabhängigen Effekt zu geben. So wurde z.B. Brivaracetam in zwei Studien in Kombination mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum bestehend aus 150 µg Levonorgestrel (LNG) und 30 µg Ethinylestradiol (EE) untersucht. Geprüft wurden die Effekte von Brivaracetam in einer Dosierung von 100 mg (Stockis 2014) und 400 mg (Stockis 2013). In der 100 mg Dosierung fanden sich keine signifikanten Effekte auf die AUC von EE und LNG (Stockis et al. 2014). Unter 400 mg zeigte sich ein signifikanter Abfall der AUC von EE und LNG, allerdings keine Ovulation (Stockis et al. 2013). Da Brivaracetam in einer Dosierung von 400 mg offenkundig einen Effekt auf die AUC von LNG (in Kombination mit EE) hat, ist die kontrazeptive Sicherheit eines niedrigdosierten Gestagen-Monopräparats (wie beispielsweise der Minipille mit 30 µg LNG) auch unter 200 mg Brivaracetam möglicherweise nicht mehr gewährleistet. Zu den in Deutschland üblicherweise verordneten oralen Gestagen-Monopräparaten mit 75 µg Desogestrel oder 4 mg Drospirenon liegen keine Daten vor.

Auch Lamotrigin kann zu einer Abschwächung der Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva führen. Der Effekt ist jedoch im Vergleich zu stark enzyminduzierenden Anfallssuppressiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) nur gering ausgeprägt und dürfte im klinischen Alltag bei Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva kaum Relevanz haben. Für LNG fand sich unter Komedikation mit 300 mg Lamotrigin bei gleichzeitiger Anwendung eines Kombinationspräparates bestehend aus 150 µg LNG und 30 µg EE ein Abfall der AUC für LNG um 19%, die EE-Serumkonzentration blieb weitgehend unverändert (Sidhu et al 2006).

Topiramat führte in zwei Studien zu einem dosisabhängigen Abfall der Serumkonzentration von EE, nicht aber der des synthetischen Gestagens Norethindron (Rosenfeld et al. 1997, Doose et al. 2003). Dies ist besonders bedeutsam, da die kontrazeptive Sicherheit in erster Linie von der Gestagenkomponente des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums abhängig ist. Dies könnte bedeuten, dass ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum, welches Norethisteron enthält, bei Gabe von Topiramat eher als unproblematisch einzuschätzen ist. Für Topiramat bis 200 mg Tagesdosis fanden sich keine Effekte auf hormonelle Kontrazeptiva (Doose et al. 2003).

Perampanel führte in einer Dosis von 12 mg zu einer Reduktion der AUC von LNG um 40%, die AUC von EE war kaum beeinträchtigt. Dies kann zu einer Abschwächung der Wirksamkeit des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums führen; in den Dosierungen 4 und 8 mg wurde dieser Effekt nicht beobachtet (Patsalos 2015).

Von einer generellen Empfehlung für die Anwendung intramuskulär applizierter (Depot-)Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Einnahme von Anfallssuppressiva wird abgesehen, da die Datenlage zu einer differenzierten Beurteilung aktuell nicht ausreicht.

Hormonelle Kontrazeptiva können ihrerseits durch Enzyminduktion zu einer Reduktion der Serumkonzentration von Lamotrigin und Valproinsäure und somit möglicherweise zu einer konsekutiven Zunahme von Anfallsfrequenz und -schwere führen (Sabers et al. 2003, Christensen et al. 2007, Reimers 2016, Sabers et al. 2008).

Als anwenderunabhängige sichere Verhütungsmethoden gelten Intrauterinpessare („Kupfer-Hormonspirale“), es gibt keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit Anfallssuppressiva (Davis 2016).

Tabelle 7: Einfluss von Anfallssuppressiva auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva

Kontrazeptive Wirkung eingeschränkt	Kontrazeptive Wirkung vermutlich nicht eingeschränkt
Brivaracetam (dosisabhängig)	Ethosuximid
Carbamazepin	Clobazam
Cenobamat	Gabapentin
Eslicarbazepinacetat	Lacosamid
Felbamat	Levetiracetam
Lamotrigin (geringfügig)	Pregabalin
Oxcarbazepin	Valproat
Perampanel (dosisabhängig)	Vigabatrin
Phenobarbital/Primidon	Zonisamid
Phenytoin	
Rufinamid	
Topiramamat (dosisabhängig)	

### Empfehlungen

- Die Verhütungsmethoden **sollen** die Bedürfnisse und Kompetenzen der Patientinnen berücksichtigen. Es **soll** eine enge Absprache mit dem/der betreuenden Gynäkologen/Gynäkologin erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
- Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Kontrazeptiva und Anfallssuppressiva **soll** auf eine mögliche Abschwächung des kontrazeptiven Schutzes geachtet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
- Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Kontrazeptiva und Lamotrigin bzw. Valproinsäure **sollte** auf eine ggf. erforderliche Dosiserhöhung der Anfallssuppressiva geachtet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
- Beim Einsatz von Anfallssuppressiva, die die hormonelle Kontrazeption beeinflussen, **sollte** das Intrauterinpressar als die sicherste anwenderunabhängige Verhütungsmethode empfohlen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98%*
- Beim Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva und gleichzeitiger Gabe von Anfallssuppressiva, die die hormonelle Kontrazeption beeinflussen, **sollten** zusätzliche Barrieremaßnahmen (z.B. Kondome) empfohlen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
- Die Aufklärung über eine Kontrazeption im Kontext einer Epilepsie **soll** frühzeitig in der Pubertät oder bei später beginnender Epilepsie mit Beginn der Gabe des ersten Anfallssuppressivums und im Verlauf wiederholt erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### **2.2.7.2 Welchen Nutzen hat die Gabe von Folsäure bei Frauen mit Epilepsie während der Schwangerschaft hinsichtlich der Reduktion von Teratogenität der Anfallssuppressiva? Und welche Risiken bestehen?**

#### **Hintergrund**

Einige Anfallssuppressiva erhöhen über einen maternalen Folsäuremangel das Risiko für Fehlbildungen und kognitive Defizite sowie weitere neuropsychiatrische Störungen des Kindes. Die Studiendaten zur Effektivität einer Folsäuresubstitution bei mit Anfallssuppressiva behandelten Patientinnen mit Epilepsie sind uneinheitlich. Die Einnahme von Folsäure vor und während der Schwangerschaft in einer Dosis von mindestens 0,4 mg/Tag geht aber generell mit einer besseren kindlichen kognitiven Entwicklung einher (McNulty et al. 2019) und reduziert das Risiko von Fehlbildungen.

Es liegen keine belastbaren Studiendaten für die erforderliche Folsäuredosis bei Patientinnen mit Epilepsie und bestehender anfallssuppressiver Therapie vor. In der Vergangenheit wurden in der Epilepsie-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 5 mg pro Tag empfohlen (Elger et al. 2017). In einer 2022 veröffentlichten Kohortenstudie aus Skandinavien wurde aber gezeigt, dass bei Frauen mit Epilepsie und Einnahme von Anfallssuppressiva die Exposition gegenüber einer hohen Folsäure-Dosis ( $\geq 1$  mg pro Tag, Median 4,3 mg) im Vergleich zu einer niedrigen Folsäure-Dosis ( $< 1$  mg pro Tag) während der Schwangerschaft mit einem signifikant höheren Risiko der Nachkommen für Karzinome bis zum 20. Lebensjahr assoziiert war (Vegrim et al. 2022). So manifestierten sich bei 1,4% der knapp 6.000 exponierten Personen, aber nur bei 0,6% der ca. 21.000 nicht-exponierten Personen Neoplasien. Unter individueller Abwägung möglicher Risiken, auch eines erhöhten Neoplasie-Risikos, und des Nutzens von Folsäure wird diskutiert, bei Frauen mit Epilepsie und Einnahme von Anfallssuppressiva eine Folsäure-Dosis von 1 mg pro Tag und höher in spezifischen Konstellationen (z.B. positive Familienanamnese für Neuralrohrdefekte, insbesondere bei einem zuvor geborenen Kind mit Neuralrohrdefekt, und ggf. unter Gabe bestimmter (enzyminduzierender) Anfallssuppressiva, wie Carbamazepin, oder unter Gabe von Valproat) zu geben, auch wenn hierzu keine aussagekräftigen Daten vorliegen (Gerard 2023).

Aussagekräftige Studien bezüglich der erforderlichen Dauer der Folsäureeinnahme sind rar. Die Folsäureeinnahme vor der Konzeption dient dem Auffüllen der Folsäurespeicher bzw. dem Ausgleich eines etwaigen Folsäuremangels, letzterer kann zwischen dem 21. und 28. Schwangerschaftstag zu einer Störung des Neuralrohrschlusses führen. Weitere durch Folsäuremangel bedingte Fehlbildungen können ebenfalls im ersten Trimenon entstehen. Bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch wird mit der Folsäuresubstitution üblicherweise bereits vor dem Eintritt der Schwangerschaft begonnen, diese wird in der Regel mindestens bis zum Ende des ersten Trimenons durchgeführt (Meador et al. 2020, Murray et al. 2018).

## Empfehlungen

1. Frauen mit Epilepsie **sollen** Folsäure einnehmen, sobald ein Schwangerschaftswunsch besteht und bevor eine Kontrazeption abgesetzt wird.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*
2. Die Dosis von Folsäure **sollte** 0,4 bis 0,8 mg täglich betragen.  
*Konsens; Konsensstärke: 93%*
3. Die Einnahme **soll** mindestens bis zum Ende des ersten Trimenons fortgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 2.2.7.3 Welche Besonderheiten hinsichtlich der anfallssuppressiven Medikation sind während der Schwangerschaft zu berücksichtigen?

#### Hintergrund

Eine ausführliche Beratung von Patientinnen mit Epilepsie zum Thema Schwangerschaft, Geburt und Stillen dient dem Begegnen von Ängsten und der Vermittlung von Informationen sowie der Überprüfung der Indikation für Anfallssuppressiva und ggf. der Anpassung der Art und Dosis der Medikation.

Bei zwei Drittel der Patientinnen ändert sich eine zuvor bestehende Anfallsfreiheit während der Schwangerschaft nicht. Positiver Prädiktor für Anfallsfreiheit während der Schwangerschaft ist Anfallsfreiheit vor der Schwangerschaft, negative Prädiktoren sind eine anfallssuppressive Polytherapie, fokale Epilepsien und Serumkonzentrationen der Anfallssuppressiva unterhalb des individuellen therapeutischen Bereiches (Battino et al. 2013).

Eine niedrige Serumkonzentration der Anfallssuppressiva kann Folge einer Maladhärenz bei Sorge vor teratogenen Effekten der Medikation sein. Schwangerschaftsbedingte Übelkeit und Erbrechen können die Resorption der Anfallssuppressiva reduzieren. Im Laufe der Schwangerschaft fällt die Serumkonzentration wahrscheinlich bei erhöhter Clearance für Carbamazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid (Pennell et al. 2022). Eslicarbazepinacetat wurde in dieser Studie nicht untersucht, jedoch ist ein Abfall der Serumkonzentration in der Schwangerschaft analog dem Oxcarbazepin erwartbar. Für die Substanzen Brivaracetam, Gabapentin, Perampanel und Valproinsäure liegen keine bzw. nicht ausreichend belastbare Daten vor.

Es liegen keine Studien vor, die die Häufigkeit und die genauen Zeitpunkte für die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva während der Schwangerschaft in Hinblick auf Anfallsfreiheit, Anfallsfrequenz und Verträglichkeit der Substanzen systematisch untersucht haben. In einer Studie wurden monatliche Bestimmungen vorgenommen (Pennell et al. 2022). In einer anderen (kontrollierten, randomisierte) Studie wurde durch regelmäßige bzw. monatliche Spiegelkontrollen während der Schwangerschaft kein signifikant besseres Outcome hinsichtlich Anfällen berichtet (Thangaratnam et al. 2018). Allerdings hatte diese Studie auch methodische Schwächen (z.B. eine

deutliche geringere Fallanzahl als geplant, vergleichsweise wenig Frauen mit Anfällen während der Schwangerschaft), so dass ein klinisch relevanter Unterschied nicht ausgeschlossen werden konnte.

Postpartal kommt es meist innerhalb der ersten beiden Wochen zur Normalisierung des hormonellen Stoffwechsels, während der Schwangerschaft erhöhte Dosierungen von Anfallssuppressiva können dann rasch zu unerwünschten Wirkungen bis hin zu Symptomen der Intoxikation führen (Tomson et al. 2019).

### Empfehlungen

1. Vor, während und nach der Schwangerschaft **sollen** Frauen mit Epilepsie zielgerichtet hinsichtlich ihrer anfallssuppressiven Medikation beraten werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Im Verlauf der Schwangerschaft **sollte** die Serumkonzentration der eingesetzten Anfallssuppressiva mehrfach bestimmt werden, dies gilt insbesondere für die Substanzen Eslicarbazepinacetat, Lamotrigin, Levetiracetam oder Oxcarbazepin. Ist die Serumkonzentration signifikant gesunken, **sollte** die Dosis der Anfallssuppressiva erhöht werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
3. Wenn während der Schwangerschaft die Dosis von Anfallssuppressiva erhöht werden musste, **soll** innerhalb von ca. 2 Wochen nach der Entbindung auf die Dosis vor der Schwangerschaft reduziert werden. Diese Dosisreduktion **sollte** durch die Bestimmung der Serumkonzentration der eingesetzten Anfallssuppressiva begleitet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*

#### 2.2.7.4 Welchen Nutzen und welche Risiken hat das Stillen von Kindern, wenn deren Mütter Anfallssuppressiva einnehmen?

##### Hintergrund

Gestillte Kinder haben im Vergleich zu nicht gestillten Kindern ein lebenslang niedrigeres Risiko für Infektionen, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Leukämie sowie den plötzlichen Kindstod (Gartner et al. 2005). Darüber hinaus zeigt sich eine positive Korrelation mit besseren kognitiven Funktionen. Stillende Mütter haben eine schnellere uterine Involution und damit ein niedrigeres Risiko für postpartale Blutungen und Depressionen, für Diabetes mellitus Typ 2, für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für Ovarial- und Mammakarzinome (American Academy of Pediatrics 2019). Studien weisen auf eine längere Schlafdauer bei stillenden im Vergleich zu nicht stillenden Müttern (Doan et al. 2014), Schlafentzug stellt bei genetischen generalisierten Epilepsien einen Auslösefaktor für Anfälle dar (siehe 2.5.13).

Patientinnen mit Epilepsie stillen seltener als nicht betroffene Frauen. Mögliche Gründe sind Ängste hinsichtlich kurz- und langfristiger Folgen für das Kind durch in die Muttermilch übertretende Anfallssuppressiva. Allerdings werden Neugeborene von Patientinnen mit Epilepsie bereits in utero transplazentär Anfallssuppressiva ausgesetzt. Aktuelle Untersuchungen zeigen für die gängigen Anfallssuppressiva, dass die Serumkonzentration bei gestillten Säuglingen deutlich unter der der stillenden Mütter liegt (Birnbaum et al. 2020). Entwicklungsverzögerungen und Organschädigungen wurden bei exponierten Säuglingen nicht beschrieben (Meador et al. 2010), im Alter von 6 Jahren

zeigten gestillte Kinder von Müttern mit Anfallssuppressiva sogar höhere IQ-Werte als nicht gestillte Kinder (Meador et al. 2014).

### Empfehlungen

1. Frauen mit Epilepsie **sollen** dahingehend beraten werden, dass eine Stillzeit für 4 bis 6 Monate unabhängig von der Einnahme eines Anfallssuppressivums sinnvoll ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,1%*
2. Frauen mit Epilepsie **sollen** dahingehend aufgeklärt werden, dass bei Einnahme eines Anfallssuppressivums der Nutzen des Stillens etwaige Risiken für den Säugling deutlich überwiegt.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*

## 2.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Labordiagnostik

### 2.2.8.1 Welchen Nutzen und welche Risiken hat die Reduktion der Dosis des ersten Anfallssuppressivums bei zusätzlichem Einsatz eines zweiten Anfallssuppressivums hinsichtlich Anfallsfrequenz und unerwünschter Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

Bei partiellem Ansprechen auf ein erstes Anfallssuppressivum wird in der Regel ein zweites Anfallssuppressivum mit dem Ziel von Anfallsfreiheit ergänzt (siehe 2.5.1) (Perucca und Tomson 2011). Die Eindosierung des zweiten Anfallssuppressivums erfolgt unter (ggf. passagerer) Fortführung des ersten Anfallssuppressivums. Je nach eingesetzter Substanz kann es aufgrund pharmakodynamischer und -kinetischer Interaktionen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Es sind keine klinischen Studien bekannt, in denen systematisch Nutzen und Risiken der Tagesdosis einzelner Anfallssuppressiva bei passageren oder dauerhaften Duotherapien untersucht wurden.

### Empfehlungen

1. Zur Verminderung des Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen **kann** beim zusätzlichen Einsatz eines zweiten Anfallssuppressivums je nach Anfallshäufigkeit und -schwere, Substanzgruppe, Alter des Patienten/der Patientin und weiterer Begleitmedikation die Reduktion der Tagesdosis des ersten Anfallssuppressivums **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

### 2.2.8.2 Welchen Nutzen hat die Durchführung eines EKGs vor dem Einsatz von Anfallssuppressiva mit potenziell arrhythmogenem Effekt hinsichtlich der Vermeidung späterer, klinisch relevanter kardialer Arrhythmien?

#### Hintergrund

Viele Anfallssuppressiva entfalten ihren Wirkmechanismus über die Inhibition neuronaler spannungsabhängiger Kalzium- und Natriumkanäle. Durch die Bindung an im Herzen exprimierte Ionenkanäle können unerwünschte kardiale Arzneimittelwirkungen auftreten (Surges et al. 2021). Diese wurden bei vorbestehenden strukturellen Herzerkrankungen (koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Klappenfehler, Kardiomyopathie) und bei Herzrhythmusstörungen (insbesondere bei AV-Block 2. und 3. Grades), bei sehr hohen Tagesdosen von Natriumkanalblockern (Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Phenytoin) und bei gleichzeitigem Einsatz mehrerer Natriumkanalblocker beobachtet (Knake et al. 2021).

In vitro-Studien hatten Hinweise auf einen möglichen arrhythmogenen Effekt spezifisch von Lamotrigin gegeben. Ein systematischer Review mit 26 Studien mit fast 25.000 Patient:innen, von denen mehr als 2.300 Lamotrigin einnahmen, fand keine belastbaren klinischen Hinweise auf EKG-Veränderungen unter Lamotrigin (Bunschoten et al. 2022); allerdings waren in keiner der Studien Patient:innen mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen untersucht. Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie hat 2021 eine Stellungnahme zu diesem Thema veröffentlicht (Knake et al. 2021).

#### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit vorbekannter Herzrhythmusstörung und/oder Synkopen **sollte** vor dem Einsatz von Anfallssuppressiva, die den Natriumkanal blockieren, ein 12-Kanal-EKG mit der Frage nach kardialen Leitungs- und Rhythmusstörungen durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
2. Bei Patient:innen mit Herzrhythmusstörungen oder struktureller Herzerkrankung, die Lamotrigin erhalten, **sollten** EKG-Untersuchungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten durchgeführt werden; bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Natriumkanalblocker **sollten** EKG-Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden. Bei Dosissteigerung der Natriumkanalblocker oder bei Einnahme zusätzlicher kardial wirksamer Medikamente **sollte** der Abstand zwischen den EKG-Untersuchungen 3 Monate betragen.<sup>§</sup>  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*  
<sup>§</sup>Ergänzung dieser Einzelempfehlung auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie
3. Bei klinischem Verdacht auf kardiale Synkopen durch Anfallssuppressiva **soll** ein EKG mit der Frage nach kardialen Leitungs- und Rhythmusstörungen durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*

### 2.2.8.3 Welchen Nutzen hat die Bestimmung von Laborwerten vor dem Einsatz von Anfallssuppressiva und im Verlauf hinsichtlich der Erkennung unerwünschter Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

Anfallssuppressiva können unerwünschte Auswirkungen auf viele Organsysteme haben, so auf die Funktion von Leber und Niere, das Endokrinium, den Fett- und Knochenstoffwechsel, das Blutbild und auf die Serumkonzentration von Folsäure und Vitamin B12 (Tabelle 8). Einflussgrößen sind die Dosis der Anfallssuppressiva, etwaige Vorerkrankungen des Patienten/der Patientin sowie genetische Dispositionen.

Tabelle 8. Empfohlene Bestimmung von Laborparametern bei Einnahme spezifischer Anfallssuppressiva

Anfallssuppressivum	Organ, Pathologie	Laborparameter
Azetazolamid	Metabolisch: Azidose, Hypokaliämie	ggf. Blutgasanalyse, Kalium
Brivaracetam	Knochenmark: Leukopenie, Thrombozytopenie	Leukozyten, Thrombozyten
Brom	Niere	Elektrolyte, Kreatinin
Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin	Leber	$\gamma$ GT
	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Schilddrüse	TSH
	Niere (SIADH)	Natrium
	Fettstoffwechsel	Cholesterin inkl. HDL/LDL, Triglyceride
	Hormone Sonstiges	Vitamin D Folsäure
Cenobamat	Leber	$\gamma$ GT
Ethosuximid	Leber	$\gamma$ GT
	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
Felbamat	Leber	Bilirubin, $\gamma$ GT, GOT, GPT
	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
Gabapentin	Knochenmark: Leukopenie, Thrombozytopenie	Leukozyten, Thrombozyten,
Lacosamid	Knochenmark: Leukopenie	Leukozyten
Lamotrigin	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Pankreatitis	Amylase
Levetiracetam	Knochenmark:	Leukozyten, Thrombozyten

Anfallssuppressivum	Organ, Pathologie	Laborparameter
Phenobarbital, Primidon	Leukopenie, Thrombozytopenie	
	Leber	γGT
	Leber	γGT
	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Schilddrüse	TSH
	Fettstoffwechsel Hormone Sonstiges	Cholesterin inkl. HDL/LDL, TTriglyceride Vitamin D Folsäure
Phenytoin	Leber	γGT, GOT, GPT
	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Schilddrüse	TSH
	Fettstoffwechsel	Cholesterin inkl. HDL/LDL, Triglyceride
	Knochenstoffwechsel Sonstiges	Vitamin D, alkalische Phosphatase Folsäure
Pregabalin	Knochenmark: Leukopenie	Leukozyten
Stiripentol	Leber	γGT
	Knochenmark: Leukopenie, Thrombozytopenie	Leukozyten, Thrombozyten
Topiramat	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Metabolisch: Azidose, Hyperurikämie	Blutgasanalyse, Harnsäure
Sultiam	Knochenmark: Leukozytopenie oder Thrombozytopenie	Leukozyten, Thrombozyten
Valproinsäure	Metabolische Störung	Aminosäuren, Ammoniak, Blutgasanalyse, Glukose, Harnsäure, Laktat, organische Säuren, Urin-pH,
	Leber	γGT, GOT, GPT, Bilirubin, Triglyzeride; bei Symptomen: Ammoniak, Laktat
	Gerinnung	Thrombozyten, PTT, INR
	Knochenmark: Leukopenie, Thrombozytopenie	Leukozyten, Thrombozyten
	Pankreatitis	Amylase
Zonisamid	Knochenmark: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
	Pankreatitis	Amylase

Für den Nutzen regelmäßiger Laborkontrollen vor und bei Gabe von Anfallssuppressiva ist liegen keine belastbaren Daten vor, die Vorschläge verschiedener Autoren weichen stark voneinander ab (Fröscher und Steinhoff 2011, Sutton et al. 2020).

### Empfehlungen

1. Vor Beginn einer Behandlung mit Anfallssuppressiva und 1–3 Monate nach Beginn **sollten** Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Lipase und Transaminasen bestimmt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,4%*
2. Weitere Laborkontrollen **sollten** nach klinischen Erwägungen und dem jeweiligen Spektrum der potenziellen Affektion von Organen durch spezifische Anfallssuppressiva durchgeführt werden. Zur Orientierung dienen die Angaben in Tabelle 8.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*

#### 2.2.8.4 Welchen Nutzen hat die Bestimmung der Knochendichtemessung und von Vitamin D vor dem Einsatz von Anfallssuppressiva und im Verlauf hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen? Welchen Nutzen hat die Substitution von Vitamin D?

##### Hintergrund

Für eine Vielzahl von Anfallssuppressiva sind negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel bekannt. Dies betrifft insbesondere Anfallssuppressiva mit hepatischer Enzyminduktion (Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon), aber auch Valproinsäure. Für Ethosuximid, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramamat sind die Daten weniger aussagekräftig (Farhat et al. 2002). Neben einem durch beschleunigten hepatischen Vitamin D-Abbau bedingten sekundären Hyperparathyreoidismus gelten auch eine verminderte intestinale Kalzium-Resorption, eine Inhibition des Osteoblasten-Wachstums und eine Inhibition der Calcitonin-Freisetzung als mögliche Mechanismen der mit Anfallssuppressiva assoziierten Osteopathien (Fitzpatrick 2004).

Das Risiko eines Abbaus der Knochendichte steigt mit dem Alter, Veränderungen sind bereits nach 1–5 Jahren der regelmäßigen Einnahme der o.g. Anfallssuppressiva nachweisbar und gehen mit einem erhöhten Frakturrisiko insbesondere bei Auftreten von fokal zu bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen und anderen zum Sturz führenden Anfällen einher (Ensrud et al. 2008; Jetté et al. 2011).

Laborparameter im Serum, die Effekte von Anfallssuppressiva auf den Knochenstoffwechsel widerspiegeln, umfassen eine reduzierte Konzentration von Kalzium, Phosphat und Vitamin D sowie erhöhte Werte für alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Parathormon und Prokollagen I (Meier et al. 2009).

Es gibt jedoch keine hochgradige Evidenz für den Nutzen spezifischer diagnostischer Maßnahmen (Knochendichtemessung, Laborparameter), um die Effekte von Anfallssuppressiva auf den

Knochenstoffwechsel zu überwachen. Zudem sind die Daten hinsichtlich des Stellenwerts einer Substitution von Vitamin D vor Gabe eines Anfallssuppressivums und im Verlauf ohne Nachweis einer reduzierten Knochendichte uneinheitlich (Drezner 2004; Meier und Kraenzlin 2011). Wenn Vitamin D substituiert wird, empfiehlt die Leitlinie „Osteoporose“ des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. die tägliche Gabe von 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D3 (Kurth et al. 2017).

### Empfehlungen

1. Bei Einsatz von Anfallssuppressiva mit hepatischer Enzyminduktion (Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon), aber auch von Valproinsäure **kann** eine Bestimmung der Serumkonzentration von Vitamin D vor Eindosierung und dann in jährlichen Abständen **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,8%*
2. Bei Einsatz der genannten Anfallssuppressiva **kann** eine Knochendensitometrie von Lendenwirbelsäule und Schenkelhals vor Eindosierung und dann im Abstand von 2 bis 5 Jahren **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
3. Bei Nachweis eines Vitamin D-Mangels **sollte** eine angemessene Substitution erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke: 94,8%*

## 2.2.9 Indikation Bestimmung Serumkonzentration Anfallssuppressiva

### 2.2.9.1 Welchen Nutzen hat die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva hinsichtlich der Optimierung und Steuerung der Therapie?

#### Hintergrund

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen („therapeutisches Drug-Monitoring“, TDM) von älteren Anfallssuppressiva ist im klinischen Alltag etabliert. Eine randomisierte kontrollierte Studie zu neueren Anfallssuppressiva konnte hinsichtlich der Endpunkte Wirksamkeit und Verträglichkeit keinen Unterschied zwischen einer regelmäßigen (bei jeder Routinevorstellung) und einer situationsbezogenen (mangelnde Wirksamkeit oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen) Bestimmung der Serumkonzentrationen aufzeigen (Aícua-Rapún et al. 2020).

Entscheidend sind die Fragen nach der Indikation und die nach der Interpretation der Ergebnisse in Zusammenschau mit dem klinischen Bild. Der Begriff des „therapeutischen Bereichs“ ist irreführend. Einerseits besteht die Gefahr, bei einem Patienten/einer Patientin unnötig die Dosis des Anfallssuppressivums zu erhöhen, wenn er bereits bei einer Konzentration unterhalb des genannten Bereichs anfallsfrei ist; andererseits darf bei klinischer Notwendigkeit und guter Verträglichkeit die Konzentration die obere Grenze des Referenzbereichs auch überschritten werden (Brandt und May 2011, Patsalos et al. 2008). Inzwischen hat sich immer mehr das Konzept der „individuellen therapeutischen (Serum-)Konzentration“ bzw. des „individuellen therapeutischen Bereiches“ etabliert. Dieser kann als der Konzentrationsbereich definiert werden, der empirisch bei einem

individuellen Patient:innen festgestellt wird, um im Idealfall vollständige Anfallskontrolle ohne unerwünschte Wirkungen oder anderenfalls den besten Kompromiss zwischen Anfällen und konzentrationsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erzielen (Al-Roubaie et al. 2020, Patsalos et al. 2018).

Bei Anfallssuppressiva mit nicht-linearer Kinetik (Phenytoin und Stiripentol) ist die Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration im Gegensatz zu Substanzen mit einer Kinetik 1. Ordnung nicht proportional und damit schwieriger vorherzusagen. Bei Anfallssuppressiva mit hoher Proteinbindung ist bei ausgeprägter Hypalbuminämie der freie Anteil erhöht, insbesondere während der Schwangerschaft, nach Operationen und bei Leber- und Nierenfunktionsstörung (Charlier et al. 2021).

## Empfehlungen

1. Die Steuerung der Dosis von Anfallssuppressiva **soll** nach den klinischen Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen, die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva **soll nicht** routinemäßig erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
2. Die Bestimmung der Serumkonzentration von Anfallssuppressiva **sollte** bei folgenden Indikationen erfolgen:
  - nach Erreichen der optimalen Dosis des eingesetzten Anfallssuppressivums zur Bestimmung der individuellen therapeutischen Konzentration (Referenzwert)
  - Auftreten von dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Definition der Obergrenze des individuellen therapeutischen Bereichs
  - zeitnah nach Anfällen, wenn diese nach längerer Anfallsfreiheit aufgetreten sind
  - bei vermuteter Intoxikation oder Fehleinnahme
  - bei Hinweisen auf mangelnde Adhärenz
  - im Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere beim Einsatz von Eslicarbazepinacetat, Lamotrigin, Levetiracetam oder Oxcarbazepin (siehe 2.2.7.3)
  - bei Leber- oder Niereninsuffizienz, insbesondere bei Nierenersatztherapien
  - bei Dosisänderungen von Anfallssuppressiva mit nicht-linearer Kinetik (z.B. Phenytoin oder Stiripentol)
  - Überwachung von Medikamenten-Interaktionen*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
3. Abgesehen von speziellen Fragestellungen (nach einem Anfall oder während episodischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen) **soll** die Bestimmung der Serumkonzentration vor Einnahme der ersten Tagesdosis des Anfallssuppressivums erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*
4. Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Anfallssuppressiva **kann** bei folgenden Indikationen **erwogen werden**:
  - Eindosierung eines Anfallssuppressivums mit Einstellung in das untere oder mittlere Drittel des Referenzbereiches (siehe Tabelle 4)
  - bei Patient:innen jenseits des 65. Lebensjahrs in jährlichen Abständen*Konsens; Konsensstärke 93,1%*

## 2.2.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Neuropsychologische Diagnostik

### 2.2.10.1 Bei welchen Anfallssuppressiva ist im Rahmen einer Verlaufskontrolle (vor und während der Einnahme der Substanz) ein neuropsychologisches Screening hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen sinnvoll?

#### Hintergrund

Kognitive unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Anfallssuppressiva sind häufig (Patsalos und Louis 2018). Diese Einschränkungen beeinflussen nachhaltig die Lebensqualität der Patient:innen sowie die Adhärenz gegenüber Anfallssuppressiva. Daher sind medikamentensensitive, wiederholbare standardisierte Screenings/Testverfahren zur Evaluation kognitiver UAW erforderlich. Anfallssuppressiva unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes kognitiver UAW, die Substanzen sind aber auch unterschiedlich gut untersucht (Witt und Helmstaedter 2017, Haag et al. 2012). In der individuellen Anwendung können auch Anfallssuppressiva mit einem günstigen Profil hinsichtlich kognitiver UAW zu Einschränkungen führen, genauso wie Anfallssuppressiva mit einem ungünstigen kognitiven Profil individuell ohne kognitive Defizite einhergehen können (Witt und Helmstaedter 2017). Außer UAW einzelner Wirkstoffe bestimmt die Gesamtmenge der Anfallssuppressiva (Anzahl der Substanzen und deren Dosis) den Einfluss auf die Kognition. Insbesondere scheint die Verwendung von mehr als zwei Anfallssuppressiva kritisch zu sein (Joshi et al. 2017). Zu berücksichtigen sind auch das Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten sowie die Titrationsgeschwindigkeit. Häufige und ausgeprägte kognitive UAW konnten bei Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Zonisamid festgestellt werden (Eddy et al. 2011, Witt und Helmstaedter 2017).

Schon zu Beginn einer Epilepsie besteht vor der Einnahme von Anfallssuppressiva eine hohe Prävalenz objektiver kognitiver Beeinträchtigungen. Patient:innen mit einer neu diagnostizierten Epilepsie ohne Einnahme von Anfallssuppressiva weisen in knapp der Hälfte der Fälle Defizite in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, Gedächtnisstörungen und kognitive Beeinträchtigungen auf (Li et al. 2020, Witt und Helmstaedter 2012).

#### Empfehlungen

1. Zu Beginn einer Epilepsie **kann** ein neuropsychologisches Screening **erwogen werden**. *Konsens; Konsensstärke 87,8%*
2. Bei Einsatz von Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Zonisamid **sollte** vor und in der Regel 3 bis 6 Monate nach Eindosierung ein neuropsychologisches Screening durchgeführt werden.\* *Konsens; Konsensstärke 88,2%*
3. Bei Zwei- oder Mehrfachkombinationen von Anfallssuppressiva **kann** ein neuropsychologisches Screening individuell **erwogen werden**. *Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

## 2.2.10.2 Welche neuropsychologischen Testverfahren sind zur Überprüfung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Anfallssuppressiva zu präferieren?

### Hintergrund

Es gibt keine empirische Evidenz und keinen Konsens, welches der zur Verfügung stehenden Testverfahren bzw. Screenings zu bevorzugen ist (Witt und Helmstaedter 2013). Anfallssuppressiva interferieren vorwiegend mit Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiven Funktionen, Sprache und Gedächtnis können aber ebenfalls beeinträchtigt sein (Witt et al. 2013). Verfügbare Screeningverfahren sind unter 2.1.7.1 erläutert. Die subjektive Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert häufig nicht mit den Ergebnissen neuropsychologischer Testverfahren. Einerseits werden Einschränkungen nicht berichtet (Witt und Helmstaedter 2017), andererseits korrelieren subjektive Wahrnehmungen kognitiver Einschränkungen eher mit Depressivität als mit den Ergebnissen neuropsychologischer Untersuchungen (Marino et al. 2009). Kognitive Funktionen können bei Depression aber objektiv beeinträchtigt sein (Hammar und Årdal 2009).

### Empfehlungen

1. Die subjektive Einschätzung der Patient:innen bzgl. kognitiver Leistungsveränderung **sollte** nach Ein- oder Um dosierung der Medikation erfragt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
2. Zur Überprüfung von unerwünschten kognitiven Arzneimittelwirkungen **sollten** in der Regel 3 bis 6 Monate nach Start eines Anfallssuppressivums insbesondere die Domänen Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen mit einem Screeningtest untersucht werden.  
*Konsens; Konsensstärke 84,5%*
3. Ein Screening bzgl. psychopathologischer Auffälligkeiten **soll** im Kontext eines neuropsychologischen Screenings erfolgen. Hierzu **kann** neben der Anamneseerhebung der Einsatz geeigneter Fragebögen (z.B. GAD-7 oder brEASI für Angststörungen, NDDI-E für Depression) zur Selbsteinschätzung **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke 84,5%*

### 2.2.10.3 Bei welchen Anfallssuppressiva ist im Rahmen einer Verlaufskontrolle (vor und während der Einnahme der Substanz) ein Screening-Test für Aggressivität, Angststörungen und Depression hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen sinnvoll?

#### Hintergrund

Die Datenlage zu Anfallssuppressiva und Stimmung sowie Verhalten ist begrenzt und beruht überwiegend auf unkontrollierten Studien (Brodie et al. 2016, Perucca und Mula 2013). Bei folgenden Anfallssuppressiva werden negative psychotrope Effekte beschrieben: Ethosuximid, Felbamat, Levetiracetam, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramamat und Zonisamid (Perucca und Mula 2013, Dussaule und Bouilleret 2018). Psychiatrische Störungen sind bei Patient:innen mit Epilepsie häufig multifaktoriell, Anfallssuppressiva können eine mögliche Ursache sein bzw. zu der Störung beitragen (Perucca und Mula 2013). Ein Risikofaktor für das Auftreten psychopathologischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist eine schnelle Aufdosierung von Anfallssuppressiva (Mula 2017). Verhaltensänderungen können auch noch Wochen bis Monate nach Eindosierung eines Anfallssuppressivums auftreten (Hansen et al. 2018). Verfügbare Screening-Fragebögen umfassen GAD-7 für Angststörungen, HADS für Depression und Angststörungen, NDDI-E für Depression (siehe 2.1.8).

#### Empfehlungen

1. Vor Eindosierung eines Anfallssuppressivums und nach Erreichen der Zieldosis **sollen** Aggressivität, Angststörung und Depression durch gezielte Anamneseerhebung eingeschätzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 94,8%*
2. Der ergänzende Einsatz von Screening-Fragebögen **kann** insbesondere bei vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen sowie beim Einsatz von Ethosuximid, Felbamat, Levetiracetam, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramamat und Zonisamid **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98%*
3. Bei Auftreten von psychiatrischen Störungen **soll** auch eine möglicherweise schon mehrere Monate zurückliegende Änderung der anfallssuppressiven Medikation (Einsatz einer neuen oder Dosiserhöhung einer bestehenden Substanz) als ursächlicher Faktor berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

## 2.2.11 Herstellerwechsel bei bioäquivalenten Anfallssuppressiva

### 2.2.11.1 Welcher Nutzen besteht hinsichtlich ökonomischer Aspekte und welche Risiken bestehen hinsichtlich Anfallsrezidiven bei vorheriger Anfallsfreiheit, hinsichtlich einer erhöhten Anfallsfrequenz oder hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wenn der Hersteller eines bioäquivalenten Anfallssuppressivum-Präparats im Verlauf gewechselt wird?

#### Hintergrund

Nach Auslaufen des Patents sind viele Anfallssuppressiva zusätzlich zu dem Originalpräparat auch als Generika, oftmals von vielen unterschiedlichen Herstellern produziert, erhältlich. Auch wenn die Preise der Originalpräparate nach Ende des Patents in der Regel fallen, liegen diese z.B. bei den beiden in deutschsprachigen Ländern am häufigsten eingesetzten Substanzen Lamotrigin und Levetiracetam deutlich über denen der jeweils preisgünstigsten Generika. Die Kosten der Generika unterschiedlicher Hersteller unterscheiden sich dagegen oft nur geringfügig.

Eine Studie hatte zeigen können, dass der Wechsel des Herstellers von Anfallssuppressiva bei Patient:innen mit Epilepsie, die seit vielen Jahren anfallsfrei sind, mit einem signifikant erhöhten Risiko für Anfallsrezidive assoziiert ist (Lang et al. 2018). Dies gilt sowohl für einen Wechsel von einem Originalpräparat zu einem Generikum also auch von einem Generikum zu einem anderen. Auf den ersten Blick ist die Erklärung naheliegend, dass sich die Bioäquivalenz der Anfallssuppressiva der verschiedenen Hersteller unterscheidet. Dies könnte zu geringeren Serumkonzentrationen mit dem Risiko einer Verschlechterung der Anfallsituation oder auch zu höheren Serumkonzentrationen mit dem Risiko von Nebenwirkungen führen. Eine Übersichtsstudie zur Bioäquivalenz von über 100 Generika von neueren Anfallssuppressiva, die in Europa zugelassen wurden, hat jedoch gezeigt, dass nach Ausschluss von Gabapentin bei 99% der Generika die Bioäquivalenz hinsichtlich des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit („area under the curve“, AUC) nach den strengeren Kriterien für Medikamente mit engem therapeutischem Index erfüllt war (Odi et al. 2021). Hierfür muss mit einer gewissen „Sicherheit“ (90%-Konfidenzintervall) der Mittelwert des Verhältnisses von AUC Generikum/Originalpräparat (Idealfall=100%) innerhalb eines definierten „Akzeptanzbereiches“ von 90.00%–111.11% liegen (üblicherweise 80%–125%). Damit Bioäquivalenz für Medikamente mit einem engen therapeutischen Index erfüllt ist, soll auch das 90%-Konfidenzintervall für den Mittelwert der Verhältnisse der maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$  Generikum/Originalpräparat) im Akzeptanzbereich von 90.00%–111.11% liegen (zumindest nach der EMA-Guideline, sofern die Maxima der Plasmakonzentrationen hinsichtlich Verträglichkeit oder Wirksamkeit klinisch relevant sind). Dieses Kriterium wurde ebenfalls für die meisten Generika erfüllt, wiederum mit Ausnahme von Gabapentin.

Aus der Bioäquivalenz von Generika gegenüber dem Originalpräparat darf jedoch nicht die Bioäquivalenz und Austauschbarkeit der Generika untereinander gefolgert werden. Unter gewissen Voraussetzungen (z.B. geringe Abweichungen der Mittelwerte der Verhältnisse AUC

Generikum/Originalpräparat vom „Idealwert“ 100%, geringe intraindividuelle Variabilität; siehe Odi et al. 2021) ist es jedoch nicht wahrscheinlich, dass ein Austausch von Generika aufgrund klinisch relevanter Änderungen der Plasmakonzentrationen Anfallsrezidive oder Nebenwirkungen zur Folge hat. Die entsprechenden Voraussetzungen waren für die meisten Generika der neueren Anfallssuppressiva erfüllt (Odi et al. 2021). In Einzelfällen kann dies jedoch auch anders sein, dies gilt insbesondere für ältere Anfallssuppressiva.

Auf der anderen Seite ist gezeigt worden, dass ein Herstellerwechsel bei Anfallssuppressiva die Adhärenz signifikant reduziert (Gollwitzer et al. 2016), dies kann Ursache für die Verschlechterung der Anfallssituation sein. Allein eine Änderung von Farbe oder Form der Tabletten wirkt sich ungünstig auf die Adhärenz bei Anfallssuppressiva aus (siehe 2.5.17.1) (Kesselheim et al. 2013). Letztlich muss bei Patient:innen auch ein ärztlicherseits induzierter Nocebo-Effekt diskutiert werden, der Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten anfallssuppressiven Präparate reduzieren kann.

### Empfehlungen

1. Ein Herstellerwechsel von bioäquivalenten Anfallssuppressiva **soll** bei anfallsfreien Patient:innen mit Epilepsie **nicht** erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke 87,3%*
2. Ist ein Herstellerwechsel unvermeidlich (z.B. Präparat nicht erhältlich oder relevanter Preisunterschied zum bisher verabreichten Präparat) **sollen** adhärenzstützende Maßnahmen (Aufklärung über Bioäquivalenz) begleitend eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
3. Soweit verfügbar, **soll** bei Neueinstellung auf ein Anfallssuppressivum aus ökonomischen Gründen ein Generikum zum Einsatz kommen.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

## 2.2.12 Absetzen von Anfallssuppressiva

### 2.2.12.1 Welchen Nutzen und welche Risiken hat das Absetzen von Anfallssuppressiva bei längerer Anfallsfreiheit im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie hinsichtlich weiterer Anfallsfreiheit, psychosozialer Faktoren und Wegfall von unerwünschten Arzneimittelwirkungen?

#### Hintergrund

Es gibt zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wahrscheinlichkeit von Anfallsrezidiven nach langsamem Absetzen von Anfallssuppressiva nach mindestens 2-jähriger Anfallsfreiheit. In der einen Studie betrug die Rate an Anfallsrezidiven nach 12 bzw. 36 Monaten 15% bzw. 20% nach Absetzen und 7% bzw. 20% unter Fortführung der anfallssuppressiven Therapie (Lossius et al. 2008). In der anderen Studie fanden sich Rezidive nach 12 bzw. 36 Monaten bei 38% bzw. 45% nach Absetzen und

bei 13% bzw. 30% unter weiterer Einnahme des Anfallssuppressivums (Medical Research Council 1991).

In einer Metaanalyse von 10 Studien (mit 1.769 Patient:innen) betrug die Anfallsfreiheitsrate nach Absetzen nach mehreren Jahren knapp 50% (Lamberink et al. 2017). Unabhängige klinische Prädiktoren für Rezidive waren insbesondere eine längere Dauer der Epilepsie bis zur klinischen Remission, zudem ein kürzeres anfallsfreies Intervall bis zum Absetzen, höheres Alter bei Erstmanifestation, Entwicklungsverzögerung bzw. IQ<70, Fieberkrämpfe, höhere Anzahl erlittener epileptischer Anfälle bis zur klinischen Remission, Nichtvorliegen eines selbstlimitierenden Epilepsiesyndroms und Nachweis epilepsietypischer Muster im EEG (Lamberink et al. 2017). Die Hälfte der berücksichtigten 10 Studien hatte ausschließlich Kinder und Jugendliche untersucht, das mediane Alter der ca. 1.700 Patient:innen lag bei 15 Jahren.

Der individuelle Nutzen des Absetzens kann im Wegfall vorliegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder einer medikationsbedingt empfundenen Stigmatisierung bestehen (Lossius et al. 2008). Der Wahrscheinlichkeit dauerhafter Anfallsfreiheit und des individuell durch den Patienten/die Patientin empfundenen Nutzens nach Beendigung der anfallssuppressiven Therapie steht das individuelle psychosoziale Risiko im Falle eines Anfallsrezidivs gegenüber (Stenzel 1987). Ein Anfallsrezidiv belastet möglicherweise mehr als eine anfallssuppressive Dauertherapie (Lossius et al. 2008). Eine gemeinsame Entscheidungsfindung von Arzt/Ärztin und Patient/Patientin rückt auch in der Epileptologie zunehmend in den Fokus (Pickrell et al. 2015).

### Empfehlungen

1. Wenn Arzt/Ärztin und Patient/Patientin von einer mindestens zweijährigen Anfallsfreiheit ausgehen, **kann** ein Absetzen der Anfallssuppressiva desto eher **erwogen werden**, je günstiger die Konstellation bzgl. der im Hintergrundtext genannten Prädiktoren für weitere Anfallsfreiheit ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,4%*
2. Der Patient/die Patientin **soll** darüber aufgeklärt werden, dass bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung die wahrscheinlichen Konsequenzen eines möglichen Rezidivs bzgl. Fahreignung und beruflicher Tätigkeit dem möglichen Nutzen der Beendigung der anfallssuppressiven Therapie gegenüberzustellen sind.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*

## 2.2.13 Immuntherapien

### 2.2.13.1 Bei welchen Patient:innen mit akuter Autoimmun-Enzephalitis bzw. autoimmun-assoziiierter Epilepsie hat eine Immuntherapie im Vergleich zur ausschließlichen Gabe von Anfallssuppressiva hinsichtlich der Reduktion der Anfallsfrequenz einen Nutzen?

#### Hintergrund

Das Ansprechen auf eine Immuntherapie ist bei Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene höher als bei Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (Graus et al. 2016). Unterschiedliche immunologische Mechanismen sind ursächlich für akut-symptomatische Anfälle bei einer Autoimmun-Enzephalitis und für unprovokierte Anfälle bei autoimmun-assoziierten Epilepsien (Steriade et al. 2020).

Bei Patient:innen mit Autoimmun-Enzephalitis mit Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene reduziert die erste Immuntherapie bei 53% der Patient:innen die Frequenz akut-symptomatischer Anfälle um mehr als 50% (Toledano et al. 2014). Die Gabe von Anfallssuppressiva ohne gleichzeitige Immuntherapie unterdrückt dagegen lediglich bei etwa 10% der Patient:innen die Anfälle in der akuten Phase (Feyissa et al. 2017). Im Langzeitverlauf zeigt sich bei Patient:innen mit Autoimmun-Enzephalitis mit Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene eine hohe Rate an Anfallsfreiheit (>80%) (Ilyas-Feldmann et al. 2021, Rada et al. 2021, Steriade et al. 2020), dies gilt auch nach Absetzen der Anfallssuppressiva (70-100%) (de Bruijn et al. 2019, Ilyas-Feldmann et al. 2021, van Sonderen et al. 2016).

Bei Patient:innen mit Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene besteht hingegen auch langfristig nur eine geringe Chance auf Anfallsfreiheit (<10%); es besteht dann eine autoimmunassoziierte Epilepsie, die mit einer hohen Rate an Pharmakoresistenz assoziiert ist (Rada et al. 2021).

#### Empfehlungen

1. Bei akut-symptomatischen Anfällen im Rahmen einer Autoimmun-Enzephalitis mit Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene **soll** initial eine Immuntherapie erfolgen. In der akuten Phase **sollten** zusätzlich Anfallssuppressiva gegeben werden. Nach Ende des akut-enzephalitischen Bildes und ohne Anhalt für eine Epilepsie **sollen** Anfallssuppressiva abgesetzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 92,9%*
2. Bei autoimmun-assoziierten Epilepsien **soll** langfristig eine Behandlung mit Anfallssuppressiva erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke 91,1%*

### 2.2.13.2 Welche Immuntherapien sind bei Autoimmun-Enzephalitis bzw. autoimmun-assoziiierter Epilepsie sinnvoll? Welche Risiken bestehen hinsichtlich Unverträglichkeiten?

#### Hintergrund

Einheitliche Therapieprotokolle zu Immuntherapien bei Autoimmun-Enzephalitis fehlen bisher. In Studien bei Erwachsenen wurden Kortikosteroide (Methylprednisolon i.v. 500–1.000 mg/d über drei bis fünf Tage, als Erhaltungstherapie Prednisolon oder Prednison 1–2 mg/kg KG/d über vier Wochen, anschließend schrittweise Reduktion), intravenöse Immunglobuline (beispielsweise initial 0,4 g/kg KG/d über fünf Tage, anschließend monatlich einmal 0,4 g/kg KG über ≥3 Monate) sowie Plasmapherese (bei steroidresistenten und schwerer klinischer Symptomatik kombiniert mit Kortikosteroiden oder einer zweiten Immuntherapie) untersucht (Bhatia et al. 2018, Toledano et al. 2014), in einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patient:innen mit Anti-LGI1/-CASPR2-Enzephalitis waren die intravenösen Immunglobuline gegenüber Plazebo überlegen (Dubey et al. 2020). Eine Immunadsorption stellt eine weitere Behandlungsoption dar (Onugoren et al. 2016). Als Zweitlinientherapie werden Rituximab (z.B. 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. in vier Gaben wöchentlich; alternativ 1.000 mg i.v. zweimal im Abstand von 14 Tagen, ggf. erneut nach 6 Monaten) sowie Cyclophosphamid (750-1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 4 Wochen für 6-12 Monate) gegeben (Bhatia et al. 2018). Steroidsparende Therapien umfassen Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil. Keine der genannten Therapien ist zur Behandlung von Autoimmun-Enzephalitiden aktuell zugelassen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergeben sich aus der ursprünglichen Indikation der verwendeten Präparate.

#### Empfehlungen

1. Bei Autoimmun-Enzephalitiden **sollen** nach Diagnosestellung als erste Immuntherapie Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (ggf. in Kombination mit Kortikosteroiden) oder Plasmapherese bzw. Immunadsorption eingesetzt werden.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,6%*
2. Bei fehlendem Ansprechen auf die unter der Empfehlung 1 genannten Therapien **soll** als weitere Immuntherapie Rituximab eingesetzt werden.\*  
*Konsens; Konsensstärke 92%*
3. Cyclophosphamid **sollte** bei fehlendem Ansprechen auf Rituximab eingesetzt werden, die kombinierte Gabe mit anderen Immuntherapien **kann** in besonders schweren Fällen **erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96%*
4. Als steroidsparende Substanzen **kann** der Einsatz von Azathioprin<sup>#</sup>, Mycophenolatmofetil<sup>#</sup> oder Methotrexat<sup>#</sup> **erwogen werden**.\*  
*Konsens; Konsensstärke 93,2%*  
*# Off-Label*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

## 2.2.14 Epileptologischer Notfall

### 2.2.14.1 In welcher Konstellation ist bei einem epileptischen Anfall der akute Einsatz eines Notfallmedikaments sinnvoll? Was sind die Substanzen und die Applikationswege der Wahl?

#### Hintergrund

Epileptische Anfälle sistieren in der Regel spontan innerhalb von 1 bis 2 Minuten, selten kommt es zu einer Anfallsserie oder einem prolongierten Anfall, d.h. einem Status epilepticus. Eine Anfallsserie ist nicht eindeutig definiert, viele Studien legen mindestens drei Anfälle innerhalb von 24 Stunden zugrunde, solange dies nicht der üblichen Anfallsfrequenz entspricht (Jafarpour et al. 2019). Nach den Leitlinien „Status epilepticus im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Rosenow et al. 2021) definiert jeder epileptische Anfall mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten einen Status epilepticus (SE). Mangels spezifischer Studien kommen bei Anfallsserien in der Regel dieselben Substanzen (Benzodiazepine) wie beim SE zum Einsatz. Prähospital hat sich Midazolam bukkal (Scott et al. 1999), intramuskulär (Silbergleit et al. 2012) oder intranasal (von Blomberg 2020) als gut wirksam dargestellt, der Wirkeintritt erfolgt innerhalb von 10 Minuten. Beim SE stellt sich intravenös appliziertes Lorazepam als die wirksamste Substanz dar (Treiman et al. 1998). Die Wirkung von sublingualem Lorazepam tritt nach etwa 20 Minuten ein (Greenblatt et al. 1982).

Zur detaillierten Therapie des SE wird auf die entsprechende Leitlinie der DGN verwiesen (Rosenow et al. 2021).

#### Empfehlungen

1. Bei einem einzelnen epileptischen Anfall **soll** ein Benzodiazepin oder ein klassisches Anfallssuppressivum **nicht** iktal und **nicht** postiktal appliziert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Bei einer Serie epileptischer Anfälle **sollte** nach dem dritten Anfall innerhalb eines Tages ein anfallssuppressives Notfallmedikament gegeben werden; bei Patient:innen mit einer Neigung zu Anfallsserien **kann** die Gabe schon nach dem ersten Anfall erwogen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*
3. Bei einem epileptischen Anfall von mehr als 5 Minuten Dauer (Status epilepticus) **soll** ein anfallssuppressives Notfallmedikament gegeben werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
4. Als anfallssuppressives Notfallmedikament **soll** ein Benzodiazepin eingesetzt werden. Beim Status epilepticus **soll** intravenöses Lorazepam<sup>#</sup> (4–8 mg) als Substanz der ersten Wahl appliziert werden. Alternativ **soll** die Gabe von intravenösem Clonazepam<sup>#</sup> (1–2 mg) oder Diazepam (10–20 mg) durchgeführt werden. Ist kein intravenöser Zugang möglich (z.B. prähospital), **soll** Midazolam bukkal<sup>#</sup>, intramuskulär<sup>#</sup> oder intranasal<sup>#</sup> (jeweils 10 mg) appliziert werden. Bei Anfallsserien **sollte** in Abhängigkeit von der individuellen Situation der Einsatz der gleichen Substanzen und Applikationswege wie beim Status epilepticus appliziert **werden**; zudem **kann** (post- bzw. interiktal) der Einsatz von sublingual appliziertem Lorazepam<sup>#</sup> (1 oder 2,5 mg) **erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98%*  
<sup>#</sup>Off-label

5. Die rektale Gabe von Diazepam **sollte** wegen eines Eingriffs in die Intimsphäre des Patienten/der Patientin **nicht** erfolgen, solange eine der anderen genannten Alternativen verfügbar ist.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98%*

\*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

### 2.2.14.2 In welcher Konstellation ist nach einem epileptischen Anfall die Vorstellung in einer Notaufnahme sinnvoll?

#### Hintergrund

Ein erster epileptischer Anfall ist in 25–40% der Fälle akut-symptomatischer Genese (Hauser und Beghi 2008), ein solcher Anfall ist Symptom einer systemischen Störung, wie z.B. einer schweren metabolischen Entgleisung, oder einer akuten Erkrankung des Gehirns, wie z.B. eines Schlaganfalls (Beghi et al. 2010). Die Erkrankung Epilepsie manifestiert sich in Form paroxysmal auftretender epileptischer Anfälle, die mediane Dauer von fokal zu bilateral tonisch klonischen Anfällen beträgt 130 Sekunden, die von fokalen nicht-bewusst erlebten Anfällen 78 Sekunden (Jenssen et al. 2006). Bei den meisten Patient:innen mit Epilepsie manifestieren sich die Anfälle in der Regel als isolierte, selbstlimitierende Ereignisse und nicht in Form von Serien, d.h. mehr als drei Anfälle in 24 Stunden, oder in Form von Status, d.h. mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten. Klinisch relevante Folgen eines epileptischen Anfalls können in eher seltenen Fällen Frakturen, intrakranielle Blutungen nach Schädel-Hirn-Trauma und eine Rhabdomyolyse mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens sein (siehe 2.1.15). Somit sind die meisten epileptischen Anfälle keine Notfälle, weil sie keiner weiteren spezifischen Diagnostik oder Therapie bedürfen.

#### Empfehlungen

1. Patient:innen mit einem ersten epileptischen Anfall **sollen** akut in einer Notaufnahme vorgestellt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*
2. Wenn der Anfall abweichend von der sonstigen Manifestation in Serie, in Form eines Status epilepticus oder mit bisher unbekannter Semiologie aufgetreten ist, **soll** die Vorstellung in der Notaufnahme erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,4%*
3. Bei Komplikationen von fokal zu bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wie äußeren Verletzungen oder ungewöhnlichen Schmerzen **soll** der Patient/die Patientin in der Notaufnahme vorgestellt werden (siehe 2.1.15).  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*

## 2.2.15 Narkose und perioperatives Management

### 2.2.15.1 Was ist bei der Narkose und beim perioperativen Management von Patient:innen mit Epilepsie zu beachten?

#### Hintergrund

Bei geplanten oder notfallmäßigen operativen Interventionen bei Patient:innen mit Epilepsie besteht das Risiko von Anfallsrezidiven oder einer erhöhten Anfallsfrequenz. Risiken stellen die Narkoseverfahren durch eine raschere Metabolisierung der Anfallssuppressiva und somit Abfall der Serumkonzentration sowie Fehler im perioperativen Management bei der Gabe von Anfallssuppressiva dar (Voss et al. 2008). Bei Patient:innen mit Epilepsie ist perioperativ bei fehlender Möglichkeit einer oralen Einnahme von Anfallssuppressiva ein Ausweichen auf parenteral zu applizierende Substanzen möglich (Perks et al. 2012). Die perioperative Gabe von Clobazam kann den Anfallsschutz verbessern.

Unter Einsatz von Inhalations- und Injektionsanästhetika werden im Oberflächen- oder im intrakraniellen EEG sowie auch klinisch immer wieder Exzitationsphänomene wie Spikes und Ripples sowie diskrete Myoklonien beschrieben (Perks et al. 2012, Orihara et al. 2020). Hierbei handelt es sich aber nicht um manifeste epileptische Anfälle. Es gibt Fallberichte, dass unter oder nach Gabe von Propofol epileptische Anfälle aufgetreten sind, ein klinisch relevanter prokonvulsiver Effekt von Propofol und Barbituraten wird aber kritisch diskutiert (Sneyd 1999).

Direkt nach einer Intubationsnarkose, aber auch nach einer spinalen Anästhesie kommt es bei mehr als der Hälfte der Patient:innen zu einem Schütteln („shivering“) des Körpers, dies stellt eine Kompensationsreaktion des Körpers auf den Wärmeverlust während der Anästhesie dar. Von ärztlichem und pflegerischem anästhesiologischem Fachpersonal wird dieses Shivering jedoch in Abhängigkeit des Ausmaßes mitunter als generalisierter (tonisch-) klonischer epileptischer Anfall fehlgedeutet und mit der Gabe von Anfallssuppressiva fehlbehandelt.

#### Empfehlungen

1. Kommt es bei Einleitung einer Narkose zu klinisch-neurologischen Exzitationsphänomenen, **soll** eine spezifische anfallssuppressive Behandlung **nicht** erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*
2. Bei der Auswahl des Anästhesieverfahrens und der eingesetzten inhalativen oder intravenösen Anästhetika bei Patient:innen mit Epilepsie **soll** der Anästhesist wie bei anderen Patient:innen ohne Epilepsie vorgehen.  
*Konsens; Konsensstärke 94,6%*
3. Anfallssuppressiva **sollen** auch perioperativ unverändert appliziert werden. Falls eine orale oder anderweitig enterale Einnahme operationsbedingt nicht möglich ist, **soll** auf eine parenterale Gabe, ggf. mit einem anderen Anfallssuppressivum in analoger Dosis, umgestellt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
4. Patient:innen sowie pflegerische und ärztliche Mitarbeiter:innen auf Aufwachstationen **sollten** im Bedarfsfall darüber aufgeklärt werden, dass es sich beim postoperativen Shivering (Schütteln des Körpers) nicht um epileptische Anfälle handelt. Eine spezifische anfallssuppressive Behandlung **soll nicht** erfolgen.

*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

5. In den Tagen nach einer Intubationsnarkose **soll** die Serumkonzentration von Anfallssuppressiva engmaschig kontrolliert werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke 98%*

## 2.2.16 Impfungen und Malariaphylaxe bei Menschen mit Epilepsie

### 2.2.16.1 Welchen Nutzen und welche epilepsiespezifischen Risiken haben Impfungen und Malariaphylaxe bei Menschen mit Epilepsie?

#### Hintergrund

Nach Einschätzung der Ständigen Impfkommission stellt eine Epilepsie keine generelle Kontraindikation für Impfungen dar (rki 2012). Laut einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie gilt dies auch für Impfungen zur Vorbeugung eines schweren Verlaufs der COVID-19 Erkrankung (Strzelczyk et al. 2021). Allerdings kann Fieber als Folge einer Impfung die Anfallsschwelle senken (Top et al. 2018). Vermeintliche „Impfschäden“ als Ursache einer Epilepsie sind in der Regel dem Dravet-Syndrom zuzuordnen (Verbeek et al. 2014). Bei dieser genetisch determinierten epileptischen Enzephalopathie tritt der erste Anfall meistens bei Fieber auf (siehe 2.2.4.2), welches durch eine zeitnah zuvor durchgeführte Impfung verursacht sein kann. Die Impfung bestimmt in diesen Fällen den Zeitpunkt des ersten sichtbaren Symptoms der Erkrankung, sie ist aber nicht deren Ursache (Mayer et al. 2021).

Bei Patient:innen mit autoimmuner Epilepsie und/oder mit immunsuppressiver Therapie richten sich die Impfempfehlungen nach den Anwendungshinweisen der Ständigen Impfkommission (Wagner et al. 2019).

Medikamente zur Malariaphylaxe können prokonvulsive Eigenschaften haben (Mefloquin). Chloroquin gilt nur als Reservemedikament bei der Behandlung der Malaria, zu einer potenziellen Senkung der Anfallsschwelle liegen nur Einzelfallberichte vor (Pati et al. 2020). Doxycyclin (keine Zulassung für diese Indikation in Deutschland) und Atovaquon/Proguanil haben keinen Einfluss auf die Anfallsbereitschaft (Rothe et al. 2019).

#### Empfehlungen

1. Menschen mit Epilepsie **sollen** entsprechend den allgemeinen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geimpft werden, dies gilt auch für Impfungen zur Vorbeugung eines schweren Verlaufs der COVID-19-Erkrankung.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Sind bei einem Patient:innen fieberassoziierte Anfälle bekannt, **sollte** bei steigender Körpertemperatur nach einer Impfung ein fiebersenkendes Medikament (z.B. Ibuprofen oder Paracetamol) gegeben werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*
3. Bei Vorliegen einer autoimmun-assoziierten Epilepsie und/oder einer Behandlung mit

immunmodulierenden Medikamenten **sollen** Impfungen nach den Anwendungshinweisen der Ständigen Impfkommission durchgeführt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

4. Zur Malariaprophylaxe **sollen** bei Patient:innen mit Epilepsie Doxycyclin und Atovaquon/Proguanil eingesetzt werden. Mefloquin **soll nicht** gegeben werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,2%*

## 2.2.17 Referenzen

Aícua-Rapún I, André P, Rossetti AO et al. Therapeutic Drug Monitoring of newer antiepileptic drugs: a randomized trial for dosage adjustment. *Ann Neurol* 2020;87:22-29.

Al-Roubaie Z, Guadagno E, Ramanakumar AV, Khan AQ, Myers KA. Clinical utility of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Systematic review. *Neurol Clin Pract* 2020;10:344-355.

Amann B, Grunze H, Vieta E, Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(2):116-123.

American Academy of Pediatrics. Breastfeeding. 2019. <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Breastfeeding/Pages/Benefits-of-Breastfeeding.aspx>. (abgerufen am 26.05.2023)

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1.621-1.627.

Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer 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;16:43-54.

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;5:671-675.

Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW; EpiPGX Consortium. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1.227-1.233.

Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, Sander JW, Lindhout D, Koeleman BP. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia. *Eur J Neurol* 2016;23:1.393-1.399.

Berghuis B, Hulst J, Sonsma A, McCormack M, de Haan GJ, Sander JW, et al. Symptomatology of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2021;62:778-784.

Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive effects of antiseizure medications in children and adolescents with epilepsy; *Paediatr Drugs* 2021;23:253-286.

- Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure* 2020;83:251-263.
- Bhatia S, Schmitt SE. Treating immune-related epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2018;18:10.
- Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77:441-450.
- Bjork MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672-681.
- Brandt C, May TW. Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs. *LaboratoriumsMedizin* 2011;35:161-169.
- Brandt C, Stockmann J, Vogel M. Notfälle bei Erwachsenen mit geistiger Behinderung. *Notfallmedizin up2date*. 2019;14:323-338.
- Bresnahan, Hounscome J, Jette N, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD001417.
- Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacological reviews* 2016;68:563-602.
- Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26:423-432.
- Bunschoten JW, Husein N, Devinsky O, French JA, Sander JW, Thijs RD, et al. Sudden death and cardiac arrhythmia with Lamotrigine: A rapid systematic review. *Neurology* 2022;98: 1.748-1760.
- Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:797-804.
- Chai PY, Chang CT, Chen YH, Chen HY, Tam KW. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:215-223.
- Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Hong WK, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD008907.
- Charlier B, Coglianesi A, De Rosa F, de Grazia U, Operto FF, Coppola G, et al. The effect of plasma protein binding on the therapeutic monitoring of antiseizure medications. *Pharmaceutics* 2021;13:1.208.
- Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:133-139.

- Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol* 2020;33:185-190.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-Year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279-286.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1.638-1.642.
- Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:484-489.
- Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010;24:1.041-1.054.
- Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2019;92:154-164.
- Costa R, Steinhoff B, Gama H, Ikedo F, Rocha JF, Soares-da-Silva P. Safety, tolerability and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients aged  $\geq 65$  years with focal seizures. *Drugs Aging* 2018;35:1.109-1.117.
- Davis AR, Saadatmand HJ, Pack A. Women with epilepsy initiating a progestin IUD: A prospective pilot study of safety and acceptability. *Epilepsia* 2016; 57:1.843-1.848.
- de Bruijn MA, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen A, Schreurs M, Rouhl R, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology* 2019;92:2.185-2.196.
- Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001;42:1.387-1.394.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1.888-1.897.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome study group. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2.011-2.020.
- Doan T, Gay CL, Kennedy HP, Newman J, Lee KA. Nighttime breastfeeding behavior is associated with more nocturnal sleep among first-time mothers at one month postpartum. *J Clin Sleep Med* 2014;10:313-319.

- Donegan S, Dixon P, Hemming K, Tudur-Smith C, Marson A. A systematic review of placebo-controlled trials of topiramate: How useful is a multiple-indications review for evaluating the adverse events of an antiepileptic drug? *Epilepsia* 2015;56:1.910-1.920.
- Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540-549.
- Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004;5:41-47.
- Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga SA, et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol* 2020;87:313-323.
- Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16:181-188.
- Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:385-407.
- Elger CE, 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 26.05.2023)
- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES, et al. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: A prospective study. *Neurology* 2008;71:723-730.
- European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 2018; [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0) (abgerufen am 26.05.2023)
- European Medicines Agency. PRAC recommends new measures to avoid topiramate exposure in pregnancy. 2023; [www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy](http://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy) (abgerufen am 31.08.2023)
- Fan D, Miao J, Fan X, Wang Q, Sun M. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. *Seizure* 2019;73:56-63.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1.348-1.353.
- Feyissa AM, Lopez Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:353.

- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58:522-530.
- Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5:3-15.
- Francis S, Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-795.
- Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2021;41:1.222–1.239.
- Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Brandt C, Kohrman MH, Wong M et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia* 2018;59:1.188-1.197.
- French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009;50:63-68.
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:2.153-2.163.
- Fröscher W, Steinhoff BJ. Laborkontrollen in der Pharmakotherapie der Epilepsien. *Zeitschrift für Epileptologie* 2011;24:12-25.
- Garnett WR, St Louis EK, Henry TR, Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:83-95.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
- Gerard E. Too Much of a Good Thing? High-dose folic acid in pregnancy and childhood cancer. *Epilepsy curr* 2023;23:102-104.
- Gerlach LB, Kales HC, Kim HM, Bynum JPW, Chiang C, Strominger J, et al. Trends in Antipsychotic and Mood Stabilizer Prescribing in Long-Term Care in the U.S.: 2011–2014 *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:1.629-1.635.
- Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:23-27.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
- Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer HM. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology* 2016;87: 466-472.
- Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;4:391-404.

- Greene S, Cenobamate Trough Plasma Concentrations in Patients with Uncontrolled Focal Seizures Achieving 50% Responder Rates and Seizure Freedom for  $\geq 12$  Months: Post-hoc Analysis of a Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. AES Annual Meeting. December 4-8, 2020 (virtual). [https://n.neurology.org/content/96/15\\_Supplement/1377.abstract](https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/1377.abstract)
- Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci* 1982;71:248-252.
- Grunze A, Amann BL, Grunze H. Efficacy of carbamazepine and its derivatives in the treatment of bipolar disorder. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:433.
- Haag A, Hermsen A, Knake S, Rosenow, F. Kognitive Nebenwirkungen neuer Antikonvulsiva. *Zeitschrift für Epileptologie* 2012;25:252-258.
- Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression--a summary. *Front Hum Neurosci* 2009;3:26.
- Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam and Perampanel. *Behav Neurol* 2018;2018:2064027.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, 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;73:133-141.
- Hasnain M, W Victor RV. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 2013;125:117-129.
- Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49:8-12.
- He A, Song D, Zhang L, Chen K. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis; *J Headache Pain* 2017;18:26.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:e1; Erratum: *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:9-62.
- Honarmand A, Safavi M, Zare M. Gabapentin: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in epilepsy. *J Res Med Sci* 2011;16:1.062-1.069.
- Huber B, Hauser I, Horstmann V, Jokeit G, Liem S, Meinert T, et al. Seizure freedom with different therapeutic regimens in intellectually disabled epileptic patients. *Seizure* 2005;14:381-386.

- Ilyas-Feldmann M, Prüß H, Holtkamp M. Long-term seizure outcome and antiseizure medication use in autoimmune encephalitis. *Seizure* 2021;86:138-143.
- Intravooth T, Staack AM, Juerges K, Stockinger J, Steinhoff BJ. Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: Review and analysis of 560 hospitalized patients. *Epilepsy Res* 2018;143:7-10.
- Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD005399.
- Jafarpou S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure Cluster: Definition, prevalence, consequences and management. *Seizure* 2019;68:9-15.
- Jalihal V, Shankar R, Henley W, Parrett M, Tittensor P, McLean BN, et al. Eslicarbazepine acetate as a replacement for levetiracetam in people with epilepsy developing behavioral adverse events. *Epilepsy Behav* 2018;80:365-369.
- Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006;47:1.499-1.503.
- Jetté N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: A population-based analysis. *Arch Neurol* 2011;68:107-112.
- Josephson CB, Wiebe S, Delgado-Garcia G, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, Sajobi TT, et al. Association of enzyme-inducing antiseizure drug use with long-term cardiovascular disease. *JAMA Neurol* 2021; 78:1.367-1.374.
- Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *The Indian journal of medical research* 2017;145:317-326.
- Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV; Kerala Registry of epilepsy and pregnancy study group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: Dose-dependent, drug-specific or both? *Neurology* 2018;90:790-796.
- Kerr M, Scheepers M, Arvio M, Beavis J, Brandt C, Brown S, et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Journal of intellectual disability research*. 2009a;53:687-694.
- Kerr MP, Turkey A, Huber B. The psychosocial impact of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Epilepsy & behavior* 2009b;15:26-30.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013;173:202-208.
- Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure* 2006;15:387-392.
- Knake S, Holtkamp M, Israel C, Krämer G, Neubauer BA, Schulze-Bonhage A, et al.

- FDA-Sicherheitswarnung bezüglich kardialer Effekte von Lamotrigin Stellungnahme der DGfE zur FDA-Sicherheitswarnung bezüglich kardialer Effekte von Lamotrigin. 2021 [http://www.dgfe.org/fileadmin/user\\_upload/News/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Lamotrigin-24032021.pdf](http://www.dgfe.org/fileadmin/user_upload/News/Stellungnahmen/Stellungnahme_Lamotrigin-24032021.pdf) (abgerufen am 26.05.2023).
- Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia* 2021;62:1.765-1.779.
- Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:554-564.
- Kurth A, Pfeifer M, Kallenbach M, Elnaga JA. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. AWMF-REGISTERNUMMER 2017;183-200.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1.069-1.077.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
- Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:2.244-2.254.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:523-531.
- Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, Gollwitzer S, Graf W, Müller T, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol* 2018;84:918-925.
- Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia* 2019;60:2.245-2.254.
- Lee BI, No SK, Yi SD, Lee HW, Kim OJ, Kim SH, et al. Unblinded, randomized multicenter trial comparing lamotrigine and valproate combination with controlled-release carbamazepine monotherapy as initial drug regimen in untreated epilepsy. *Seizure* 2018;55:17-24.
- Lei XG, Ruan JO, Ruan JO. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2021;29:985-994.
- Li N, Li J, Chen Y, Chu C, Zhang X, Zhong R, et al. One-Year Analysis of Risk Factors Associated With Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Epilepsy in Adults. *Front Neurol* 2020;11:594164.

- Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455-463.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375-381.
- Machado VH, Palmieri A, Bastos FA, Rotert R. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. *Epilepsia* 2011;52:1.303-1.310.
- Magalhães LM, Costa R, Vieira M, Moreira J, Gama H, Soares-da-Silva P. Safety of eslicarbazepine acetate in elderly versus non-elderly patients with focal seizures: from pooled data of clinical studies to 8 years of post-marketing experience. *Drug Saf.* 2021;44(10):1099-1107.
- Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014;71:985-993.
- Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav* 2009;14:459-464.
- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021a;397:1.363-1.374.
- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021b;397:1.375-1.386.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, 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* 2007a;369:1.000-1.015.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007b;369:1.016-1.026.
- Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:9-12.
- Mayer T, Krämer G, Brandl U. Impfempfehlungen der DGfE (Stand 1/2021). <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,361,aid,7873.html>. (abgerufen am 26.05.2023).

- McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Branford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure* 2006;15:376-386.
- McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med* 2019;17:196.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1.954-1.960.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168:729-736.
- Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016;86:297-306.
- Meador KJ, Pennell PB, May RC, Brown CA, Baker G, Bromley R, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology* 2020;94:729-740.
- Meador KJ, Seliger J, Boyd A, Razavi B, Falco-Walter J, Le S, et al. Comparative neuropsychological effects of carbamazepine and eslicarbazepine acetate. *Epilepsy Behav* 2019;94:151-157.
- Medical Research Council. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission of epilepsy. Medical research council antiepileptic drug withdrawal study group. *Lancet* 1991;337:1.175-1.180.
- Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3:235-243.
- Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Use of bone turnover markers in the real world: Are we there yet? *J Bone Miner Res* 2009;24:386-388.
- Meschede C, Witt JA, Brömling S, Moskau-Hartmann S, Rademacher M, Surges R, et al. Changes in cognition after introduction or withdrawal of zonisamide versus topiramate in epilepsy patients: A retrospective study using Bayes statistics. *Epilepsia* 2020;61:1.481-1.490.
- Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: Drug selection. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:44.
- Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr Rev* 2018;76:708-721.

- Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;4:CD011412.
- Ng QX, Han MX, Teoh SE, Yaow CYL, Lim YL, Chee KT. A systematic review of the clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder. *Pharmaceuticals* 2021;14:1–15.
- Odi R, Franco V, Perucca E, Bialer M. Bioequivalence and switchability of generic antiseizure medications (ASMs): A re-appraisal based on analysis of generic ASM products approved in Europe. *Epilepsia* 2021;62:285-302.
- Ojemann LM, Ojemann GA, Dodrill CB, Crawford CA, Holmes MD, Dudley DL. Language Disturbances as Side Effects of Topiramate and Zonisamide Therapy. *Epilepsy Behav* 2001;2:579-584.
- Onugoren DM, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:207.
- Orihara A, Hara K, Hara S, Shimizu K, Inaji M, Hashimoto S, et al. Effects of sevoflurane anesthesia on intraoperative high-frequency oscillations in patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2020;82:44-49.
- Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD001415.
- Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic drug therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *J Epilepsy Res* 2019;9:14-26.
- Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. *Epilepsy Res* 2020;165:106399.
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:1.045-1.061.
- Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015; 56:12-27.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, 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;49:1.239-1.276.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* 2018;40:526-548.
- Patsalos PN, St. Louis EK. *The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs*. 3rd Edition. Cambridge University Press 2018.

- Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Antiseizure medication concentrations during pregnancy: Results from the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs (MONEAD) study. *JAMA Neurol* 2022;215487.
- Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Br J Anaesth* 2012;108:562-571.
- Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446-456.
- Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav* 2013;26,440-449.
- Pickrell WO, Elwyn G, Smith PEM. Shared decision-making in epilepsy management. *Epilepsy Behav* 2015;47:78-82.
- Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, Williams S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 2012;78:62-68.
- Rada A, Birnbacher R, Gobbi C, Kurthen M, Ludolph A, Naumann M, et al. Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data. *J Neurol* 2021;268:1.059-1.069.
- Reif PS, Tsai MH, Helbig I, Rosenow F, Klein KM. Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn? *Expert Rev Neurother* 2017;17:381-392.
- Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices and concerns. *Open Access J Contracept* 2016;7:69-76.
- Reimers A und Ljung H. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:909-915.
- RKI - Impfthemen A - Z - Impfungen bei Vorerkrankungen: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Stand 14.12.2012 [www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr\\_Grunderkrankungen/FAQ-Liste\\_Impfen\\_und\\_Grunderkrankungen](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ-Liste_Impfen_und_Grunderkrankungen). (abgerufen am 26.05.2023).
- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Mortality in people with intellectual disabilities and epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2015;29:123-133.
- Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:317-323.
- Rosenow F, Weber J, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN). S2K Leitlinie: Status epilepticus bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 2021;92:1.002-1.030.
- Rothe C, Boecken G, Rosenbusch D, Alberer M, Bühler S, Burchard G, et al. Empfehlungen zur Malariaprophylaxe. *Flugmedizin-Tropenmedizin-Reisemedizin-FTR* 2019;26:105-132.

- Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983;40:797-802.
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1.868–1.873.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-144.
- Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-571.
- Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, Badalamenti V, Battino D, Covington D, et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res* 2019;111:872-887.
- Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:623-626.
- Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014;16:165-174.
- Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:191-199.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591-600.
- Sneyd JR. Propofol and epilepsy. *Br J Anaesth* 1999;82:168-169.
- Stenzel. Absetzen der antiepileptischen Therapie: anthropologische Aspekte. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1987;55:299-305.
- Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* 2012;98:194-198.
- Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 2020;61:1.341-1.351.
- Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *J Clin Pharmacol* 2013;53:1.313-1.321.

- Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2014;55:e27-31.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36:1.079-1.111.
- Strzelczyk A, Knake S, Holtkamp M, Schulze-Bonhage A, Lemke J, et al. Impfung zur Vorbeugung der COVID-19-Erkrankung sowie Impfpriorisierung bei Epilepsie. *Z Epileptologie* 2021;34:209-212.
- Surges R, Shmuelly S, Dietze C, Ryvlin P, Thijs RD. Identify patients with epilepsy at high risk of cardiac death: recognize signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord* 2021;23:17-39.
- Sutton F, Barca D, Komoltsev I, Craiu D, Guekht A, von Oertzen T, et al. Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. *Epileptic Disord* 2020;22:381-398.
- Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. Antiepileptic drug monitoring in PREgnancy (EMPiRE): A double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess* 2018;22:1-152.
- Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: A Placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:285-292.
- Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82:1.578-1.586.
- Toledo M, Mazuela G, Mauri JA, Rodriguez-Orsorio X, Gómez-Eguilaz M, Castro-Vilanova D, et al.. Levels of anger in epilepsy patients treated with eslicarbazepine acetate. *Acta Neurol Scand* 2019;140:48-55.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530-538.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on women and pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21:497-517.
- Top KA, Brna P, Ye L, Smith B. Risk of seizures after immunization in children with epilepsy: A risk interval analysis. *BMC Pediatr* 2018;18:134.
- Treiman DM, Mayers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.

- van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1.449-1.456.
- Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, Gilhus NE, Gissler M, Iglund J, et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol* 2022;79:1.130-1.138.
- Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-de Bondt PE, de Kovel CG, van Kempen MJA, Lindhout D, et al. Etiologies for seizures around the time of vaccination. *Pediatrics* 2014;134:658-666.
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248.
- Verrotti A, Manco R, Di Marco G, Chiarelli F, Franzoni E. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006;6:847-854.
- von Blomberg A, Kay L, Knake S, Fuest S, Zöllner JP, Reif PS, et al. Efficacy, tolerability and safety of concentrated intranasal Midazolam spray as emergency medication in epilepsy patients during Video-EEG Monitoring. *CNS Drugs* 2020;34:545-553.
- Voss LJ, Sleight JW, Barnard JPM, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2008;107:1.689-1.703.
- Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62:494-515.
- Weber YG, Biskup S, Helbig KL, von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:739-750.
- Wechsler RT, Radtke RA, Smith M, Vossler DG, Strom L, Trinkka E, et al. Serum sodium levels and related treatment-emergent adverse events during eslicarbazepine acetate use in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:1.341-1.352.
- Weisler RH, Katali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 478–484.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy Behav* 2013;29:141-143.
- Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012;259:1.727-1.731.

Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy-- approaching the individual patient. *Epilepsy Behav* 2013;26:450-456.

Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:551-554.

Yeh WC, Lu SR, Wu MN, Lee KW, Chien CF, Fong YO, et al. The impact of antiseizure medications on polysomnographic parameters: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;81:319-326.

## 2.3 Epilepsiechirurgie

(Leitung der Arbeitsgruppe: Christian G. Bien, Margitta Seeck)

### Einleitung

Die Epilepsiechirurgie ist heute ein etabliertes Element der Epilepsitherapie. Sie ist weder exotisch oder experimentell, noch kommt sie „nur für extreme Fälle“ in Betracht. Seit etwa 100 Jahren werden pharmakoresistente Epilepsien standardisiert und erfolgreich an anerkannten Institutionen epilepsiechirurgisch behandelt (Feindel et al. 2009). Es gibt eine sehr große Zahl an wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Vorgehen – einschließlich zweier randomisierter kontrollierter Studien bei erwachsenen Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Diese Studien zeigen, dass mit einer Temporallappenteilresektion bei deutlich mehr Patient:innen Anfallsfreiheit erzielt werden kann als bei einer konservativen pharmakologischen Therapie (Wiebe et al. 2001, Engel et al. 2012). Mehrere hochrangig publizierte Übersichtsarbeiten und konsensbasierte Leitlinien bezüglich des Einsatzes der Epilepsiechirurgie liegen vor (Engel et al. 2003, Rosenow et al. 2014, West et al. 2019)

Ziel der prächirurgischen Diagnostik ist die Bestimmung des anfallserzeugenden Areals, dessen Resektion zur Anfallsfreiheit ohne inakzeptable Nebenwirkungen führt (Rosenow and Lüders 2001).

Als in der Regel unverzichtbare Standardelemente der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gelten:

- Detaillierte Anamnese
- Hochauflösende Hirn-MRT
- Interiktales EEG
- Video-EEG-Dokumentation habitueller Anfälle
- Neuropsychologische Diagnostik

In den deutschsprachigen Ländern ist die Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die AG „Prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie e.V.“ (im Folgenden AG „Prächirurgie“) die Basis dafür, dass die prächirurgische Diagnostik von qualifizierten und erfahrenen Ärzten/Ärztinnen in personell und apparativ angemessen ausgestatteten Zentren durchgeführt wird (Rosenow et al. 2014). Die personellen, apparativen und institutionellen Minimalanforderungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9. Personelle, apparative und institutionelle Minimalanforderungen an epilepsiechirurgisch tätige Epilepsiezentren**

#### 1. Personelle Mindestausstattung

- Vorhandensein der Disziplinen Epileptologie (Neurologie/Neuropädiatrie), Neurochirurgie, Neuroradiologie, Psychiatrie (bzw. Kinder- und Jugendpsychiatrie) und Neuropsychologie
- Vorhandensein von medizinisch-technischem Personal mit spezifischem Abschluss (medizinisch-technische Assistenten für Funktionsdiagnostik, MTA-F). Alternativ können Mitarbeiter:innen anderer Disziplinen mit mindestens 3-jähriger Erfahrung im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring eingesetzt werden
- Mitarbeiter:innen aus den Bereichen Neurologie/Neuropädiatrie sowie Neurochirurgie müssen die jeweiligen Zertifikate der AG „Prächirurgie“ nachweisen. Pro Zentrum sollten zwei zertifizierte

Neurolog:innen/Neuropädiater:innen (zusammen mindestens 1,2 Vollzeitstellen) tätig sein, die sich gegenseitig vertreten können

- Die Zertifizierung nach den Vorgaben der AG „Prächirurgie“ ist für alle Berufsgruppen wünschenswert

## 2. Technische Mindestausstattung

- Digitales Video-EEG-Monitoring mit mindestens 64 Registrierkanälen
- 1,5 Tesla-MRT (Standard heute: 3 Tesla-MRT)
- Mindestens zwei weitere Methoden der epilepsiespezifischen Bildgebung: SPECT, PET, fMRT, MRT-Postprocessing, Magnetenzephalographie (MEG), 64-256 Kanal EEG mit Quellenlokalisierung

## 3. Institutionelle Minimalvoraussetzungen

- Kontinuierliche 24-stündige Überwachung im Video-EEG-Monitoring; Anwesenheit qualifizierten medizinisch-technischen Personals mindestens einschichtig an den Werktagen
- Vorhandensein der Möglichkeit, Patient:innen durch epileptologisch versiertes Personal psychosozial zu betreuen
- Verfügbarkeit einer Intensivstation zur Behandlung von Notfällen, innerhalb von 30 min erreichbar
- Anbindung an Abteilung für Neuropathologie mit Erfahrung in den für Epilepsiechirurgie relevanten Differenzialdiagnosen; Kooperation ist durch regelmäßige, mindestens viermal jährlich stattfindende gemeinsame Fallkonferenzen zu dokumentieren, an der alle genannten Berufsgruppen teilnehmen
- Ein etabliertes epilepsiechirurgisches Zentrum muss mindestens 25 (in der Schweiz 20) epilepsiechirurgische Eingriffe pro Jahr durchführen
- Qualitätssicherung durch hochwertige präoperative Diagnostik und postoperative Nachuntersuchungen (mindestens zweimal, davon eine nach etwa 1 Jahr, um Ergebnisvergleiche zu ermöglichen). Bei Kindern und Jugendlichen sind ggf. weitere Nachuntersuchungen erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen, bei Patient:innen mit weiter Anreise (>1 Stunde) und bei Patient:innen mit Behinderung ist dafür regelhaft eine stationäre Aufnahme erforderlich. Für Patient:innen, die den überwiegenden Anteil ihrer Anfälle nicht selbst bemerken bzw. erinnern, wird ein erneutes Video-EEG-Monitoring empfohlen

Gemäß den Qualitätsleitlinien der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie (Rosenow et al. 2014)

Das primäre Ziel der Epilepsiechirurgie ist – von wenigen Ausnahmen abgesehen – komplette Anfallsfreiheit. Um diese zu erreichen, kann das anfallsauslösende Areal entweder entfernt oder diskonnektiert werden (Binnie und Polkey 2000). Palliative Prozeduren und Stimulationsverfahren mit dem Ziel einer Minderung der Anfallsfrequenz kommen bei Patient:innen in Betracht, bei denen eine Operation mit dem Ziel der Anfallsfreiheit nicht möglich ist.

Die moderne Epilepsiechirurgie begann in den 1920er Jahren mit Otfried Foerster in Breslau, der als Neurologe im Ersten Weltkrieg hirnverletzte Epilepsiekranken im Wachen unter Lokalanästhesie kortikal elektrostimierte und daraufhin resezierte. Er dokumentierte seine Ergebnisse sorgfältig. Seine Erfahrungen belegten, dass traumatische Narben, nicht aber „saubere“ epilepsiechirurgisch gesetzte Narben Anfälle auslösen (Foerster und Penfield 1930). Wilder Penfield brachte Foerstere Technik der Elektrostimulation 1930 an das neu gegründete Montreal Neurological Institute und entwickelte sie weiter. Er machte durch seine Publikationen das Konzept der Epilepsiechirurgie international bekannt (Penfield und Jasper 1954). Erst verzögert nahm man nach dem Zweiten Weltkrieg die Epilepsiechirurgie im deutschsprachigen Raum wieder auf. Ärzte des Zürcher Universitätsspitals publizierten 1954 erste epilepsiechirurgische Ergebnisse (Krayenbühl et al. 1954). In der Folge leisteten die University of California in Los Angeles und die Cleveland Clinic mit ihren

leitenden Ärzten Jerome Engel jr. und Hans Otto Lüders als renommierte Zentren maßgebliche Beiträge zur weltweiten Verbreitung. Von den späten 1980er und frühen 1990er Jahren an nahmen auch erste Epilepsiezentren in Deutschland und Österreich – teilweise mit Unterstützung von nordamerikanischen Zentren – eine systematische epilepsiechirurgische Tätigkeit auf. Weitere Zentren sind seither hinzugekommen.

Wird eine belastbare Option zu einem epilepsiechirurgischen Vorgehen gesehen, so wird – typischerweise in einer multidisziplinären Fallkonferenz – mit dem/der zuständigen Neurochirurgen/Neurochirurgin die operative Möglichkeit besprochen und ggf. in den folgenden Wochen oder Monaten umgesetzt. Für Patient:innen, die nicht operiert werden können, werden auf der Grundlage der ausführlichen Evaluation andere therapeutische Optionen entwickelt. Die Nachsorge obliegt dem epileptologischen Team in Zusammenarbeit mit dem/der zuweisenden Neurologen/Neurologin bzw. Neuropädiater:in.

Nicht immer können nach einer epilepsiechirurgischen Operation die Anfallssuppressiva abgesetzt werden, und auch nach vielen Jahren der Anfallsfreiheit können Anfallsrezidive auftreten. Die Internationale Liga gegen Epilepsie rät daher – wie auch sonst in der Epileptologie – vom Begriff der „Heilung“ („cure“) ab. Erst nach 10-jähriger Anfallsfreiheit (davon mindestens die letzten fünf Jahre ohne Anfallssuppressiva) gilt eine Epilepsie als „überwunden“ (oder „ausgestanden“, „abgeklungen“ – im englischen Original: „resolved“) (Fisher et al. 2014).

## 2.3.1 Selektion der Kandidat:innen für die prächirurgische Diagnostik

### 2.3.1.1 Für welche Patient:innen ist eine prächirurgische Diagnostik sinnvoll?

#### Hintergrund

Das Ziel der Epilepsitherapie ist Anfallsfreiheit bei keinen oder annehmbaren Nebenwirkungen, aber 30-40% der Patient:innen werden unter Anfallssuppressiva nicht dauerhaft anfallsfrei. Schon bei Versagen zweier adäquat ausgewählter Anfallssuppressiva in ausreichender Dosierung besteht Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010), denn die Chance auf Anfallsfreiheit für ein Jahr unter Einsatz weiterer Substanzen beträgt dann <10% (Chen et al. 2018). Eine Expert:innengruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie empfiehlt, Patient:innen nach Versagen von zwei Anfallssuppressiva eine prächirurgische Evaluation anzubieten; weiterhin wird empfohlen, bei Patient:innen mit einer Läsion in nicht-eloquentem Kortex, die mit ein oder zwei Anfallssuppressiva anfallsfrei sind, eine prächirurgische Evaluation zu erwägen (Jehi et al. 2022). Epilepsiechirurgie bietet ausgewählten Patient:innen die Chance auf langfristige Anfallsfreiheit. Voraussetzungen sind eine fokale bzw. nicht sicher generalisierte pharmakoresistente Epilepsie und die Zustimmung des Patienten/der Patientin zu weiterer Diagnostik. Bihemisphärische epilepsietypische Muster, höheres Alter, Lern- oder Körperbehinderung, scheinbar geringe Anfallsfrequenz oder fehlende MRT-Läsion sind keine Kontraindikationen für die Prüfung einer epilepsiechirurgischen Option. Die Abklärung der individuellen Chancen und Risiken obliegt epilepsiechirurgisch erfahrenen Neurolog:innen an

epilepsiechirurgischen Zentren. Mögliche Komplikationen der prächirurgischen Diagnostik sind in Kapitel 2.3.9 dargestellt.

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und grundsätzlichem Interesse an einem epilepsiechirurgischen Eingriff **soll** die Überweisung an ein epilepsiechirurgisch qualifiziertes Zentrum erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

### 2.3.1.2 Wie können bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie die hohen Ablehnungsraten gegenüber der Durchführung der prächirurgischen Diagnostik und der Epilepsiechirurgie reduziert werden?

#### Hintergrund

Viele Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie erhalten keine prächirurgische Diagnostik, weil die ambulant behandelnden Ärzte/Ärztinnen den Patienten/die Patientin nicht einweisen oder weil die Patient:innen diese Untersuchungen ablehnen (Steinbrenner et al. 2019). Ärzte/Ärztinnen empfehlen keine prächirurgische Diagnostik, wenn sie die Anfallsfrequenz und -schwere sowie die Erfolgsaussichten einer Resektion vorab als zu gering erachten. Sie überschätzen die kurz- und langfristigen Risiken der Operation und unterschätzen die Risiken weiterer Anfälle; zudem kritisieren sie die nicht zufriedenstellende Kommunikation mit den Epilepsiezentren (Hakimi et al. 2008). Außerdem lehnen zunehmend mehr Patient:innen nach Abschluss der prächirurgischen Diagnostik die Empfehlung zur Resektion ab (Cloppenburg et al. 2019). Bei Patient:innen scheint der Hauptgrund für die Ablehnung von Diagnostik und Resektion eine diffuse Angst vor einem intrakraniellen Eingriff zu sein (Steinbrenner et al. 2023), dieser wird als risikoreicher als eine weiter bestehende schwer behandelbare Epilepsie eingeschätzt (Hrazdil et al. 2013). Weitere Faktoren sind eine geringe Rate an Nebenwirkungen der Anfallssuppressiva und eine subjektiv als gering wahrgenommene Schwere der epileptischen Anfälle (Hohmann et al. 2023). Tatsächlich war in einer monozentrischen Studie mit 1.100 Patient:innen und 8.127 Patient:innenjahren die Mortalitätsrate operierter Patient:innen mit 8,6/1.000 Patient:innenjahren deutlich geringer als die der nicht-operierten Patient:innen mit 25,3/1.000 Patient:innenjahren (Sperling et al. 2016).

### Empfehlungen

1. Patient:innen mit fokaler Epilepsie **sollen** frühzeitig im Krankheitsverlauf, spätestens bei Pharmakoresistenz, realistisch über Nutzen und Risiken einer prächirurgischen Diagnostik und einer eventuellen nachfolgenden operativen Entfernung des Anfallsfokus aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
2. Das epilepsiechirurgische Zentrum **sollte** in Bezug auf die Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik in guter Kommunikation mit den Zuweisern stehen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*

## 2.3.2 Nicht-invasives Video-EEG-Monitoring

### 2.3.2.1 Für welche Patient:innen ist ein nicht-invasives Video-EEG-Monitoring sinnvoll?

#### Hintergrund

Voraussetzungen für ein prächirurgisches nicht-invasives Video-EEG-Monitoring sind die (wahrscheinliche) Diagnose einer fokalen Epilepsie, nachgewiesene Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010, Kwan und Brodie 2000) und eine relevante medizinische oder soziale Beeinträchtigung durch persistierende Anfälle. In spezialisierten Zentren wird sodann geprüft, ob eine begründete Aussicht auf eine erfolversprechende operative Behandlung besteht, sodass eine relevante Verbesserung der Lebensqualität erwartet werden kann (Rathore und Radhakrishnan 2015). Zur Durchführung eines nicht-invasiven Monitorings existieren Expert:innenempfehlungen (Rathore und Radhakrishnan 2015) und Praxis-Erhebungen (Kobulashvili et al. 2016). Das erste Ziel ist die Diagnosesicherung, das zweite Ziel sind die Lokalisation der epileptogenen Zone und deren Abgrenzung von eloquenten Kortexarealen. Dazu sind detaillierte Informationen über die Anfallssemiologie (Videographie), das ictale EEG-Korrelat sowie interiktale EEG-Veränderungen erforderlich, es müssen also mehrere (in der Regel mindestens 3 bis 4) habituelle Anfälle aufgezeichnet werden. Dies erfordert meist eine Reduktion der Dosis der Anfallssuppressiva nach eingehender Aufklärung des Patienten/der Patientin über das Ziel der Diagnostik und über mögliche Risiken sowie seine schriftliche Einwilligung.

#### Empfehlungen

1. Wenn bei Diagnose einer fokalen Epilepsie und nachgewiesener Pharmakoresistenz die Aussicht besteht, dass durch die epilepsiechirurgische Behandlung Anfallsfreiheit und eine relevante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann, **soll** in einem ersten Schritt ein nicht-invasives prächirurgisches Video-EEG-Monitoring erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

## 2.3.3 Intrakranielles Video-EEG-Monitoring

### 2.3.3.1 Für welche Patient:innen ist eine intrakranielle Video-EEG-Diagnostik zur Lokalisation der epileptogenen Zone und der Abgrenzung von eloquentem Kortex sinnvoll? Welche Techniken sind sinnvoll?

#### Hintergrund

Ein intrakranielles Video-EEG-Monitoring (VEM) bietet die Chance, bei den Patient:innen zu einer Operationsmöglichkeit zu kommen, bei denen die Anfallsursprungszone oder eloquente Regionen nicht mit der erforderlichen Genauigkeit auf nicht-invasivem Wege zu bestimmen sind (Jayakar et al. 2016). Dennoch bleiben dies „schwierige“ Patient:innen mit reduzierter Aussicht auf Anfallsfreiheit. Eine Metaanalyse zeigte bei 448 von 762 (59%) Patient:innen mit Elektrodenimplantation

Anfallsfreiheit im Vergleich zu 564 von 785 (72%) Patient:innen ohne Elektrodenimplantation (West et al. 2016); die Notwendigkeit eines intrakraniellen VEM ist ein Marker, aber nicht die Ursache für eine niedrigere Rate an Anfallsfreiheit.

Es werden subdurale Streifen- und Gitterelektroden sowie Tiefenelektroden (Stereo-EEG) verwendet. Expert:innen haben die publizierte Evidenz kritisch evaluiert und kamen zu folgenden Schlüssen (Jayakar et al. 2016, Katz und Sabel 2019, Kovac et al. 2017, Toth et al. 2019): Die Überlegenheit einer Methode gegenüber der anderen bezüglich Identifikation der Anfallsursprungszone und des postoperativen Anfallsoutcomes für die gleiche Indikation wurde bislang nicht belegt. Vorteile subduraler Elektroden sind eine gute Flächenabdeckung und eine intuitive Interpretation. Vorteile von Tiefenelektroden sind weniger Komplikationen und die Möglichkeit der Ableitung aus in der Tiefe liegenden Strukturen. Der Nachteil von Tiefenelektroden ist eine räumlich nur eng umschriebene Messung elektrischer Aktivität (Umkreis 12 cm), deshalb sind vorab klare Hypothesen zur Fokuslokalisierung erforderlich. Einer Analyse von 10 Studien zufolge lag die Komplikationsrate bei 526 Patient:innen mit subduralen Elektroden bei 9,6% und somit signifikant höher als bei 942 Patient:innen mit Tiefenelektroden mit 3,3% (Jehi et al. 2021).

### Empfehlungen

1. Eine intrakranielle Video-EEG-Diagnostik **kann** bei inkonsistenten Befunden aus der nicht-invasiven Diagnostik, bei vermuteter Überlappung der Anfallsursprungszone und eloquenter Areale sowie bei fokalen Epilepsien ohne sichere MRT-Läsion **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke 93,2%*
2. Die Auswahl und Platzierung der Elektroden **soll** individuell erfolgen. Zum funktionellen Mapping eloquenter Areale **kann** der Einsatz subduraler Gitterelektroden oder Tiefenelektroden unter Berücksichtigung der individuellen Erfordernisse **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke 94,9%*

## 2.3.4 Bildgebende Verfahren zur Lokalisation der epileptogenen Region

### 2.3.4.1 Welchen Stellenwert hat die Magnetresonanztomographie (MRT)?

#### Hintergrund

Bei Nachweis einer epileptogenen Läsion in der MRT oder bei histopathologischer Untersuchung ist die Chance auf Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff höher (72%) als bei nicht-läsioneller Epilepsie (36%) (Télliez-Zenteno et al. 2010). Von Expert:innen formulierte MRT-Standards (Urbach 2013, Wellmer et al. 2013) beziehen sich dabei auf die häufigsten pathologischen Diagnosen (Blümcke et al. 2017). Hierfür wurde eine zweckmäßige Zusammenstellung der MRT-Sequenzen vorgeschlagen (Tabelle 10). Die ILAE hat ein spezielles Epilepsie-Protokoll mit möglichst dreidimensionaler Akquisition dünnschichtiger und möglichst kontrastreicher T2-, FLAIR- und T1-gewichteter Sequenzen vorgeschlagen, wie z.B. im HARNES (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) MRT-Protokoll (Bernasconi et al. 2019). Für häufige Pathologien existieren

anerkannte MRT-Charakteristika (Urbach 2013). Die Qualität der Bildinterpretation steigt mit der epilepsiechirurgischen Expertise des Befunders/der Befunderin (von Oertzen et al. 2002). Ergänzend können computertomographische Untersuchungen eingesetzt werden (Tabelle 11).

Bildnachbearbeitungsprogramme helfen dabei, fokale kortikale Dysplasien zu identifizieren (Wang et al. 2015).

**Tabelle 10. MRT-Protokoll, basierend auf den absolut notwendigen Sequenzen (nach Wellmer et al. 2013)**

Sequenz	Schichtdicke (kein Zwischenraum)	Orientierung	Angulierung
3D-T <sub>1</sub>	1 mm isotrope Voxel	3D	CA-CP
T <sub>2</sub> /STIR	≤3 mm	Axial	Hippocampal
T <sub>2</sub> /STIR	≤3 mm	Koronar	Hippocampal
FLAIR	≤3 mm <sup>1</sup>	Axial	Hippocampal
FLAIR	≤3 mm <sup>1</sup>	Koronar	Hippocampal
Hemo/calc	≤3 mm	Axial	Hippocampal <sup>2</sup>

3D=dreidimensional; CA-CP=entlang der Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior; FLAIR=fluid attenuated inversion recovery; STIR= Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz

<sup>1</sup> Oder 1 mm isotrope Voxel, 3D; <sup>2</sup> Ideale Angulierung noch nicht endgültig geklärt

**Tabelle 11. CT-Indikationen in der prächirurgischen Diagnostik**

Verkalkungen
Blutungen
Meningoenzephalozelen
Verortung implantierter EEG-Elektroden
Ausschluss postoperativer Komplikationen

Eine Kommission von Expert:innen der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat Empfehlungen zum Einsatz der strukturellen MRT-Bildgebung veröffentlicht (Bernasconi et al. 2019). Diese besagen u.a., dass die präoperative MRT der Indikationsstellung und detaillierten Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs dient. Dabei berücksichtigt die MRT-Befundung die Ausdehnung der epileptogenen Läsion, das Nebeneinander multipler, u.U. bilateraler Läsionen, sowie das topographische Verhältnis zwischen Läsion und üblicherweise funktionell eloquentem Kortex. Durch die postoperative MRT wird die Resektion der Läsion im Vergleich mit präoperativen Aufnahmen im Hinblick auf ihre Vollständigkeit beschrieben. Die MRT-Befunde können am histologischen Ergebnis im Sinne der Qualitätssicherung überprüft werden.

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie **soll** eine hochauflösende strukturelle MRT gemäß z.B. Tabelle 10 oder gemäß den HARNESS-Kriterien durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*
2. Die MRT **soll** durch eine:n epilepsiechirurgisch erfahrene:n Facharzt/Fachärztin beurteilt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
3. Um fokale kortikale Dysplasien zu finden, **kann** der Einsatz von Bildnachbearbeitungsprogrammen **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
4. Eine Computertomographie **kann** im Rahmen von Epilepsiechirurgie zum Nachweis der in Tabelle 11 genannten Indikationen **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

### 2.3.4.2 Welchen Stellenwert hat die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 18-Fluor-Desoxyglukose?

#### Hintergrund

Die PET mit 18-Fluor-Desoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) dient der Darstellung des interiktalen Hirnstoffwechsels. Die Ko-Registrierung und Fusion mit der MRT ermöglichen eine strukturelle Korrelation. Dabei gilt die Detektion eines fokalen Hypometabolismus als Hinweis auf eine kortikale Funktionsstörung. Aus der retrospektiven Betrachtung der Konkordanz des PET-Hypometabolismus mit dem postoperativen Anfallsoutcome wurde in verschiedenen Studien auf eine hohe Sensitivität zur Lokalisation des epileptogenen Fokus geschlossen (wobei naturgemäß die nicht operierten Fälle nicht in die Betrachtung eingingen). Eine systematische Literaturbewertung kam zu dem Schluss, dass PET dazu beitragen kann, in zweifelhaften Fällen eine Entscheidung für oder gegen eine Operation zu fällen (Burch et al. 2012). Die PET kann auch zur Planung der Implantation von intrakraniellen Elektroden beitragen. Ein unilateraler oder unifokaler Hypometabolismus hat einen hohen prädiktiven Wert bezüglich postoperativer Anfallsfreiheit, insbesondere bei Temporallappenepilepsien (Kim et al. 2002, Rathore et al. 2014, Chassoux et al. 2012, Tomás et al. 2019); ein computerassistiertes Nachbearbeitungsprogramm verbessert die Aussagekraft (von Oertzen 2018). Ein epileptischer Anfall kurz vor oder während der Tracer-Injektion kann zu einem falsch negativen Ergebnis führen (Tomás et al. 2019).

Zwei Studien an Kollektiven mit Temporallappenepilepsie haben gezeigt, dass die Rate an postoperativer Anfallsfreiheit bei MRT-negativen Patient:innen mit Kongruenz von PET-Hypometabolismus und iktalem EEG-Befund genauso hoch ist wie bei Patient:innen mit Hippocampussklerose und kongruentem iktalem EEG-Befund (LoPinto-Khoury et al. 2012, Steinbrenner et al. 2022).

Das Ausmaß des hypometabolen Areals ist oftmals größer als die Anfallsursprungszone (Henry et al. 1994, Juhász et al. 2000). Die neurobiologische Basis dieser Divergenz ist nicht geklärt. Es gibt Hinweise, dass ein ausgedehnter Hypometabolismus mit einer schlechteren postoperativen Prognose

assoziiert ist (Jaisani et al. 2020). Alternative Tracer (z.B. 11C-Flumazenil, 11C-TSPO [translocator protein]) werden derzeit noch bezüglich ihres klinischen Nutzens untersucht.

### Empfehlungen

1. Die FDG-PET **sollte** im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik eingesetzt werden bei Patient:innen
  - (a) mit diskordanten elektrophysiologischen, klinischen bzw. bildgebenden Befunden
  - (b) mit fehlendem Läsionsnachweis in der MRT
  - (c) mit V. a. ein multifokales Epilepsiesyndrom
  - (d) vor geplanter intrakranieller EEG-Diagnostik.

*Konsens; Konsensstärke 93,9%*
2. Die Interpretation des PET-Befunds **soll** stets im Kontext der Klinik sowie der EEG- und MRT-Befunde erfolgen.
 

*Konsens; Konsensstärke 93,9%*

### 2.3.4.3 Welchen Stellenwert hat die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)?

#### Hintergrund

Die SPECT dient der Darstellung der Hirnperfusion während eines Anfalls, wobei in den meisten Fällen eine Hyperperfusion der Anfallsursprungszone auftritt (Grünwald et al. 1994, Van Paesschen et al. 2003). Allerdings können auch Propagations- bzw. Netzwerk-Areale mit einer Hyperperfusion verbunden sein, so dass eine schnelle Injektion des Tracers wesentlich ist (Van Paesschen et al. 2003, von Oertzen et al. 2011, Tousseyn et al. 2017). Die Durchführung dieser Untersuchung ist technisch und personell aufwendig (von Oertzen et al. 2011, Duncan et al. 2016). Es wird eine schwach radioaktive Substanz intravenös injiziert, die sich in den Endothelzellen in eine hydrophile Form umwandelt, welche die Zelle nicht mehr verlassen kann. Somit kann die Aufnahme des Tracers noch einige Stunden nach der Injektion erfolgen. Da es sich um radioaktives Material handelt und die Anwendung auf der Epilepsie-Monitoring Station erfolgen muss, ist die Durchführung auf spezialisierte Zentren limitiert, die eine Zertifizierung für die Handhabung von radioaktivem Material haben.

Eine computerbasierte Verrechnung der iktalen und interiktalen SPECT-Befunde erhöht die lokalisatorische Genauigkeit (O'Brien et al. 1998, Sulc et al. 2014). Bei subklinischen Anfällen sollte auch die interiktale Injektion unter EEG-Kontrolle erfolgen. Das Ergebnis unterstützt die Hypothesenbildung über den Anfallsfokus im Vorfeld einer intrakraniellen Abklärung, nur selten wird basierend auf dem SPECT-Befund ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt (Ahlhede et al. 2007, von Oertzen et al. 2011).

## Empfehlungen

1. Die ictale SPECT **kann** im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei denjenigen Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie **erwogen werden**, die keine MRT-Läsion oder die diskordanten Befunde von MRT und EEG aufweisen.  
*Konsens; Konsensstärke 93,9%*

## 2.3.5 Verfahren zur Quellenlokalisierung der epileptogenen Region

### 2.3.5.1 Welchen Stellenwert hat die EEG-Quellenlokalisierung (EQL)?

#### Hintergrund

Unter EEG-Quellenrekonstruktion versteht man die Rückprojektion der an der Oberfläche (Skalp) gemessenen EEG-Aktivität in die Quellen der elektrischen Potenziale im Gehirn (EEG-Quellenlokalisierung, EQL). Hierfür stehen unterschiedliche, mathematisch komplexe Methoden zur Verfügung (Dipol-basierte oder verteilte Quellenmodelle). In der prächirurgischen Diagnostik werden in der Regel interiktale epilepsietypische Potenziale (ETP) für die EQL verwendet, somit kann eine Aussage bezüglich der irritativen Zone getroffen werden. Eine Analyse von Anfallsmustern ist prinzipiell möglich (Staljanssens et al. 2017), aus verschiedenen Gründen aber bisher nicht hinreichend evaluiert. Ein sog. high-density EEG ( $\geq 64$  Kanäle) ermöglicht eine höhere räumliche Präzision (Lantz et al. 2003, Liu et al. 2018). Die EQL ist aber auch mit niedriger Kanaldichte möglich, wenn ausreichend lange Ableitedauern und die empfohlene Elektrodenabdeckung der International Federation of Clinical Neurophysiology verwendet werden (Bach Justesen et al. 2019, Spinelli et al. 2023). Die Chance auf Anfallsfreiheit ist bei Konkordanz zwischen dem Resektionsareal und dem interiktalen EQL-Fokus signifikant besser als bei Diskordanz (82% vs. 31%,  $p < 0.001$ ) (Mouthaan et al. 2019). Insbesondere die Kombination aus konkordanter EQL und MRT-Läsion ist prognostisch günstig ( $> 90\%$  Anfallsfreiheit) (Lascano et al. 2016). EQL kann auch bei MRT-negativen Patient:innen diagnostisch hilfreich sein (Brodbeck et al. 2010, Spinelli et al. 2023) und hatte bei etwa 30% einen klinisch signifikanten Einfluss auf die chirurgische Entscheidungsfindung und Planung (Foged et al. 2020). Die Interpretation von EQL-Befunden erfordert allerdings Erfahrung mit der Methode und den möglichen Fehlerquellen (inverses Problem).

## Empfehlungen

1. Die EEG-Quellenlokalisierung **kann** bei Patient:innen ohne Läsionsnachweis in der MRT oder bei divergierenden Befunden der bisher eingesetzten diagnostischen Verfahren **erwogen werden**. Es **kann** als ergänzendes Verfahren auch bei ansonsten konkordanten Befunden **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke 91,4%*
2. Die Messzeit (Dauer, Tageszeit) **sollte** so gewählt werden, dass ausreichend viele epilepsietypische Potenziale (empfohlen  $\geq 10$  / Skalp-EEG Cluster) aufgezeichnet werden können.\*  
*Konsens; Konsensstärke 93,1%*
3. Der Einsatz der EQL mit  $\geq 64$  Kanälen und mit Abdeckung der tiefen temporo-inferioren Areale **kann erwogen werden** (hd-EEG). Bei fehlender Verfügbarkeit von hd-EEG **kann** auch eine

geringere Kanaldichte mit längeren Ableitezeiten, aber mit temporo-inferior platzierten Elektroden, **erwogen werden**.\*

*Konsens; Konsensstärke 91,4%*

4. EQL **sollte** in Zentren mit entsprechender Erfahrung in Auswertung und Interpretation der Befunde erfolgen.\*

*Konsens; Konsensstärke 94,9%*

\*Eine Autorin mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Elektrische Quellenlokalisierung“ hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten und zudem nicht an der Diskussion zu dieser Empfehlung teilgenommen.

### 2.3.5.2 Welchen Stellenwert hat die Magnetenzephalographie (MEG)?

#### Hintergrund

Prospektive unkontrollierte (Duez et al. 2019) und retrospektive (Rampp et al. 2019, Murakami et al. 2016) Studien, eine Übersichtsarbeit (Sharma et al. 2019) und Empfehlungen der amerikanischen MEG-Fachgesellschaft (Bagić et al. 2017) geben Hinweise darauf, dass die MEG möglicherweise einen Mehrwert im Vergleich zum EEG hat. Dieser liegt in der besseren Detektion der irritativen Zone. Bei mehr als 70% der Patient:innen ließen sich interiktale Spikes als Voraussetzung der Analyse registrieren und zeigten im Verlauf eine gute Übereinstimmung mit der irritativen Zone (Duez et al. 2019, Murakami et al. 2016, Rampp et al. 2019). Die Ableitung iktaler Aktivität ist technisch wegen einer limitierten Ableitedauer von wenigen Stunden und wegen möglicher Bewegungsartefakte während des Anfalls schwierig. Übereinstimmend zeigt sich, dass die simultane Ableitung von EEG und MEG bei etwa 15% der Patient:innen Zusatzinformationen durch die Detektion interiktaler epilepsietypischer Potenziale gegenüber der jeweils einzeln angewandten Modalität ergibt (Duez et al. 2019, Murakami et al. 2016, Rampp et al. 2019). Die lokalisierende Information durch MEG oder die Kombination aus MEG- und EEG-Quellenlokalisierung (Skalp-Elektroden) wurde mit den Ergebnissen eines intrakraniellen Video-EEG-Monitorings und der Rate an anfallsfreien Patient:innen nach Resektion der mutmaßlichen epileptogenen Region verglichen. Es zeigte sich eine hohe Rate (89%) postoperativ anfallsfreier Patient:innen, wenn MEG-Cluster und Ergebnisse des intrakraniellen EEGs übereinstimmten oder der MEG-Spike-Cluster komplett reseziert wurde (Duez et al. 2019, Murakami et al. 2016). In Studien wurde die zusätzliche Information durch das MEG als klinisch wertvoll eingeschätzt, sie beeinflusste den prächirurgischen Entscheidungsfindungsprozess (Duez et al. 2019, Rampp et al. 2019). Die Genauigkeit war bei extratemporalen Epilepsien höher als bei temporalen und bei non-läsionellen Epilepsien höher als bei läsionellen (Rampp et al. 2019).

#### Empfehlungen

1. Das interiktale MEG **kann** in der prächirurgischen Diagnostik als Zusatzdiagnostik zur Lokalisation der irritativen Zone **erwogen werden**.

*Konsens; Konsensstärke 93,9%*

## 2.3.6 Neuropsychologie

### 2.3.6.1 Welchen Stellenwert hat die neuropsychologische Diagnostik im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik und der Epilepsiechirurgie hinsichtlich der Lateralisation und Lokalisation der epileptogenen Zone und hinsichtlich der Prognoseabschätzung postoperativer kognitiver Defizite?

#### Hintergrund

Die neuropsychologische Diagnostik vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff hilft dabei, die Zone des funktionellen Defizits zu definieren sowie eine präoperative Risikoeinschätzung für kognitive Einbußen nach einer Operation vorzunehmen (Baxendale et al. 2019, Helmstaedter 2011, Jones-Gotman et al. 2010). Für die Interpretation der neuropsychologischen Diagnostik ist die Beachtung der Ätiologie, etwaiger Komorbiditäten, des aktuellen Entwicklungsalters des Patienten/der Patientin sowie des Alters bei Epilepsiebeginn, der Sprachdominanz, der Anfallsaktivität sowie der Anfallssuppressiva und anderer zentral wirksamer Substanzen wichtig (Baxendale et al. 2019, Helmstaedter 2011, Jones-Gotman et al. 2010). Empfehlungen bzgl. der zu untersuchenden Funktionen und Testverfahren sowie zur Qualifikation des Neuropsychologen/der Neuropsychologin im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik spricht die Kommission Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (Brückner 2012) bzw. die AG „Prächirurgie“ aus (Rosenow et al. 2016).

Das neuropsychologische Operationsergebnis hängt u.a. vom Abstand der Untersuchung zum Eingriff (Baxendale et al. 2019), von der postoperativen Anfallssituation und von der zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen Menge an Anfallssuppressiva (Helmstaedter et al. 2016) ab. Eine postiktale neuropsychologische Untersuchung kann unter Berücksichtigung des interiktalen Befunds Hinweise auf die betroffene Hemisphäre bzw. Region geben (Pegna et al. 1998, Privitera et al. 1991) oder Aussagen zu einem möglichen postoperativen Defizit machen (Sveikata et al. 2019). Zwei postoperative neuropsychologische Untersuchungen tragen dieser Dynamik Rechnung: eine frühe Untersuchung, z. B. nach einem halben Jahr, zur Feststellung des Rehabilitationsbedarfs (Thorbecke et al. 2014) und eine spätere Untersuchung, 1–2 Jahre postoperativ, zur Objektivierung der bis dahin weitgehend stabilen Leistungsveränderungen im längerfristigen Verlauf.

#### Empfehlungen

1. Die prä- und postoperativen Untersuchungen und Beratungen **sollen** von neuropsychologisch spezialisierten Psycholog:innen an epilepsiechirurgisch spezialisierten Zentren durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
2. Zur Unterstützung der Lateralisations- und Lokalisationsdiagnostik und zur Erfassung des präoperativen kognitiven Leistungsniveaus zur späteren Verlaufskontrolle **sollen** die wichtigsten kognitiven Funktionsbereiche untersucht werden. Hierbei **sollen** psychische und psychosoziale Aspekte berücksichtigt werden (s. 2.3.8 Psychiatrie).  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
3. Präoperativ **soll** eine individuelle Risikobewertung für das kognitive Operationsergebnis vorgenommen und dem Patienten/der Patientin erläutert werden. Zudem **sollen** mit dem

Patienten/der Patientin erwartbare psychosoziale Veränderungen besprochen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

4. Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff **sollen** postoperativ mindestens zwei neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen an epilepsiechirurgisch spezialisierten Zentren erfolgen. Eine erste Untersuchung **sollte** z.B. nach 6 Monaten zur Klärung eines möglichen Rehabilitationsbedarfs und eine zweite Untersuchung **sollte** 12–24 Monate postoperativ zur Beurteilung des kognitiven, psychischen und psychosozialen Operationsergebnisses durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,1%*

### 2.3.6.2 Welchen Stellenwert haben die verschiedenen Methoden zur Lateralisation und Lokalisation sprachrelevanter Areale?

#### Hintergrund

Im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik gehört die Darstellung eloquenter Hirnareale, insbesondere bei örtlicher Nähe zum geplanten Eingriff, zu den essenziellen Untersuchungen. Der Sprachlateralisation mit der Frage nach linksseitiger, rechtsseitiger oder bilateraler Dominanz bzw. nach typischer (d.h. linksseitiger) oder atypischer (d.h. nicht linksseitiger) Dominanz sowie der Lokalisation der sprachtragenden Areale kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, um Sprachfunktionen nicht durch die Operationen zu schädigen. Darüber hinaus ist die Kenntnis der Sprachlateralisation wichtig, um das Risiko postoperativer Gedächtnisverschlechterungen bei Eingriffen am dominanten Temporallappen vorherzusagen. Bei sprachlich linksdominanten Patient:innen droht – vor allem bei guter präoperativer verbaler Gedächtnisleistung – im Falle einer Temporallappenresektion eine Verschlechterung.

Hinweise auf die Lateralisation der Sprache ergeben sich bereits aus der postiktalen Sprachtestung (Kinney et al. 2019, Privitera et al. 1991). Apparativ wird häufig die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt; dieses Verfahren gilt – auch wenn keine standardisierte Untersuchungsstrategie existiert – als hinreichend valide. Expert:innen der American Academy of Neurology verfassten eine Leitlinie zu angemessenen Vorgehensweisen (Szaflarski et al. 2017). Die fMRT ist nicht-invasiv; nicht-konklusive oder falsch lateralisierende fMRT-Befunde können bei eingeschränkter Kooperation des Patienten/der Patientin, infolge von Bilateralität bei unspezifischer statistischer Auswertung und in der Nähe gefäßreicher epileptogener Läsionen entstehen. Als nicht-invasive Alternative wird die funktionelle transkraniale Dopplersonographie (fTCD) verwendet. Vorteilhaft ist die Möglichkeit, das Verhalten des Patienten/der Patientin zu beobachten, und die geringen Kosten. Nachteilig ist, dass nicht bei allen Patient:innen ausreichende Knochenfenster zur Untersuchung der Strömung in der A. cerebri media vorhanden sind und dass das Verfahren nur in begrenztem Umfang validiert wurde (Knake et al. 2003).

Ein weiteres nicht-invasives Verfahren ist die repetitive transkraniale Magnetstimulation (TMS) unter MRT-Kontrolle. Diese besteht aus einer Salve von TMS-Impulsen auf ein bestimmtes Hirnareal, die zu einer transienten Läsion führen kann und so auch lokalisierende Informationen bietet. Diese Methode ist für den motorischen Kortex in mehreren Studien validiert, die Bewertung für die

Sprachlokalisierung ist hingegen noch nicht abgeschlossen. Im Vergleich zur direkten Elektrokortikographie als Goldstandard liegt die Sensitivität hier zwar bei 90%, die Spezifität ist aber deutlich schlechter (bis zu 23%) (Haddad et al. 2021).

Ist auf nicht-invasive Weise eine Lateralisation der sprachtragenden Areale nicht sicher möglich, kann auf den Wada-Test zurückgegriffen werden. Dieser erfolgt im Rahmen einer interventionellen neuroradiologischen Untersuchung (Injektion eines Anästhetikums in die A. carotis interna mit dem Ziel einer reversiblen Ausschaltung des versorgten Hirnareals, Haag et al. 2008). Obwohl es kein standardisiertes Testprotokoll gibt, gilt dieser Test als Goldstandard der Sprachlateralisation. In einer Studie mit 1.421 analysierten Wada-Tests traten in 1,1% der Fälle periprozeduraler Komplikationen und in 0,4% der Fälle permanente neurologische Defizite auf (Haag et al. 2008).

Die Lokalisation sprachrelevanter Regionen innerhalb einer Hemisphäre kann mittels funktionellen Mappings in Form einer Elektrostimulation über mehrtägig implantierte subdural Elektroden oder während einer Wach-Operation erfolgen (Tandon 2008, Ruis 2018).

Tabelle 12. Empfohlene Verfahren zur Sprachlateralisation und -lokalisierung

Geplanter Eingriff/Untersuchung	Eingriff am mutmaßlich dominanten Temporallappen	Posteriore Diskonnektionen, Kallosotomien oder funktionelle Hemisphärektomien	OP in unmittelbarer Nähe zu sprachtragenden Arealen
postiktale Sprachtestung	X	X	X
fMRT, r-TMS oder fTCD	X	(X)	X
Wada-Test (wenn fMRT/fTCD inkonklusiv)	(X)	(X)	X
Sprachmapping (implantierte subdurale Elektroden, Wach-OP)	(X) <sup>1</sup>		X

fMRT, funktionelle Magnetresonanztomographie; fTCD, funktionelle transkraniale Dopplersonographie; OP, Operation; X, Empfehlung; (X), eingeschränkte Empfehlung; <sup>1</sup>posteriorer Temporallappen

Letztlich hängen die Auswahl und die genaue Durchführung der hier aufgeführten Methoden zur Sprachlateralisation und -lokalisierung von den Erfahrungen und den Präferenzen der durchführenden Zentren ab.

### Empfehlungen

- Die Verfahren zur Sprachlateralisierung und -lokalisierung **sollen** je nach prächirurgischer Fragestellung eingesetzt werden (Tabelle 12).  
*Konsens; Konsensstärke 93,2%*

## 2.3.7 Sozialmedizin und Sozialarbeit

### 2.3.7.1 Welchen Stellenwert haben Sozialmedizin und Sozialarbeit im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik und der Epilepsiechirurgie?

#### Hintergrund

Die Diagnose einer Epilepsie ist mit relevanten sozioökonomischen Auswirkungen und psychosozialen Fragestellungen verbunden: Arbeit, berufliche Perspektive, Fahreignung, sportliche Aktivitäten, Freizeitgestaltung und soziale Interaktionen sowie allgemeinen Lebensperspektiven (Beghi 2019, Willems et al. 2019). Entsprechend hoch sind die Erwartungen an einen epilepsiechirurgischen Eingriff, nicht nur bezüglich Anfallsfreiheit, sondern die gesamte Lebenssituation betreffend (Thorbecke und Hötger 2008). Patient:innen wünschen sich, durch erfolgreiche Epilepsiechirurgie unabhängiger und mobiler zu sein, mehr Energie und weniger Ängste zu haben, beruflich erfolgreicher zu sein und mehr Autonomie über die eigene Lebensgestaltung (zurück) zu bekommen (Ozanne et al. 2016). Allerdings profitieren nicht alle Patient:innen in gleichem Maße, und auch eine gute postoperative Anfallsituation prädiziert nicht unbedingt ein gutes psychosoziales Behandlungsergebnis (Kemp et al. 2016). Insgesamt kann die postoperative Phase, insbesondere das erste Jahr, eine fragile und vulnerable Periode sein, die physische, psychische und soziale Adaptionsleistungen verlangt (Koch-Stöcker et al. 2013, Kemp et al. 2016).

Ausbleibende Anfallsfreiheit und ein nicht zufriedenstellendes psychosoziales Operationsergebnis machen weitere Unterstützung notwendig, häufig betrifft dies berufliche Fragestellungen und damit nicht zuletzt ökonomische Perspektiven. Auf diesen Aspekt wird in Kapitel 2.3.12.1 eingegangen.

#### Empfehlungen

1. Präoperativ **sollen** die Anamnese zur psychosozialen Lebenssituation erhoben und mögliche Faktoren für postoperative Änderungen durch die beteiligten Berufsgruppen (u.a. Neurolog:innen, Neuropsycholog:innen, Sozialarbeiter:innen) evaluiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*

## 2.3.8 Psychiatrie

### 2.3.8.1 Welchen Nutzen hat eine fachärztliche psychiatrische Untersuchung im prächirurgischen Setting?

#### Hintergrund

Nach den Qualitätsleitlinien der AG „Prächirurgie“ muss „ein Facharzt/eine Fachärztin für Psychiatrie [...] verfügbar sein. Es muss im Bedarfsfall die Möglichkeit bestehen, die Patient:innen durch epileptologisch versiertes Personal psychosozial zu betreuen.“ (Rosenow et al. 2014).

Verschiedene Autor:innen sowie ein internationaler Expert:innenkonsensus empfehlen eine routinemäßige psychiatrische Untersuchung und ggf. Beratung oder Behandlung von Patient:innen im prächirurgischen diagnostischen Prozess (Kerr et al. 2011, Rayner und Wilson 2012, Sawant 2016). Zum einen soll damit auf die erhöhte Rate psychiatrischer Erkrankungen bei Patient:innen mit Epilepsie in der prä- und postchirurgischen Situation reagiert werden (Hellwig 2012). Zum anderen können psychiatrische Erkrankungen, wie Psychosen und Persönlichkeitsstörungen, das Risiko erhöhen, nach einer Teilresektion des Temporallappens nicht anfallsfrei zu werden (Koch-Stöcker et al. 2017). Eine präoperativ durchgeführte psychiatrische Untersuchung erleichtert die Erkennung und Behandlung eventueller postoperativer psychiatrischer Störungen.

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit psychiatrischen Vor- oder Begleiterkrankungen **soll** präoperativ ein Facharzt/eine Fachärztin für Psychiatrie oder ein:e psychologische:r/ärztliche:r Psychotherapeut:in zur Evaluation hinzugezogen werden.  
*Konsens; Konsensstärke 88,5%*
2. Die Untersuchung aller präoperativen Patient:innen **sollte** durch Fachärzt:innen für Psychiatrie oder durch psychologische/ärztliche Psychotherapeut:innen als Teil des prächirurgischen Teams erfolgen, um (a) spezifische psychiatrische Risiken einer Operation zu identifizieren und das Team oder den Patient:innen entsprechend zu beraten (Verschlechterung des psychischen Befindens oder erhöhtes Risiko, nicht anfallsfrei zu werden), (b) ggf. präoperativ eine psychiatrische Therapie einzuleiten oder zu ändern und (c) eine Ausgangsuntersuchung für eventuelle postoperative psychiatrische Störungen zu haben, um diese besser behandeln zu können.  
*Konsens; Konsensstärke 86,5%*

## 2.3.9 Komplikationen des prächirurgischen Monitorings

### 2.3.9.1 Welche Maßnahmen zur Senkung des Komplikationsrisikos sind bei der prächirurgischen Diagnostik sinnvoll?

#### Hintergrund

Für die Durchführung der prächirurgischen Diagnostik bestehen nationale und internationale Standards bezüglich der Personalausstattung und Untersuchungstechniken (Rubboli et al. 2015, Rosenow et al. 2014), die jedoch keine Empfehlungen zu einheitlichen Sicherheitsstandards enthalten. Die prächirurgische Diagnostik ist ein elektives Verfahren, die Berücksichtigung assoziierter Risiken oder Komplikationen ist daher besonders relevant.

Studien einzelner Epilepsiezentren berichten transiente Komplikationen während des Video-EEG-Monitorings bei 2% (Rosenow 2014, Grau-López et al. 2020) bis 6% aller Fälle (Cox et al. 2020). Durch die Reduktion der Dosis oder das Absetzen der Anfallssuppressiva kann es zu vermehrten und stärkeren Anfällen kommen, dies kann vor allem zu Stürzen aus dem Bett, zum Auftreten von Anfallsserien oder eines Status epilepticus, zu Knochenbrüchen (vor allem Wirbelkörperfrakturen) bei fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen, zu Aspiration und zum Auftreten Epilepsie-assoziiertes kardio-pulmonaler Probleme bis hin zum plötzlichen, unerwarteten Tod führen (SUDEP, 1,2 Fälle auf

10.000 Video-EEG-Monitorings) (Rosenow et al. 2014, Grau-López et al. 2020, Cox et al. 2020, Ryvlin et al. 2013).

Eine Studie hat Komplikationen im Video-EEG-Monitoring bei 411 Patient:innen mit bilateral tonisch-klonischen Anfällen untersucht, das Risiko betrug 1,2% je Anfall und 1,7% je Patient:in (Frey et al. 2020). Neben der Vermeidung bilateral tonisch-klonischer Anfälle hat sich vor allem gezeigt, dass eine nicht ausreichende Überwachung durch geschultes Personal (Rubboli et al. 2015), die Reduktion bzw. das Absetzen der anfallssuppressiven Medikation sowie Schlafentzug als Provokationsverfahren das Auftreten der genannten Komplikationen begünstigen können (Rubboli et al. 2015, Ryvlin et al. 2013, American Clinical Neurophysiological Society 2008, Dobesberger et al. 2017). Patient:innen-spezifische Präventionsmaßnahmen können Komplikationsraten reduzieren, diese umfassen z.B. die Einschränkung der Bewegungsfreiheit bei Neigung zu Sturzanfällen, das Anlegen eines intravenösen Zugangs für die Applikation von Notfallmedikamenten bei Neigung zu Serien oder Statens epileptischer Anfälle, die kardiorespiratorische Überwachung und die Anpassung von Geschwindigkeit und Ausmaß der Dosisreduktion der anfallssuppressiven Medikation.

### Empfehlungen

1. Patient:innen **sollen** vor der prächirurgischen Diagnostik über mögliche Komplikationen während des Video-EEG-Monitorings aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
2. Während des Video-EEG-Monitorings **soll** eine kontinuierliche Überwachung durch geschultes, spezialisiertes Personal erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
3. Vor Beginn des Video-EEG-Monitorings **sollen** bei den jeweiligen Patient:innen Risikofaktoren erfasst werden, um individuelle Präventionsmaßnahmen anzupassen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

## 2.3.10 Operationen

### 2.3.10.1 Welche Patient:innen sollen resektiv epilepsiechirurgisch behandelt werden? Wie sicher ist der epilepsiechirurgische Eingriff im Vergleich zur weiteren konservativen Therapie hinsichtlich postoperativer neurologischer und neuropsychologischer Defizite?

#### Hintergrund

Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie können mithilfe der chirurgischen Therapie durch die Entfernung des anfallsauslösenden Areals anfallsfrei werden. In randomisierten prospektiven Studien sowie in Fallserien und Meta-Analysen wurde eine deutlich höhere Rate an Anfallsfreiheit nach chirurgischer Therapie nach formeller prächirurgischer Abklärung in einem erfahrenen Zentrum im Vergleich zur fortgesetzten ausschließlichen Therapie mit Anfallssuppressiva dokumentiert. Dies ist am besten für die Temporallappenepilepsie dokumentiert (Wiebe et al. 2001, Engel et al. 2012, Jain et al. 2018), es gilt aber ebenso für extratemporale Epilepsien (Frontal-,

Parietal-, Okzipitallappen- und insuläre Epilepsien) (Télez-Zenteno et al. 2010). Zwei randomisierte kontrollierte Studien belegten die Überlegenheit der epilepsiechirurgischen Teilresektion des Temporallappens gegenüber fortgesetzter medikamentöser Therapie bei Erwachsenen: Nach einem Jahr waren 23 von 40 operierte Patient:innen (58%) gegenüber nur 3 von 40 (8%) nicht operierten Patient:innen durchgehend frei von Anfällen mit Bewusstseinsstörung (Wiebe et al. 2001). In der anderen Studie wurden noch nicht lange erkrankte Patient:innen eingeschlossen ( $\leq 2$  Jahre nach Epilepsiebeginn und Einsatz von nur zwei Anfallssuppressiva). Obwohl weniger Patient:innen eingeschlossen werden konnten als geplant, waren im zweiten Jahr 11 von 15 (73%) der operierten Patient:innen und keiner der Nichtoperierten anfallsfrei (Engel et al. 2012). Meta-Analysen von Fallserien von Patient:innen mit Pharmakoresistenz bestätigten, dass die Anfallsfreiheitsraten nach Operation (auch, wenngleich geringer, nach extratemporalen Eingriffen) von 30 bis 70% reichten; sofern konservativ behandelte Kontrollpatient:innen betrachtet wurden, lag die Chance auf Anfallsfreiheit mit Operation etwa viermal höher als mit konservativer Therapie (Télez-Zenteno et al. 2005, Jobst und Cascino 2015). Eine längere präoperative Epilepsiedauer ist mit geringerer Aussicht auf post-operative Anfallskontrolle verbunden (Bjellvi et al. 2019, Lamberink et al. 2020). Die Chance auf Anfallsfreiheit durch einen resektiven Eingriff liegt höher, wenn kernspintomographisch eine Läsion nachweisbar ist (Télez-Zenteno et al. 2010); bei histologischem Nachweis von fokalen kortikalen Dysplasien beträgt diese 65% (Fauser et al. 2015) und bei Kavernomen 75% (Rosenow et al. 2013).

Bei Patient:innen mit Temporallappenepilepsie hat die Art der Resektion – anteriore Temporallappenresektion vs. selektive Amygdalahippocampektomie – einer Meta-Analyse zufolge keinen Einfluss auf die Rate an postoperativer Anfallsfreiheit (Jain et al. 2018). Eine selektive Amygdalahippocampektomie führt jedoch langfristig zu weniger ausgeprägten kognitiven Defiziten im Bereich der Domäne Gedächtnis als die anteriore Temporallappenresektion (Alexandratou et al. 2021). Generell führen Temporallappenresektionen, insbesondere auf der sprachdominanten Seite, zu größeren Gedächtnisproblemen als die reine Pharmakotherapie; werden die Patient:innen postoperativ anfallsfrei, bessert sich die Gedächtnisleistung jedoch langfristig wieder (Helmstädter et al. 2003).

Perioperative Komplikationsraten resektiver Epilepsiechirurgie variieren zwischen 1,5 % (schwer oder dauerhaft) und 10,9 % (leicht oder temporär). Die Mortalitätsrate liegt bei 0,4–1,2 % (Hader et al. 2013).

## Empfehlungen

1. Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie **soll** ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff empfohlen werden, wenn die prächirurgische Evaluation anzeigt, dass der erwartbare Nutzen deutlich höher als das erwartbare Risiko ist.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,1%*
2. Die Patient:innen **sollen** über die seltenen perioperativen Komplikationen und über das Risiko mittel- und langfristig erwartbarer neuropsychologischer, insbesondere mnestischer, Defizite aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

### 2.3.10.2 Welchen Nutzen und welche Risiken hat die prächirurgische Diagnostik und ggf. die Epilepsiechirurgie bei Patient:innen im Alter ab 60 Jahren?

#### Hintergrund

Als Altersepilepsie wird eine neu aufgetretene oder eine bereits vorbestehende Epilepsie bei älteren Menschen ab dem 60. Lebensjahr, manchmal auch ab dem 65. Lebensjahr, bezeichnet (Sen et al. 2020). Die Inzidenz der Epilepsie steigt mit dem Alter an (Olafsson et al. 2005, Faught et al. 2012). Ätiologisch handelt es sich bei neuen Altersepilepsien meist um fokale und läsionelle Epilepsien, mit zerebrovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen als häufigster Ätiologie (Olafsson et al. 2005). Das Ansprechen auf eine anfallssuppressive Therapie scheint besser zu sein als in jüngerem Alter, allerdings treten häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (Lezaic et al. 2019).

In Studien zur Anfallsprognose nach resektiver Epilepsiechirurgie werden Patient:innen oft schon ab einem Alter von 50 Jahren der Gruppe der älteren Patient:innen zugeordnet. In einer systematischen Übersichtsarbeit auf Basis ausschließlich retrospektiver Studien konnten etwa 700 Patient:innen dieser Altersgruppe identifiziert werden, bei etwa 600 wurden Temporallappenresektionen durchgeführt (Hebel und Holtkamp 2022). Die Subgruppe der über 60-jährigen Patient:innen bestand aus 172 Individuen, bis auf 20 unterzogen sich alle Patient:innen einer Temporallappenresektion. Zehn Patient:innen waren älter als 70 Jahre. Bei den über 60-Jährigen betrug die Rate an Anfallsfreiheit bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr 74%. Dieser Wert liegt über dem bei jüngeren Patient:innen, was wahrscheinlich dem Umstand geschuldet ist, dass bei den Älteren überwiegend „klare“ Fälle reseziert wurden.

In einer Studie aus Deutschland mit 52 Patient:innen mit einem Alter von über 50 Jahren, davon 11 über 60 Jahre, und über 300 jüngeren Patient:innen fanden sich bei den Älteren in 3,8% persistierende neurologische Defizite, bei den Jüngeren waren dies nur bei 0,7% der Fall (Grivas et al. 2006). Eine andere monozentrische Studie aus den USA berichtete ein persistierendes neurologisches Defizit bei einem von 51 Patient:innen über 60 Jahren und bei einem von 50 Patient:innen zwischen 25 und 45 Jahren (Punia et al. 2018).

Neuropsychologisch zeigten sich in der deutschen Studie postoperativ bei Patient:innen > 60 Jahre häufiger als bei Patient:innen < 50 Jahre Verschlechterungen im Bereich von Aufmerksamkeit und verbalem Lernen (Grivas et al. 2006). Auch in der Studie aus den USA wiesen mehr ältere (> 60 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patient:innen (25–45 Jahre) postoperativ ein Defizit im Bereich der verbalen Merkfähigkeit auf (Punia et al. 2018). Allerdings waren die Gruppen in beiden Studien zu klein für statistische Vergleiche.

Eine Gruppe von Expert:innen der Internationalen Liga gegen Epilepsie empfiehlt, dass bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie auch jenseits des 70. Lebensjahrs die Evaluation zur Epilepsiechirurgie angeboten werden soll, solange keine medizinischen Kontraindikationen bestehen (Jehi et al. 2022).

### Empfehlungen

1. Älteren Patient:innen über 60 Jahre mit fokaler Epilepsie und nachgewiesener Pharmakoresistenz **sollen** prächirurgische Diagnostik und ggf. Epilepsiechirurgie angeboten werden, sofern einer Operation keine medizinischen Gründe entgegenstehen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Ältere Patient:innen **sollen** über das altersspezifisch erhöhte Risiko möglicher kognitiver Defizite nach einer Resektion aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

### 2.3.10.3 Ist bei Menschen mit Intelligenzminderung die prächirurgische Diagnostik und ggf. Epilepsiechirurgie sinnvoll?

#### Hintergrund

Bei Menschen mit Intelligenzminderung ist die Prävalenz von Epilepsien deutlich erhöht (Robertson et al. 2015), ebenso die Epilepsie-bezogene Mortalität (Young et al. 2015) und das Epilepsie-bezogene Verletzungsrisiko (Finlayson et al. 2010). Die Epilepsien in dieser Patient:innengruppe sind häufiger pharmakoresistent. Für Menschen mit Intelligenzminderung gelten dieselben Standards der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wie für andere Patient:innen auch. Diese Patient:innengruppe erlebt die prächirurgische Video-EEG-Diagnostik mitunter als belastender. Klare und gut besprochene Zieldefinitionen wurden als sinnvoll erachtet (Bjørnæs et al. 2004, Stevelink et al. 2018).

Studien zeigen zwar hinsichtlich Anfallsfreiheit ein etwas schlechteres Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen (Malmgren et al. 2008), dennoch findet sich ein relevanter Anteil von Patient:innen mit postoperativer Anfallsfreiheit oder einer lohnenden postoperativen Reduktion der Anfallsfrequenz und -stärke. In Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten wurden Anfallsfreiheitsraten von 22–64 % berichtet (Bell et al. 2017, Malmgren et al. 2008).

Eine frühzeitig nach Erkrankungsbeginn durch Epilepsiechirurgie erreichte Anfallsfreiheit kann sich positiv auf kognitive Funktionen auswirken (Ziso und Nicolson 2016).

Empfehlungen zur genetischen Diagnostik sind im Kapitel 2.1.4 „Indikation genetische Untersuchungen“ dargestellt.

### Empfehlungen

1. Die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs **soll** bei Patient:innen mit Intelligenzminderung und pharmakoresistenter fokaler Epilepsie möglichst frühzeitig geprüft werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
2. Vor einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik **sollen** eine klare Exploration der Erwartungen, Ziele und Sorgen der Patient:innen und der Angehörigen und eine entsprechende Aufklärung unter Einbeziehung des gesetzlichen Betreuers erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

### 2.3.10.4 Wie wirksam sind diskonnektive Operationsverfahren (Hemisphärotomie, posteriore Diskonnektion) im Vergleich zur weiteren konservativen Therapie bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Anfallslast (Anfallsfrequenz/-schwere)? Wie sicher sind diese Verfahren im Vergleich zur weiteren konservativen Therapie hinsichtlich postoperativer neurologischer und neuropsychologischer Defizite?

#### Hintergrund

Die relevante Literatur besteht aus Fallserien (McGovern et al. 2019, Schramm et al. 2012, Rizzi et al. 2019) und einem systematischen Review (Schusse et al. 2018). Die beschriebenen erwachsenen Patient:innen hatten eine pharmakoresistente fokale Epilepsie auf dem Boden einer multilobären statischen Läsion (z.B. Malformation kortikaler Entwicklung, Infarkt, Hämorrhagie, Trauma) oder einer progredienten Erkrankung (z.B. Sturge-Weber-Syndrom, Rasmussen-Enzephalitis) mit entsprechenden neurologischen Defiziten (hochgradige Hemiparese und Gesichtsfeldeinschränkung). Die prächirurgische Diagnostik lokalisierte die Anfallsursprungszone in das zu diskonnektierende Areal.

Hemisphärotomie (einschließlich aller Varianten der funktionellen Hemisphärektomie): Anfallsfreiheit erreichten 76% nach 5 Jahren (McGovern et al. 2019) bzw. 81% nach medianer Beobachtungszeit von 10 Jahren (Schramm et al. 2012), spezifische operative Komplikationen waren Hydrocephalus (11–12%), aseptische Meningitis (21–26%) (McGovern et al. 2019, Schramm et al. 2012) und intrakranielle Blutungen oder Thrombosen (11%) (McGovern et al. 2019), die Mortalität betrug 0% (McGovern et al. 2019, Schramm et al. 2012, Schusse et al. 2018). Postoperativ zu erwarten sind eine homonyme Hemianopsie zur Gegenseite und eine kontralaterale Hemiparese ohne Fingerfunktion. Eine Verschlechterung der Sprachfunktionen erlitten 18% nach linksseitiger Hemisphärotomie (Schusse et al. 2018), kein Patient/keine Patientin verlor die Gehfähigkeit. Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde von 85% der Patient:innen berichtet (Schramm et al. 2012).

Posteriore Diskonnektion: In der größten Serie mit 42 Patient:innen erreichten 74% Anfallsfreiheit nach 5 Jahren, es gab zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung (im Median 81 Monate postoperativ) keinen Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen (Rizzi et al. 2019). Postoperativ zu erwarten ist eine homonyme Hemianopsie zur Gegenseite. Komplikationen erlitten 5% der Patient:innen, einer mit einer extradurale Blutung mit Reoperation ohne permanentes neurologisches Defizit und ein weiterer mit einer permanenten Okulomotoriusparese.

#### Empfehlungen

1. Eine Hemisphärotomie bzw. posteriore Diskonnektion **soll** Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie nach Abschluss der prächirurgischen Diagnostik angeboten werden, wenn die Ursache der Epilepsie eine große hemisphärische bzw. auf den posterioren Quadranten beschränkte Pathologie ist.  
*Konsens; Konsensstärke 93,2%*

2. Es **soll** eine Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden, indem die Chance auf Anfallsfreiheit bzw. auf Reduktion der Anfallslast gegen das Risiko von postoperativen, dauerhaften und alltagsrelevanten neurologischen und neuropsychologischen Defiziten abgewogen wird.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

### **2.3.10.5 Wie wirksam sind die Laser- und Radiofrequenz-Thermoablation im Vergleich zu resektiven epilepsiechirurgischen Verfahren bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie hinsichtlich der Rate an Anfallsfreiheit? Wie sicher sind diese Verfahren im Vergleich zu resektiven epilepsiechirurgischen Verfahren hinsichtlich postoperativer neurologischer und neuropsychologischer Defizite?**

#### **Hintergrund**

Belastbare Daten liegen fast ausschließlich für die Laser-Ablation bei mesialer Temporallappenepilepsie (mTLE) vor. In einer Kohorten-Studie von 234 mit Laser-Thermoablation behandelten Patient:innen waren 12 Monate nach Intervention 58% anfallsfrei (Wu et al. 2019). Dies entspricht der Rate an anfallsfreien Patient:innen, die in einer randomisierten kontrollierten Studie durch eine anteriore Temporallappenteilresektion erreicht wurde (Wiebe et al. 2001). Nach einer Meta-Analyse ist allerdings die Rate an Anfallsfreiheit bei der Laser-Thermoablation (57%) – wahrscheinlich aufgrund des geringeren entfernten Gewebavolumens – sowohl gegenüber der bei anteriorer Temporallappenteilresektion (69%) als auch gegenüber der bei selektiver Amygdalahippocampektomie (66%) signifikant niedriger (Kohlhase et al. 2021). Eine weitere Meta-Analyse konnte bei Patient:innen mit mTLE zeigen, dass die Rate an post-interventioneller Anfallsfreiheit nach anteriorer Temporallappenresektion 70%, nach transsylvischer selektiver Amygdalohippocampektomie 72%, nach Laser-Thermoablation 59% und nach Radiofrequenz-Thermoablation 38% betrug (Marathe et al. 2021).

Nach Laser-Ablation in der sprachdominanten Hemisphäre fanden sich – im Vergleich zur anterioren Temporallappenresektion – geringere Defizite beim Benennen von Bildern (Gross et al. 2018).

Im Vergleich zu Patient:innen mit mTLE ist bei den mit Laser-Ablation behandelten Patient:innen mit extratemporalen Epilepsien einer Meta-Analyse zufolge die postoperative Rate anfallsfreier Patient:innen mit 50% etwas geringer (Barot et al. 2022). Bei hypothalamischen Hamartomen liegt die Rate anfallsfreier Patient:innen nach einer Laser-Operation mit etwa 80% vergleichbar der mittels Radiofrequenz-Thermoablation behandelten Patient:innen (Du et al. 2017).

Der minimal-invasive Charakter der Laser- und Radiofrequenz-Thermoablation (Voges et al. 2017) spiegelt sich im Vergleich zu resektiven Verfahren in einer verkürzten Liegezeit im Krankenhaus und in der wiederholbaren Durchführung des Verfahrens wider. Generell wird die Indikationsstellung bei der Laser- (Büntjen et al. 2017) und der Radiofrequenz- (Voges et al. 2017, Wellmer et al. 2016) Thermoablation durch die Lokalisation, die Konfiguration und die Größe der postulierten epileptogenen Zone (bzw. Läsion) wesentlich bestimmt. Die Laser-Ablation fand allerdings bislang in

Deutschland, Österreich und der Schweiz nur eine geringe Verbreitung, da die meisten Kostenträger die Prozedur nicht ausreichend refinanzieren.

### Empfehlungen

1. Bei mesialer Temporallappenepilepsie **kann** die Laser-Thermoablation **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,1%*
2. Der Einsatz der Laser- und Radiofrequenz-Thermoablation **kann** bei hypothalamischen Hamartomen, periventrikulären Heterotopien und fokalen kortikalen Dysplasien als Ursache der Epilepsie **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 97,5%*
3. Die Laser- und Radiofrequenz-Thermoablation **sollte** nur nach standardisierter prächirurgischer Diagnostik und an ausgewiesenen Zentren mit entsprechender epileptologischer und neurochirurgisch-stereotaktischer Expertise durchgeführt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 97,6%*

### 2.3.10.6 Wie wirksam ist die stereotaktische Radiochirurgie im Vergleich zu resektiven epilepsiechirurgischen Verfahren bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie hinsichtlich der Rate an Anfallsfreiheit? Wie sicher sind diese Verfahren im Vergleich zu resektiven epilepsiechirurgischen Verfahren hinsichtlich postoperativer neurologischer und neuropsychologischer Defizite?

#### Hintergrund

Für die stereotaktische Radiochirurgie (mittels Gamma-Knife oder Linear-Beschleuniger) liegen belastbare Daten ausschließlich bei der Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) vor. In einer randomisierten kontrollierten Studie über 3 Jahre führte dieses Verfahren im Vergleich zur anterioren Temporallappenteilresektion seltener (52 vs. 78%) zu Anfallsfreiheit (Barbaro et al. 2018). Das Ausmaß neuropsychologischer Defizite unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Die Studie konnte ihr ursprüngliches Ziel – den Beleg der Nicht-Unterlegenheit der stereotaktischen Radiochirurgie gegenüber einem resektiven Verfahren – nicht erreichen, da nicht genügend Patient:innen der Randomisierung zustimmten und die als Standard anerkannte anteriore Temporallappenteilresektion vorzogen (Jehi 2018). Eine Meta-Analyse konnte bei Patient:innen mit mTLE zeigen, dass die Rate an post-interventioneller Anfallsfreiheit nach anteriorer Temporallappenresektion 70%, nach transsyllvischer selektiver Amygdalohippocampektomie 72% und nach stereotaktischer Radiochirurgie 50% beträgt (Marathe et al. 2021).

Ein methodenbedingter Nachteil der stereotaktischen Radiochirurgie besteht in der verzögert auftretenden Anfallsfreiheit und dem erhöhten Risiko klinisch relevanter Nebenwirkungen (Ödembildung 39% vs. 11% bei Resektionen) (Barbaro et al. 2018).

Für andere radiochirurgische Verfahren, d.h. die interstitielle Radiochirurgie bei hypothalamischen Hamartomen und die fraktionierte Bestrahlung bei temporalen und extratemporalen Epilepsien,

liegen nur Fallstudien mit geringen Patient:innenzahlen vor (Schulze-Bonhage et al. 2008, Rauch et al. 2012). Bei hypothamischen Hamartomen führen ablativ Verfahren im Vergleich zu der stereotaktischen und der interstitiellen Radiochirurgie zu geringeren Komplikationsraten und besseren Anfallsprognosen (Shirozu et al. 2020, Barot et al. 2022). Ein Nachteil liegt in möglicherweise wiederholt notwendigen Interventionen.

### Empfehlungen

1. Die stereotaktische Radiochirurgie **soll** bei mesialer Temporallappenepilepsie **nicht** zum Einsatz kommen.  
*Konsens; Konsensstärke 93,1%*
2. Nach Abwägung der methodenbedingten Vor- und Nachteile der stereotaktischen Radiochirurgie im Vergleich zu resektiven oder ablativen Verfahren **kann** im Einzelfall der Einsatz der verschiedenen Methoden der Radiochirurgie bei extratemporalen Epilepsien und beim hypothalamischen Hamartom **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke 94,9%*

### 2.3.10.7 Wie wirksam sind palliative epilepsiechirurgische Verfahren bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie im Vergleich zur weiteren konservativen Therapie hinsichtlich der Reduktion der Anfallslast (Anfallsfrequenz/-schwere)? Wie sicher sind die Verfahren hinsichtlich postoperativer neurologischer und neuropsychologischer Defizite?

#### Hintergrund

Werden Patient:innen mit Anfallssuppressiva oder mit auf Anfallsfreiheit zielender Epilepsiechirurgie nicht anfallsfrei, können weiterbestehende Anfälle je nach Anfallsart Grund für eine reduzierte Lebensqualität sowie erhöhte Morbidität und Mortalität sein. Als weitere Option stehen dann palliative epilepsiechirurgische Verfahren zur Verfügung. „Palliativ“ bedeutet hier, dass das primäre chirurgische Ziel nicht Anfallsfreiheit, sondern die Verminderung der Anfallslast und somit die Verbesserung der Lebensqualität ist. Ähnlich wie die Stimulationsverfahren (siehe 3.11.1) können palliative Operationen Schwere und Häufigkeit von Anfällen und die damit verbundenen Folgen der Epilepsie mindern (Englot et al. 2017), z.B. durch eine Reduktion der Frequenz bilateral tonisch-klonischer Anfälle oder wiederholt auftretender Status epileptici. Durchaus können jedoch manche der Verfahren auch zu Anfallsfreiheit führen.

Methodisch kommen Diskonnektionseingriffe und subpiale Transsektionen zum Einsatz. Diese Verfahren zielen darauf ab, die Ausbreitung von Anfällen zu verhindern. Die Kallosotomie (offene Operation oder Laser-Ablation) verhindert Sturzanfälle bei 67–91% der Patient:innen; nach 5 Jahren sind noch 35% frei von Sturzanfällen (Sunaga et al. 2009, Chan et al. 2018). Multiple subpiale Transsektionen führen bei einem Anfallsursprung in eloquentem Kortex in 33–71% der Fälle zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 95%; ein vermehrtes Auftreten von fokalen bewusst erlebten Anfällen wurde bei 15–20% der Patient:innen berichtet (Spencer et al. 2002).

Die Durchtrennung der interhemisphärischen Verbindungen im Rahmen der Kallosotomie führt klinisch zu einem Split-Brain Syndrom. Bei typischer Sprachdominanz in der linken Hemisphäre können Gegenstände im linken Gesichtsfeld nicht mehr benannt werden (De Haan et al. 2020). Zudem ist der koordinierte Einsatz beider Hände erschwert (Alien-Hand-Syndrom).

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie, die keine Kandidat:innen für einen auf Anfallsfreiheit zielenden epilepsiechirurgischen Eingriff sind und bei denen ein hohes Risiko für Morbidität und Mortalität durch die weiterbestehenden Anfälle besteht, **können** palliative epilepsiechirurgische Eingriffe **erwogen werden**.

*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*

## 2.3.11 Extra- und intrakranielle Stimulationsverfahren

### 2.3.11.1 Wie wirksam sind extra- und intrakranielle Stimulationsverfahren bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie im Vergleich zur weiteren konservativen Therapie hinsichtlich der Reduktion der Anfallslast (Anfallsfrequenz/-schwere)? Wie sicher sind die Verfahren hinsichtlich neurologischer und neuropsychologischer Defizite?

#### Hintergrund

Alle extra- und intrakraniellen Stimulationsverfahren zielen primär auf eine Reduktion der Anfallsfrequenz und nicht auf Anfallsfreiheit, sie verfolgen also einen palliativen Ansatz. Für die zervikale Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation (THS) im anterioren Thalamus (ANT) existieren randomisierte kontrollierte Studien, die eine im Vergleich zu implantierten Kontrollen mit subtherapeutischer (VNS) bzw. ohne (ANT-THS) Stimulation eine signifikant größere Reduktion der Anfallsfrequenz nach 3 Monaten (Fisher et al. 2010, The Vagus Nerve Stimulation Study Group 1995) belegen. Nur bei einzelnen Patient:innen kommt es zu einer langjährig anhaltenden Anfallsfreiheit (Englot et al. 2011, Panebianco et al. 2015, Sprengers et al. 2017).

Longitudinale Studien haben gezeigt, dass mit zunehmender Dauer der Stimulation der Anteil an Patient:innen mit weniger Anfällen steigt bzw. die Frequenz epileptischer Anfälle im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor Beginn der Stimulation abnimmt. So waren bei VNS nach einem Jahr in fünf Beobachtungsstudien im Mittel 35% weniger Anfälle aufgetreten (Touma et al. 2022), nach mehr als einem Jahr Stimulation waren dies knapp über 50% weniger Anfälle (Englot et al. 2011). Bei der THS des ANT waren nach einem Jahr 43% und nach 5 Jahren 68% Responder, d.h. mehr als 50% weniger Anfälle unter Stimulation (Salanova et al. 2015). Bei diesen Langzeit-Studien sind allerdings Faktoren, wie eine veränderte anfallssuppressive Medikation und eine abnehmende Patient:innenzahl im zeitlichen Verlauf der Beobachtung zu berücksichtigen.

Unter VNS kommt es bei 50% der Patient:innen zu Heiserkeit und Husten (Panebianco et al. 2015). Die Inzidenz dieser Beschwerden ist am Anfang der Therapie wahrscheinlich höher, meist werden diese aber von den Patient:innen toleriert. In der o.g. randomisierten kontrollierten Studie zu ANT-THS berichteten 8 von 54 Patient:innen (15%) eine Depression und 7 von 54 Patient:innen (13%) Gedächtnisstörungen (Fisher et al. 2010). In einer Fallserie mit 9 Patient:innen mit ANT-THS zeigte sich bei fast allen Patient:innen eine enge zeitliche Korrelation zwischen der Stimulation und elektrophysiologischen sowie klinischen Arousals, 6 Patient:innen berichteten über diffuse neuropsychiatrische Störungen (Voges et al. 2015).

Für die THS an anderen intrakraniellen Zielstrukturen, für die aurikuläre VNS, für zervikale VNS-Systeme mit EKG-getriggter closed-loop-Funktion und für die transkranielle Gleichstrom- (Schulze-Bonhage et al. 2023) oder Magnetstimulation liegen entweder Studiendaten mit geringer Evidenz oder negativem Ergebnis vor. Die responsive Stimulation mit intrakraniellen Elektroden ist in Europa zurzeit nicht zugelassen.

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie, die nicht für einen resektiven oder ablativen epilepsiechirurgischen Eingriff infrage kommen, **kann** die zervikale VNS oder die THS des anterioren Thalamus **erwogen werden**.\*  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

\*Eine Autorin mit moderaten Interessenskonflikten zum Thema „Neurostimulation“ hat sich bei der Abstimmung zu dieser Empfehlung enthalten.

## 2.3.12 Postoperative Betreuung

### 2.3.12.1 Welche Maßnahmen nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff bezüglich der frühen postoperativen Versorgung, der Rehabilitation, des möglichen Absetzens der Anfallssuppressiva und der Nachsorge nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff sind sinnvoll?

#### Hintergrund

Frühe postoperative Versorgung: Unter neurochirurgischen Gesichtspunkten unterscheidet sich die frühe postoperative Versorgung nicht von der nach anderen vergleichbaren Eingriffen. Aus epileptologischer Sicht beinhaltet sie zudem die Dokumentation und Prävention akuter oder früher postoperativer Anfälle. In den ersten postoperativen Tagen kann es durch Einsatz von Anästhetika und die damit wahrscheinlich einhergehende hepatische Enzyminduktion zu einem Abfall der Serumkonzentration der Anfallssuppressiva kommen (gezeigt für Lamotrigin, Paul et al. 2007). In einer Meta-Analyse mit 17 Studien traten bei 23% der Patient:innen innerhalb der ersten 30 Tagen nach Resektion Anfälle auf; diese Patient:innen mit frühen Anfällen waren 1 Jahr nach Resektion signifikant seltener anfallsfrei (39%) als Patient:innen ohne frühe post-operative Anfälle (74%) (Giridharan et al. 2016).

Postoperative Rehabilitation: Die Rehabilitation zielt maßgeblich auf das neuropsychologische und soziale Outcome. Patient:innen profitieren von Rehabilitation bzgl. ihrer Gedächtnisfunktionen (Mazur-Mosiewicz et al. 2015). Es wurde als vorteilhaft beschrieben, spezifische, risikomindernde und explizit interdisziplinäre, also multiprofessionelle Beratungsangebote vorzuhalten (Kemp et al. 2016, Ozanne et al. 2016). Ein erster Schritt ist das langjährig etablierte Konzept der Anschlussrehabilitation (AHB, für Anschlussheilbehandlung) als besondere Form der medizinischen Rehabilitation direkt nach der Akutbehandlung, um eine möglichst komplikationslose berufliche (Wieder-)Eingliederung zu planen (DRV 2017). Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist eine Indikation für eine AHB (vergleiche hierzu den Hintergrundtext und die Empfehlungen in Abschnitt 2.5.12). Eine kontrollierte Studie hat gezeigt, dass eine AHB eine signifikant positive Auswirkung auf die berufliche Entwicklung und den Beschäftigungsstatus 2 Jahre nach Epilepsiechirurgie unabhängig von Faktoren wie Anfallsfreiheit, Alter und präoperativer Beschäftigungssituation hat (Thorbecke et al. 2014).

Postoperative anfallssuppressive Medikation: Viele Patient:innen verbinden mit der Epilepsiechirurgie nicht nur die Hoffnung auf Anfallsfreiheit, sondern auch ein Leben ohne Anfallssuppressiva. In einer internationalen, multizentrischen Studie wurde bei mehr als 800 epilepsiechirurgisch behandelten Patient:innen das Anfallsrisiko nach Absetzen der Anfallssuppressiva untersucht; die Rezidivrate betrug nach 5 Jahren ungefähr 30% und nach 10 Jahren ungefähr 40% (Ferreira-Atuesta et al. 2023). Unabhängige Prädiktoren für ein Rezidiv von Anfällen (außer Auren) waren Auren nach Resektion, präoperativ fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle, eine kürzere Zeit zwischen Operation und Beginn des Absetzens des Anfallssuppressivums und eine höhere Anzahl an Anfallssuppressiva zum Zeitpunkt der Operation (Ferreira-Atuesta et al. 2023).

Langfristige postoperative Nachsorge: Die Nachsorge mit ggf. wiederholten Kontrolluntersuchungen wird in den epilepsiechirurgischen Zentren unterschiedlich gehandhabt.

Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff kommt es bei 4% der Patient:innen zu neu auftretenden psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (Asadi-Pooya et al. 2016, Markuola et al. 2013).

## Empfehlungen

1. In die frühe postoperative Versorgung **sollte** ein Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie mit epileptologischer Expertise eingebunden sein.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*
2. Falls Bedarf an postoperativer Rehabilitation besteht, **sollen** die Betroffenen zur Antragstellung angeregt werden (siehe Kapitel 2.5.12 „Medizinische Rehabilitation“).  
*Konsens; Konsensstärke 94,2%*
3. Ein Absetzen von Anfallssuppressiva **kann** bei Anfallsfreiheit von 12–24 Monaten nach Entfernung des Anfallsfokus **erwogen werden**. Die Entscheidung **soll** gemeinsam mit dem Patient:innen und ggf. nach Rücksprache mit dem Epilepsiezentrum getroffen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
4. Bei den Kontrolluntersuchungen 1–2 Jahre postoperativ **sollen** die Entwicklung der psychosozialen Lebenssituation evaluiert und ggf. geeignete Interventionen, z.B. hinsichtlich der Anpassung der beruflichen Perspektive, initiiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,2%*

5. Bei Wiederauftreten von Anfällen nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff **sollte** eine erneute Video-EEG Evaluation durchgeführt werden, um die Ursache dieser Anfälle zu bestimmen bzw. neue psychogene nicht-epileptische Anfälle auszuschließen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,1%*

### 2.3.12.2 Welche Anforderungen bestehen an die neuropathologische Diagnostik nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff und wie ist sie klinisch zu nutzen?

#### Hintergrund

Für die neuropathologische Aufarbeitung und die diagnostische Interpretation epilepsiechirurgisch gewonnener Gewebeproben bestehen von Expert:innen formulierte Standards (Blümcke et al. 2016, Aronica und Mühlebner 2017). Die häufigsten Diagnosen und die damit verbundenen Raten an Anfallsfreiheit wurden in einem großen europäischen Register ausgewertet (Blümcke et al 2017, Lamberink et al. 2020). Die neuropathologische Untersuchung epilepsiechirurgischer Resektate dient der Qualitätssicherung im Sinne einer Überprüfung der präoperativen artdiagnostischen Einschätzung einer Läsion sowie der Erkennung bisher unbekannter, therapeutisch relevanter Diagnosen, wie z.B. höhergradigen Tumoren. Die genetische Untersuchung des Resektats bedarf der Einwilligung durch die Patient:innen.

#### Empfehlungen

1. Neurochirurgischerseits **soll** eine repräsentative Probe des epileptogenen Areal (soweit verfügbar, läsionelles Gewebe, aber auch makroskopisch und MR-tomographisch unauffälliges Gewebe) in ihrem anatomischen Zusammenhang zur neuropathologischen Aufarbeitung eingesandt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*
2. Das Gewebe **soll** in Paraffin eingebettet und archiviert werden. Das routinemäßige Asservieren tiefgefrorener Proben für eventuelle genetische oder weitere Untersuchungen **kann erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,6%*
3. Das Gewebe **soll** ein:e in den typischen epilepsiechirurgischen Diagnosen erfahrene:r Facharzt/Fachärztin für Neuropathologie untersuchen. Es **sollen** international anerkannte Begriffe und Diagnosekriterien verwendet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*
4. Das Ergebnis der neuropathologischen Untersuchung epilepsiechirurgischer Resektate **soll** bei der prognostischen Einschätzung des Rezidivrisikos, der Planung diagnostischer Kontrolluntersuchungen sowie weiterer Therapieoptionen berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,3%*

### 2.3.13 Referenzen

- Ahnlide J-A, Rosén I, Lindén-Mickelsson Tech P, Källén K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2007;48:579-588.
- Alexandratou I, Patrikelis P, Messinis L, Alexoudi A, Verentzioti A, Stefanatou M, et al. Long-term neuropsychological outcomes following temporal lobe epilepsy surgery: an update of the literature. *Healthcare* 2021;9:1,156.
- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:170-180.
- Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handbook of clinical neurology* 2017;145:193-216.
- Asadi-Pooya AA, Asadollahi M, Tinker J, Nei M, Sperling MR. Post-epilepsy surgery psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2016;57:1,691-1,696.
- Bach Justesen A, Foged MT, Fabricius M, Skaarup C, Hamrouni N, Martens T, et al. Diagnostic yield of high-density versus low-density EEG: The effect of spatial sampling, timing and duration of recording. *Clin Neurophysiol* 2019;130:2,060-2,064.
- Bagić AI, Bowyer SM, Kirsch HE, Funke ME, Burgess RC; ACMEGS Position Statement Committee. American Clinical MEG Society (ACMEGS) Position Statement #2: The value of Magnetoencephalography (MEG)/Magnetic Source Imaging (MSI) in noninvasive presurgical mapping of eloquent cortices of patients preparing for surgical interventions. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:189-195.
- Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, Chang EF, Broshek DK, Langfitt JT, Yan G, et al. 2018. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia* 2018;59:1,198-1,207.
- Barot N, Batra K, Zhang J, Klem ML, Castellano J, Gonzalez-Martinez J, et al. Surgical outcomes between temporal, extratemporal epilepsies and hypothalamic hamartoma: Systematic review and meta-analysis of MRI-Guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2022;93:133-143.
- Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, Barr W, Helmstaedter C, Hermann BP, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021. *Epilepsia* 2019;60:1,794-1,796.
- Beghi E. Social functions and socioeconomic vulnerability in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;100:106363.
- Bell GS, de Tisi J, Gonzalez-Fraile JC, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:933-940.

- Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019;60:1,054-1,068.
- Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000;41:1,346-1,349.
- Bjørnæs H, Stabell KE, Heminghyt E, Røste GT, Bakke SJ. Resective surgery for intractable focal epilepsy in patients with low IQ: Predictors for seizure control and outcome with respect to seizures and neuropsychological and psychosocial functioning. *Epilepsia* 2004;45:131-139.
- Blümcke I, Aronica E, Miyata H, Sarnat HB, Thom M, Roessler K, et al. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2016;57(3):348-358.
- Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1,648-1,656.
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia* 2010;51:583-91.
- Brückner K. Standard der neuropsychologischen Testung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Epileptol* 2012;25:259-263.
- Büntjen L, Voges J, Heinze HJ, Hinrichs H, Schmitt FC. Stereotaktische Laserablation - Technische Konzepte und klinische Anwendungen. *Zeitschrift für Epileptologie* 2017;30:152-161.
- Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012;16:1-163.
- Chan AY, Rolston JD, Lee B, Vadera S, Englot DJ. Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: A meta-analysis. *J Neurosurg* 2018;1;1-10.
- Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Turak B, Mann MW, Daumas-Duport C, et al. Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012;53:349-358.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279-286.
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Fauser S, Grewe P, Hopf JL, et al. Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia* 2019;60:233-245.

- Cox F, Reus E, Widman G, Zwemmer J, Visser G. Epilepsy monitoring units can be safe places; a prospective study in a large cohort. *Epilepsy Behav* 2020;102:106718.
- De Haan EHF, Corballis PM, Hillyard SA, Marzi CA, Seth A, Lamme VAF, et al. Split-Brain: What we know now and why this is important for understanding consciousness. *Neuropsychol Rev* 2020;30:224-233.
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV), Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation Bereich Sozialmedizin (Hrsg). Medizinische Voraussetzungen der Anschlussrehabilitation (AHB). Indikationskatalog für die Anschlussrehabilitation (AHB) Stand 12.2017.
- Dobesberger J, Höfler J, Leitinger M, Kuchukhidze G, Zimmermann G, Thomschewski A, et al. Personalized safety measures reduce the adverse event rate of long-term video EEG. *Epilepsia Open* 2017;18: 400-414.
- Du VX, Gandhi SV, Rekate HL, Mehta AD. Laser interstitial thermal therapy: A first line treatment for seizures due to hypothalamic hamartoma? *Epilepsia* 2017;58: 77-84.
- Duez L, Tankisi H, Hansen PO, Sidenius P, Sabers A, Pinborg LH, et al. Electromagnetic source imaging in presurgical workup of patients with epilepsy: A prospective study. *Neurology* 2019;92:576-586.
- Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol* 2016;15:420-433.
- Engel J Jr., McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-930.
- Engel J Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, 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;60:538-547.
- Englot DJ, Birk H, Chang EF. Seizure outcomes in nonresective epilepsy surgery: An update. *Neurosurg Rev* 2017;40:181-194.
- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: A review. *J Neurosurg* 2011;115:1,248-1,255.
- Faught E, Richman J, Martin R, Funkhouser E, Foushee R, Kratt P, et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries. *Neurology* 2012;78:448-453.
- Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, Staack AM, Steinhoff BJ, Strobl K, et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015;56:66-76.
- Feindel W, Leblanc R, de Almeida AN. Epilepsy surgery: historical highlights 1909-2009. *Epilepsia* 2009;50:131-151.

- Ferreira-Atuesta C, de Tisi J, McEvoy AW, Miserocchi A, Khoury J, Yardi R, et al. Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults. *Brain* 2023;146:2.389-2.398.
- Finlayson J, Morrison J, Jackson A, Mantry D, Cooper SA. Injuries, falls and accidents among adults with intellectual disabilities. Prospective cohort study. *JIDR* 2010;54:966-980.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Foerster O, Penfield W. The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation. *Brain* 1930;53:99-119.
- Foged MT, Martens T, Pinborg LH, et al. Diagnostic added value of electrical source imaging in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A prospective study. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:324-329.
- Frey K, Zöllner JP, Knake S, Oganian Y, Kay L, Mahr K, et al. A. Risk incidence of fractures and injuries: a multicenter video-EEG study of 626 generalized convulsive seizures. *J Neurol* 2020;267:3.632-3.642.
- Giridharan N, Horn PS, Greiner HM, Holland KD, Mangano FT, Arya R. Acute postoperative seizures as predictors of seizure outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy research* 2016;127:119-125.
- Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Gea M, Fumanal A, Cáceres C, et al. Clinical predictors of adverse events during continuous video-EEG monitoring in an epilepsy unit. *Epileptic Disord* 2020;22:449-454.
- Grivas A, Schramm J, Kral T, von Lehe M, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly. Seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006;47:1,364-1,372.
- Gross RE, Matthew A, Stern JT, Willie RE, Fasano AM, Saindane BP, et al. Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 2018;83:575-587.
- Grünwald F, Menzel C, Pavics L, Bauer J, Hufnagel A, Reichmann K, et al. Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using technetium-99m-ECD. *J Nucl Med* 1994;35:1,896-1,901.
- Haag A, Knake S, Hamer HM, Boesebeck F, Freitag H, Schulz R et al. The Wada test in Austrian, Dutch, German and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav* 2008;13:83-89.
- Haddad AF, Young JS, Berger MS, Tarapore PE. Preoperative applications of navigated transcranial magnetic stimulation. *Front Neurol* 2021;11:628903.

- Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon CS, et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54:840-847.
- Hakimi AS, Spanaki MV, Schuh LA, Smith BJ, Schultz L. A survey of neurologists' views on epilepsy surgery and medically refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13:96-101.
- Hebel J, Holtkamp M. Epilepsiechirurgie bei älteren Patienten. *Zeitschrift für Epileptologie* 2022;35:156-164.
- Hellwig S, Mamalis P, Feige B, Schulze-Bonhage A, van Elst LT. Psychiatric comorbidity in patients with pharmacoresistant focal epilepsy and psychiatric outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2012;23:272-279.
- Helmstaedter C, Elger CE, Witt JA. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure* 2016;36:63-69.
- Helmstaedter C. Neuropsychology in the care of people with epilepsy. Montrouge: John Libbey Eurotext 2011.
- Henry TR, Babb TL, Engel J, Mazziotta JC, Phelps ME, Crandall PH. Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994;36:925-927.
- Hohmann L, Bien CG, Holtkamp M, Grewe P. How patients psycho-social profile contributes to decision making in epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia* 2023;64:678-691.
- Hrazdil C, Roberts JI, Wiebe S, Sauro K, Vautour M, Hanson A, et al. Patient perceptions and barriers to epilepsy surgery: evaluation in a large health region. *Epilepsy Behav* 2013;28:52-65.
- Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2018;89:1,138-1,144.
- Jaisani Z, Miletich RS, Ramanathan M, Weinstock AL. Clinical FDG-PET Findings in patients with temporal lobe epilepsy: Concordance with EEG and MRI. *J Neuroimaging* 2020;30:119-125.
- Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016;57:1,735-1,747.
- Jehi L, Jette N, Kwon CS, Josephson CB, Burneo JG, Cendes F, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert consensus recommendations from the surgical therapies commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2022;doi: 10.1111/epi.17350.
- Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, Bartolomei F, Bingaman W, Braun K, et al. Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2021;90:927-939.

- Jehi L. How can we guide patient choice between “Minimally invasive” radiosurgery versus resective epilepsy surgery? *Epilepsy Currents* 2018;18:367-368.
- Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA* 2015;313:285-293.
- Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2010;18:3-12.
- Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, et al. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol* 2000;48:88-96.
- Katz JS, Abel TJ. Stereoelectroencephalography Versus Subdural Electrodes for localization of the epileptogenic zone: What is the evidence? *Neurotherapeutics* 2019;16:59-66.
- Kemp S, Garlovsky J, Reynders H, Caswell H, Baker G, Shah E. Predicting the psychosocial outcome of epilepsy surgery: A longitudinal perspective on the burden of normality. *Epilepsy & Behavior* 2016;60:149-152.
- Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2.133-2.138.
- Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. 18F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: Comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43:1,167-1,174.
- Kinney MO, Kovac S, Diehl B. Structured testing during seizures: A practical guide for assessing and interpreting ictal and postictal signs during video EEG long term monitoring. *Seizure* 2019;72:13-22.
- Knake S, Haag A, Hamer HM, Dittmer C, Bien S, Oertel WH, Rosenow F. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage* 2003;19:1,228-1,232.
- Kobulashvili T, Höfler J, Dobesberger J, Ernst F, Ryvlin P, Cross JH, et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 2016;38:38-45.
- Koch-Stöcker S, Schmitz B, Kanner AM. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013;54:46-52.
- Koch-Stoecker SC, Bien CG, Schulz R, May TW. Psychiatric lifetime diagnoses are associated with a reduced chance of seizure freedom after temporal lobe surgery. *Epilepsia* 2017;58:983-993.
- Kohlhase K, Zöllner JP, Tandon N, Strzelczyk A, Rosenow F. Comparison of minimally invasive and traditional surgical approaches for refractory mesial temporal lobe epilepsy: A systematic Review and Meta-analysis of outcomes. *Epilepsia* 2021;62:831-845.
- Kovac S, Vakharia VN, Scott C, Diehl B. Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure* 2017;44:125-136.

- Krayenbühl H, Hess R, Weber G. Elektroenzephalographische und therapeutische Ergebnisse in der Behandlung von 21 Fällen mit sogenannter Temporallappenepilepsie. *Zentralbl Neurochir* 1954;14:205-211.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1,069-1,077.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-319.
- Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19:748-757.
- Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clinical Neurophysiology* 2003;114:63-69.
- Lascano AM, Perneger T, Vulliemoz S, et al. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:150-155.
- Lezaic N, Gore G, Josephson CB, Wiebe S, Jetté N, Keezer MR. The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2019;60:1,325-1,340.
- Liu Q, Ganzetti M, Wenderoth N, Mantini D. Detecting large-scale brain networks using EEG: Impact of electrode density, head modeling and source localization. *Front Neuroinform* 2018;12;4.
- LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, Mintzer S. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:342-348.
- Malmgren K, Olsson I, Engman E, Flink R, Rydenhag B. Seizure outcome after resective epilepsy surgery in patients with low IQ. *Brain* 2008;131:535-542.
- Marathe K, Alim-Marvasti A, Dahele K, Xiao F, Buck S, O'Keefe AG, et al. Resective, ablative and radiosurgical interventions for drug resistant mesial temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Front Neurol* 2021;12:777845.
- Markoula S, de Tisi J, Foong J, Duncan JS. De novo psychogenic nonepileptic attacks after adult epilepsy surgery: an underestimated entity. *Epilepsia* 2013;54:159-162.
- Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, Dykeman J, Lenders T, Brooks BL et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. *Epilepsia* 2015;56:735-744.
- McGovern RA, Moosa ANV, Jehi L, Busch R, Ferguson L, Gupta A, et al. Hemispherectomy in adults and adolescents: Seizure and functional outcomes in 47 patients. *Epilepsia* 2019;60:2,416-2,427.

- Mouthaan BE, Rados M, Boon P, et al. Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clinical Neurophysiology* 2019;130:845-855.
- Murakami H, Wang ZI, Marashly A, Krishnan B, Prayson RA, Kakisaka Y, et al. Correlating magnetoencephalography to stereo-electroencephalography in patients undergoing epilepsy surgery. *Brain* 2016;139:2,935-2,947.
- O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445-454.
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
- Ozanne A, Graneheim UH, Ekstedt G, Malmgren K. Patients expectations and experiences of epilepsy surgery- A population-based long-term qualitative study. *Epilepsia* 2016;57:605-611.
- Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD002896.
- Paul F, Veauthier C, Fritz G, Lehmann TN, Aktas O, Zipp F, et al. Perioperative fluctuations of lamotrigine serum levels in patients undergoing epilepsy surgery. *Seizure* 2007;16:479-484.
- Pegna AJ, Qayoom Z, Gericke CA, Landis T, Seeck M. Comprehensive postictal neuropsychology improves focus localization in epilepsy. *Eur Neurol* 1998;40:207-211.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown and Company 1954.
- Privitera MD, Morris GL, Gilliam F. Postictal language assessment and lateralization of complex partial seizures. *Ann Neurol* 1991;30:391-396.
- Punia V, Abdelkader A, Busch RM, Gonzalez-Martinez J, Bingaman W, Najm I, et al. Time to push the age limit: epilepsy surgery in patients 60 years or older. *Epilepsia Open* 2018;3:73-80.
- Rampp S, Stefan H, Wu X, Kaltenhäuser M, Maess B, Schmitt FC, et al. Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*. 2019;142:3,059-3,071.
- Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108:1,306-1,314.
- Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord* 2015;17:19-31.
- Rauch C, Semrau S, Fietkau R, Rampp S, Kasper B, Stefan H. Long-term experience with fractionated stereotactic radiotherapy in pharmacoresistant epilepsy: Neurological and MRI changes. *Epilepsy Research* 2012;99:14-20.

- Rayner G, Wilson SJ. Psychiatric care in epilepsy surgery: who needs it? *Epilepsy currents* 2012;12:46-50.
- Rizzi M, Revay M, D'orio P, Scarpa P, Mariani V, Pelliccia V, et al. Tailored multilobar disconnective epilepsy surgery in the posterior quadrant. *J Neurosurg* 2019;26:1-13.
- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Mortality in people with intellectual disabilities and epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2015;29:123-133.
- Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Surgical Task Force, commission on therapeutic strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2013;54:2,025-2,035.
- Rosenow F, Bast T, Czech T, Feucht M, Hans VH, Helmstaedter C, et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia* 2016;57:1,215-1,220.
- Rosenow F, Bast T, Czech T, Hans VH, Helmstaedter C, Huppertz HJ, et al. Qualitätsleitlinien für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie : 1. Neufassung, *Nervenarzt* 2014;85:753-756.
- Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1,683-1,700.
- Rubboli G, Beniczky S, Claus S, Canevini MP, Kahane P, Stefan H, et al. A European survey on current practices in epilepsy monitoring units and implications for patients' safety. *Epilepsy Behav* 2015;44:179-184
- Ruis C. Monitoring cognition during awake brain surgery in adults: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;40:1,081-1,104.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-977.
- Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015;84:1,017-1,025.
- Sawant N, Ravat S, Muzumdar D, Shah U. Is psychiatric assessment essential for better epilepsy surgery outcomes? *Int J Surg* 2016; 36:460-465.
- Schramm J, Delev D, Wagner J, Elger CE, von Lehe M. Seizure outcome, functional outcome and quality of life after hemispherectomy in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1,603-1,612.
- Schulze-Bonhage A, Hirsch M, Knake S, Kaufmann E, Kegele J, Rademacher M, et al. Focal Cortex Stimulation with a novel implantable device and antiseizure outcomes in 2 prospective multicenter single-arm trials. *JAMA Neurol* 2023:e230066.

- Schulze-Bonhage A, Trippel M, Wagner K, Bast T, Deimling FV, Ebner A, Elger C, et al. 2008. Outcome and predictors of interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy. *Neurology* 2008;71:277-282.
- Schusse CM, Smith K, Drees C. Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature. *J Neurosurg* 2018;128:853-861.
- Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet* 2020;29:735-748.
- Sharma P, Seeck M, Beniczky S. Accuracy of interictal and ictal electric and magnetic source imaging: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2019;10:1,250.
- Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence. *Epilepsia Open* 2020;5:107-120.
- Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: An international meta-analysis. *Epilepsia* 2002;43:141-145.
- Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 2016;86:1,938-1,944.
- Spinelli L, Baroumand AG, Vulliemoz S, Momjian S, Strobbe G, van Mierlo P, et al. Semi-automatic interictal electric source localization based on long-term EEG monitoring: a prospective study. *Epilepsia* 2023;64:951-961.
- Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD008497.
- Staljanssens W, Strobbe G, Van Holen R, Keereman V, Gadeyne S, Carrette E, et al. EEG source connectivity to localize the seizure onset zone in patients with drug resistant epilepsy. *Neuroimage: Clinical* 2017;16:689-698.
- Steinbrenner M, Duncan JS, Dickson J, Rathore C, Wächter B, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2022;63:1,238-1,252.
- Steinbrenner M, Kowski AB, Holtkamp M. Referral to evaluation for epilepsy surgery: Reluctance by epileptologists and patients. *Epilepsia* 2019;60:211-219.
- Steinbrenner M, Tito T, Dehnicke C, Holtkamp M. Predictors and reasons for epilepsy patients to decline surgery: a prospective study. *J Neurol* 2023;270:2.302-2.307.
- Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BP, Jansen FE, Braun KP. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: A systematic review. *Epileptic Disord* 2018;20:99-115.
- Sulc V, Stykel S, Hanson DP, Brinkmann BH, Jones DT, Holmes DR, et al. Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. *Neurology* 2014;82:932-939.

- Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizure* 2009;18:125-128.
- Sveikata L, Kavan N, Pegna AJ, Seeck M, Assal F, Momjian S, et al. Postoperative memory prognosis in temporal lobe epilepsy surgery: The contribution of postictal memory. *Epilepsia* 2019;60:1,639-1,649.
- Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2017;88:395-402.
- Tandon N. Cortical mapping by electrical stimulation of subdural electrodes: language areas. In: Lüders HO (Hrsg.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Taylor & Francis Ltd 2008:1,001-1,015.
- Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1,188-1,198.
- Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy* 2010;89:310-318.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-230.
- Thorbecke R, Hötger B. Postsurgical rehabilitation. In: Lüders H (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Taylor & Francis Ltd; 2008:1,319-1,328.
- Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, Ebner A, Bien CG, Specht U. Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2014;55:725-733.
- Tomás J, Pittau F, Hammers A, Bouvard S, Picard F, Vargas MI, et al. The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1.806-1.816.
- Toth M, Papp KS, Gede N, Farkas K, Kovacs S, Isnard J, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2019;70:12-19.
- Touma L, Dansereau B, Chan AY, Jetté N, Kwon CS, Braun KPJ, et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia* 2022;63:1.314-1.329.
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI, Wongwiangjunt S, Nayak CS, Mosher JC, et al. Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2017;140:1,872-1,884.
- Urbach H (Ed.). *MRI in Epilepsy*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2013.

- Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 2003;126:1,103-1,111.
- Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, House PM, Kluge C, Moll CKE et al. Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia* 2015;56:99-103.
- Voges J, Wellmer J, Büntjen L, Schmitt FC. Radiofrequenz-Thermoablation – die neurochirurgische Sicht. *Zeitschrift für Epileptologie* 2017;30:98-104.
- Von Oertzen TJ, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643-647.
- Von Oertzen TJ, Mormann F, Urbach H, Reichmann K, Koenig R, Clusmann H, et al. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2,239-2,248.
- Von Oertzen TJ. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci. *Curr Opin Neurol* 2018;31:184-191.
- Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, Najm IM, Prayson RA, Burgess RC, et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol* 2015;77:1,060-1,075.
- Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013;54:1,977-1,987.
- Wellmer J, Voges J, Parpaley Y. Lesion guided radiofrequency thermocoagulation (L-RFTC) for hypothalamic hamartomas, nodular heterotopias and cortical dysplasias: review and perspective. *Seizure* 2016;41:206-210.
- West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;6: CD010541.
- West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disorders* 2016;18:113-121.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.
- Willems LM, Kondziela JM, Knake S, Schulz J, Neif B, Schade B, et al. Counseling and social work for people with epilepsy in Germany: A cross-sectional multicenter study on demand, frequent content, patient satisfaction and burden-of-disease. *Epilepsy Behav* 2019;92:114-120.
- Wu C, Jermakowicz WJ, Chakravorti S, Cajigas I, Sharan AD, Jagid JR, et al. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: A multicenter study of 234 patients. *Epilepsia* 2019;60:1.171-1.183.

Young C, Shankar R, Palmer J, Craig J, Hargreaves C, McLean B, Cox D, Hillier R. Does intellectual disability increase sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) risk? *Seizure* 2015;25:112-116.

Ziso B, Nicolson A. Resective surgery for patients with epilepsy and intellectual disabilities. In: Prasher VP & Kerr M (Eds.) *Epilepsy and intellectual disabilities*. Springer International Publishing 2016:171-196.

## 2.4 Komplementäre und supportive Therapieverfahren

(Leitung der Arbeitsgruppe: Rosa Michaelis, Rainer Surges)

### Einleitung

In diesem Kapitel werden ergänzende und unterstützende Therapieverfahren besprochen. Dazu zählen Verfahren zur Behandlung der häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen von Epilepsien (Depression, Angststörung und psychotische Störungen) und psychogener nicht-epileptischer Anfälle (PNEA), auch funktionelle oder dissoziative Anfälle genannt.

Das Vorliegen einer Epilepsie ist einerseits ein Risikofaktor für die Entwicklung von PNEA, die mit einer Prävalenz von 12% zu den häufigen psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Epilepsie zählen (Mula et al. 2021). Andererseits stellen PNEA ohne gleichzeitig vorliegende Epilepsie mit einer Prävalenz von 5-23,8/100 000 die wichtigste neuropsychiatrische Differenzialdiagnose der Epilepsie dar (Kanemoto et al. 2017, Villagrán et al. 2021). Redundante Diagnostik und nicht-indizierte medikamentöse Behandlungen führen hier zu Behandlungsverzögerung, vermeidbaren Nebenwirkungen und hohen jährlichen Krankheitskosten.

Auch andere psychiatrische Begleiterkrankungen (Depression, Angststörungen und psychotische Störungen) treten bei Patient:innen mit Epilepsie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auf. Als Besonderheit psychiatrischer Störungen ist bei Epilepsie das zeitliche Auftreten in Relation zu den Anfällen zu nennen. So können diese in eine prä-, peri-, post- und interiktale Symptomatik unterteilt werden, wobei postiktale psychiatrische Störungen direkt oder nach einer Latenz von bis zu 7 Tagen auftreten können. Diese Unterscheidung ist wichtig für die Behandlung, da anfallsassoziierte psychiatrische Störungen am zuverlässigsten durch eine Optimierung der Anfallskontrolle behandelt werden. Psychiatrische Begleiterkrankungen schränken die Lebensqualität ein und können mit einem verminderten Ansprechen auf die anfallssuppressive Behandlung und einer erhöhten vorzeitigen Sterblichkeit einhergehen (Nogueira et al. 2017; Gur-Ozmen et al. 2017), z.B. aufgrund von Suizidalität, die auch unabhängig von einer Depression vorliegen kann (Christensen et al. 2007). Einschränkungen des sozialen Funktionsniveaus, Selbststigmatisierung und erlernte Hilflosigkeit können zu einer relevanten Verheimlichung psychiatrischer Beschwerden oder auch der Epilepsie gegenüber Mitmenschen beitragen (Jacoby et al. 2005). Es ist daher plausibel anzunehmen, dass die Erkennung und Behandlung psychiatrischer Begleiterkrankungen bei Patient:innen mit Epilepsie zu relevanten Verbesserungen der Anfallskontrolle, Lebenserwartung, Lebensqualität und kommunikativen und sozialen Kompetenz führen. Insbesondere depressive und Angststörungen werden jedoch häufig nicht diagnostiziert und behandelt, da die meisten Behandler:innen kein systematisches Screening durchführen (Gandy et al. 2021).

Depressive Episoden stellen die häufigste Komorbidität bei Epilepsie dar. Die Prävalenz beträgt bei Patient:innen mit einer Epilepsie etwa 23% (Mula et al. 2021). Die klinische Schweregradunterscheidung einer depressiven Episode erfolgt durch systematische Erfassung der Haupt- und Zusatzsymptome depressiver Episoden. Die diagnostischen Kriterien, die zur Diagnosestellung einer depressiven Störung und ihrer Schweregradbestimmung nach ICD-10 herangezogen werden, finden sich in Abbildung 3. Als Komorbidität zur Epilepsie müssen zusätzliche

Aspekte in Betracht gezogen werden. So kann die anfallssuppressive Medikation als Nebenwirkung einige der Haupt- und Zusatzsymptome der Depression hervorrufen (z.B. Konzentrationsprobleme) oder verschleiern (z.B. Schlafstörung). Zur Erkennung betroffener Patient:innen hat sich daher international das „Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy“ (NDDIE) als epilepsiespezifisches Screening-Instrument etabliert (Brandt et al. 2014, Metternich et al. 2012, Gilliam et al. 2006) (s. Kapitel 2.1.8). Dieses Instrument umgeht die Schwierigkeit, zwischen Nebenwirkungen von Anfallssuppressiva und Anfallssuppressiva-unabhängigen depressiven Symptomen zu differenzieren, da es die nicht eindeutig zuordenbaren Symptome nicht enthält. Unterstützend können weitere Fragebögen (z.B. Beck Depression Inventory II [BDI II]) herangezogen werden.

Angststörungen finden sich bei ca. 20% der Patient:innen mit Epilepsie (Mula et al. 2021). Kürzlich wurde ein deutschsprachiges epilepsiespezifisches Screening-Instrument für Angststörungen validiert, das eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Angststörungen aufweist als die bisher verfügbare „Generalized Anxiety Disorder Scale“ (GAD-7) (Michaelis et al. 2022). Der nicht epilepsiespezifisch entwickelte GAD-7 wurde insbesondere für die Erkennung einer generalisierten Angststörung entwickelt und für Epilepsie validiert (Spitzer et al. 2006, Seo et al. 2014) (s. Kapitel 2.1.8). Generalisierte Angststörungen sind zwar häufig bei Patient:innen mit Epilepsie, allerdings hat ein erheblicher Anteil andere Angststörungen (z.B. Agoraphobie, soziale Phobien) (Brandt et al. 2010). Angststörungen bei Epilepsie können anfallsbezogene Ängste, wie z.B. die Angst, dass unbekannte Mitmenschen einen Anfall beobachten könnten, beinhalten. Ausschlaggebend ist bei der Erhebung solcher Ängste auch, inwieweit Betroffene sich durch Vermeidungsverhalten in ihrer Lebensführung einschränken. Angststörungen werden in Deutschland ebenfalls nach der ICD-10 diagnostiziert (DIMDI, 2013) (s. dort Kapitel F40). Während Angst und damit einhergehende körperliche und psychiatrische Reaktionen eine grundsätzlich gesunde Reaktion darstellen, werden unverhältnismäßige Reaktionen als pathologisch gewertet. Die S3-Leitlinie der DGPPN (Version 2) empfiehlt, den Patient:innen bei Verdacht auf eine Angststörung zur Differenzialdiagnostik kurze Fragen zu stellen (s. Tabelle 13) (Bandelow et al. 2021).

Die Studienlage zu Prävalenz psychotischer Störungen ist heterogen. Generell beträgt die Prävalenz interiktaler Psychosen etwa 5,6%, bei Temporallappenepilepsie bis zu 7%, und postiktaler Psychosen etwa 2% (Mula et al. 2021). Psychotische Symptome stellen somit zwar eine seltene Komorbidität, aber insbesondere auch aufgrund der schwerwiegenden psychosozialen Beeinträchtigungen eine sehr schwere Begleiterkrankung bei Epilepsie dar. Psychotische Störungen werden in Deutschland ebenfalls nach der ICD-10 diagnostiziert (DIMDI, 2013) (s. dort Kapitel F20, F22, F23). Das Beschwerdebild psychotischer Störungen ist vielfältig und umfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und andere schwerwiegende formale oder inhaltliche Denkstörungen. Diese Beschwerden gehen häufig mit starken Ängsten und motorischer Unruhe einher. Postiktale Psychosen treten mit einer Latenz von einigen Stunden bis zu einer Woche nach meist fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen auf, sie sind nach einigen Tagen bis zu mehreren Wochen häufig selbst limitierend und sprechen gut auf Behandlung an. Gemäß der S3-Leitlinie Schizophrenie stellt das komorbide Auftreten einer psychotischen Störung mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen eine wesentliche Indikation für den Ausschluss einer autoimmunen Enzephalitis dar.

Neben psychopharmakotherapeutischen Optionen werden Psychotherapie und psychosoziale Therapien (z.B. Psychoedukation) zur Behandlung psychiatrischer Begleiterkrankungen eingesetzt. Psychoedukation zielt darauf ab, Scham und Angst zu reduzieren, Zuversicht zu vermitteln und Betroffene durch die Erläuterung eines verständlichen Krankheitsmodells aktiv in die Entscheidungsfindung bei der Auswahl geeigneter weiterer therapeutischer Optionen einzubeziehen. Psychoedukation zeigt Betroffenen auch Möglichkeiten auf, wie der Therapieerfolg durch die aktive Nutzung eigener Ressourcen beeinflusst werden kann. Während bei der Psychoedukation die klare und verständliche Mitteilung von Informationen im Vordergrund steht, zielen die verschiedenen psychotherapeutischen Verfahren darauf ab, dass Betroffene neue Fertigkeiten im Umgang mit eigenen Gedanken, Gefühlen und ihren Mitmenschen entwickeln.

Es ist vorteilhaft, wenn Psychotherapeut:innen ein grundlegendes Verständnis von epilepsiebezogenen Aspekten, wie z.B. Anfallssemiologie und Nebenwirkungsprofilen anfallssuppressiver Medikation, haben. Dieses Verständnis kann u.a. auch bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von epilepsie-/anfallsbezogenen Ängsten, Selbststigmatisierung und erlernter Hilflosigkeit eine therapierelevante Rolle spielen. Das Arbeitsmaterial „Selbst-Handeln bei Anfällen“ (Heinen et al. 2021) wurde entwickelt, um Therapeut:innen mit einer Zusammenstellung anfallsbezogener evidenzbasierter therapeutischer Methoden und Strategien bei der Durchführung einer Psychotherapie zu unterstützen. Bei der psychotherapeutischen Arbeit mit Patient:innen mit kognitiven Störungen können kompensatorische Strategien wie Handouts, Aufnahmen der Sitzungen, gemeinsame Rekapitulation vorheriger Sitzungen als Gedächtnisstütze und verkürzte Sitzungen (< 50 Minuten) eingesetzt werden (Michaelis et al. 2018). Epileptische Anfälle treten selten während psychotherapeutischer Sitzungen auf. Wenn Therapeut:innen mit Betroffenen abgesprochen haben, wie der Therapeut/die Therapeutin mit Anfällen während einer Sitzung umgehen kann, ist meist keine weitere ärztliche Intervention notwendig (Kemp et al. 2018).

Das Interesse von Patient:innen mit Epilepsie an komplementären Therapieverfahren ist insgesamt groß. Insbesondere kommt in diesem Interesse der Betroffenen häufig ein Wunsch nach persönlichen Entwicklungsmöglichkeiten auch jenseits der eindeutigen objektivierbaren Betroffenheit zum Ausdruck, wie beispielsweise die Förderung von Akzeptanz, Autonomie und Selbstwirksamkeitserleben. Dieser Wunsch kann im Rahmen umfassender Gesundheitsfürsorge auf verschiedene Weise Berücksichtigung finden (Ring et al. 2019).

Für viele der supportiven und komplementären Therapieverfahren (auch aus dem Bereich der psychosozialen Therapien) ist die klinisch-wissenschaftliche Evidenz schwach. Das liegt methodisch auch daran, dass nur wenige Studien mit zumeist kleinen Stichprobenzahlen, die nicht auf einer Fallzahlberechnung basieren, vorliegen. Das Verzerrungsrisiko („risk of bias“) ist meist hoch, da das Studiendesign im Gegensatz zu Medikamentenstudien oft keine Verblindung der Patient:innen und Behandler, sondern lediglich eine Verblindung des Studienpersonals, das an der statistischen Auswertung beteiligt ist, zulässt. Zudem ist die Schwundquote häufig hoch, da die Teilnahme an den Therapien die Motivation und aktive Teilnahme der Proband:innen voraussetzt (Michaelis et al. 2018).

Abbildung 3. Hauptsymptome und Zusatzsymptome depressiver Episoden nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme entsprechend der 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM, s. Kapitel F32) (DIMDI 2013; BÄK, KBV, AWMF 2022).

Abbildung 3: Bestimmen des Schweregrades depressiver Episoden nach ICD-10-GM (mod. nach [108])

<b>Hauptsymptome</b>	≥ 2	≥ 2	3
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen</li> <li>▪ Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm sind</li> <li>▪ verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit</li> </ul>			
	+	+	+
<b>Zusatzsymptome</b>	≥ 1	≥ 3	≥ 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls</li> <li>▪ unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle</li> <li>▪ wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten</li> <li>▪ Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit</li> <li>▪ psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)</li> <li>▪ Schlafstörungen jeder Art</li> <li>▪ Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung</li> </ul>			
<b>Summe der Symptome</b>	4–5	6–7	≥ 8
<b>Dauer der Symptome ≥ 2 Wochen</b>	↓	↓	↓
<b>Schweregrad nach ICD-10-GM</b>	leicht	mittelgradig	schwer

Tabelle 13. Fragen zur Differenzialdiagnostik von Angststörungen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme entsprechend der 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM, s. Kapitel F40) (DIMDI, 2013; in Anlehnung an die S3-Leitlinie der DGPPN [Version 2]; Bandelow et al. 2021; Margraf und Cwik 2017).

Panikstörung	Haben Sie plötzliche Attacken, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden, und bei denen Sie unter Symptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Luftnot, u.a. leiden?
Generalisierte Angststörung	Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben?
Agoraphobie	Haben Sie in den folgenden Situationen Angst oder Beklemmungsgefühle: Menschenmengen, enge Räume, öffentliche Verkehrsmittel? Vermeiden Sie solche Situationen aus Angst?
Soziale Phobie	Fühlen Sie sich in sozialen Situationen oder Leistungssituationen ängstlich, weil Sie beobachtet oder beurteilt werden können (z. B. öffentliche Vorträge, Prüfungen oder Partys)?
Spezifische Phobie	Haben Sie starke Angst vor bestimmten Dingen oder Situationen?

## 2.4.1 Ketogene Diäten

### 2.4.1.1 Wie wirksam sind ketogene Diäten bei Erwachsenen mit Epilepsie zusätzlich zu Anfallssuppressiva im Vergleich zur ausschließlichen Therapie mit Anfallssuppressiva hinsichtlich der Reduktion der Anfallsfrequenz?

#### Hintergrund

Ketogene Diäten sind fettreiche, kohlenhydratarme Diäten, mit denen ein fastenähnlicher metabolischer Zustand („Ketose“) erreicht wird. Dabei werden je nach Diätform (klassische ketogene Diät, Atkins- bzw. modifizierte Atkins-Diät) 60–90% des Energiebedarfes aus Nahrungsfett gedeckt, was zu einer verstärkten hepatischen Produktion von Ketonen aus dem Fettabbau führt (Klein et al. 2014). Unter ketogenen Diäten wird v.a. bei Kindern und Jugendlichen z.T. eine signifikante und anhaltende Reduktion der Anfallsfrequenz beobachtet, vor allem bei tuberöser Sklerose, myoklonisch-astatischer Epilepsie, West-Syndrom und vielen genetisch bedingten Epilepsien (Anfallsfreiheit bei ca. 50% der Fälle, Stenger et al. 2017, Wiemer-Kruel et al. 2017). Die genauen Wirkmechanismen der ketogenen Diäten sind bislang unklar, sie beruhen u.a. auf Veränderungen der Neurotransmittersynthese, des zellulären Energiehaushalts und möglicherweise auch des Mikrobioms (Klein et al. 2014, Pittman 2020, Poff et al. 2020). Als gut handhabbare Nebenwirkungen treten am häufigsten gastrointestinale Symptome (Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö/Obstipation) auf. Einem Behandlungsversuch mit ketogenen Diätformen stehen fehlende Akzeptanz, eine ausbleibende Wirkung sowie seltener Nebenwirkungen entgegen (Klein et al. 2014, Martin-McGill et al. 2020). Die modifizierte Atkins-Diät ist wie die klassische ketogene Diät ebenfalls kohlenhydratarm und fettreich, aber weniger restriktiv, die Berechnung der Mahlzeiten ist einfacher und der Zeitaufwand für die Schulung und Durchführung geringer (Mady et al. 2003); vergleiche auch die S1-Leitlinie zu ketogenen Diäten der Gesellschaft für Neuropädiatrie (Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2014).

Im Gegensatz zu Kindern und Jugendlichen ist die Studienlage zum Einsatz ketogener Diäten bei Erwachsenen mit Epilepsie schwächer (Klein et al. 2014, Martin-McGill et al. 2020). Zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit kleinen Fallzahlen (22 bzw. 37 Patient:innen in der Gruppe mit Diät) zeigen an, dass eine ergänzende modifizierte Atkins-Diät bei Erwachsenen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Anfallssuppressiva 2–3 Monate nach Beginn der diätetischen Maßnahme eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz um 25–35% bewirkt (Zare et al. 2017, Kverneland et al. 2018). Die Behandlung beinhaltet eine individuelle Diätberatung. Die Bestimmung der Ketonkörper (im Blut oder Urin) erfolgt regelmäßig, z.B. 2–3-mal pro Woche oder seltener, abhängig vom klinischen Verlauf und Dauer der Diät.

## Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie **kann** eine modifizierte Atkins-Diät als Zusatzbehandlung zu Anfallssuppressiva erwogen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,1%*
2. Die Begleitung der Patient:innen **soll** in spezialisierten Einrichtungen erfolgen, die in der Durchführung der Diät über eine entsprechende Expertise (medizinisch und diätetisch) verfügen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Bleibt eine Reduktion der Anfallsfrequenz 3–4 Monate nach Beginn der modifizierten Atkins-Diät aus, ist nicht von einer anfallssuppressiven Wirkung auszugehen, diese **sollte** beendet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2.4.2 Psychotherapie und Psychopharmakotherapie bei Depression, Angststörungen und Psychose

### 2.4.2.1 Welches therapeutische Vorgehen ist bei Depression bei Patient:innen mit Epilepsie (in Abhängigkeit vom Schweregrad) zu präferieren? Wie sicher sind Antidepressiva hinsichtlich einer Verschlechterung der Anfallskontrolle? Welchen Stellenwert hat internetbasierte Psychotherapie?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein fast dreifach erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken; die Prävalenz beträgt bei Epilepsie etwa 23% (Mula et al. 2021). Die folgenden Empfehlungen orientieren sich an der nationalen S3-Versorgungsleitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression (BÄK, KBV, AWMF 2022) unter Berücksichtigung epilepsiespezifischer Studien.

Ein systematisches Review zur Psychotherapie depressiver Beschwerden bei Patient:innen mit Epilepsie identifizierte 10 teils angemessen gepowerte, randomisierte, kontrollierte Studien (randomized, controlled trials [RCT]) und eine kontrollierte Pilotstudie, die verhaltenstherapeutische Interventionen zum Teil in Kombination mit epilepsiebezogener Psychoedukation untersuchten (Michaelis et al. 2018, siehe dort Referenz 75–78, 80, 81, 83, 85, 86, 88, 89, und zusätzlich Michaelis et al. 2020, Sajatovic et al. 2016, Gilliam et al. 2019). Bei 8 dieser Studien fand sich eine signifikante Reduktion depressiver Beschwerden. Gilliam und Kolleg:innen verglichen kognitive Verhaltenstherapie und Therapie mit selektiven Serotonin Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) (Gilliam et al. 2019). In beiden Interventionsgruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion depressiver Beschwerden ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Meta-Analysen weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo mit der Schwere der Depression steigt und Unterschiede bei leichten und moderaten Depressionen nicht vorhanden bzw. minimal sind (z.B. Fournier et al. 2010), aktuellere Meta-Analysen stellen dies jedoch infrage (z.B. Furukawa et al. 2018).

Schwere Depression bei Patient:innen mit Epilepsie sprach in einer retrospektiven Studie in bis zu 73% auf antidepressive Therapie mit SSRI oder selektiven Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI) an (Ribot et al. 2017). Allerdings ist die Evidenzlage zu Antidepressiva bei Patient:innen mit Epilepsie laut einem systematischen Review mit Meta-Analyse bei nur geringer Anzahl von kleinen RCTs schwach (Maguire 2014).

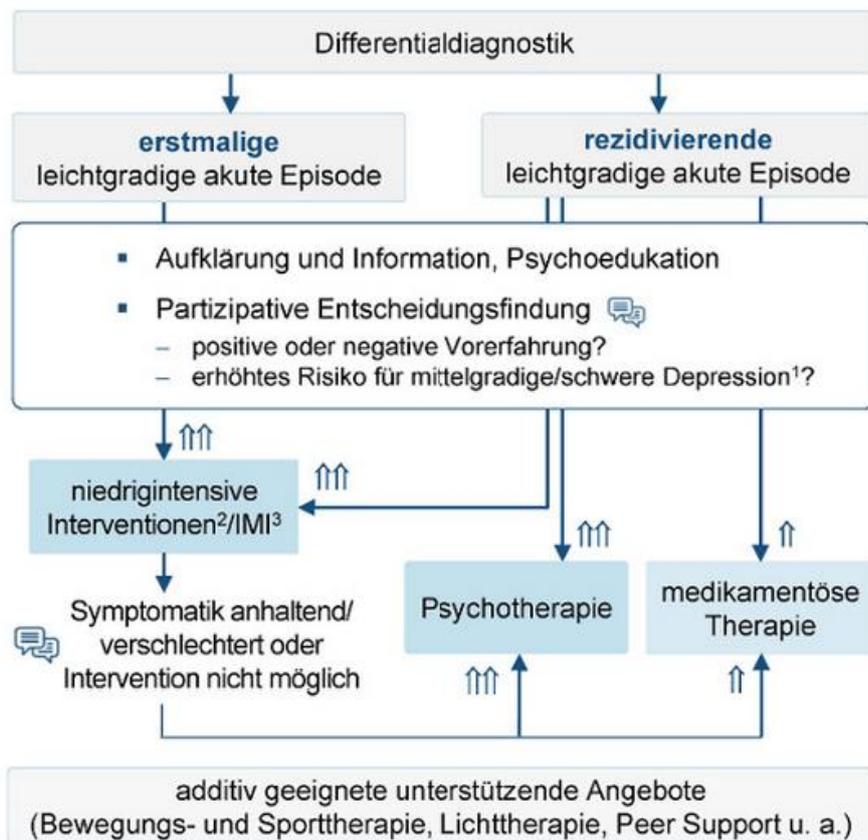
Das Anfallsrisiko bei regelrechter Dosierung scheint – wenn überhaupt - nur bei Clomipramin, Maprotilin, Amoxapin und Bupropion erhöht zu sein. Eine hepatische Interaktion von SSRI/SNRI und Anfallssuppressiva kann auftreten; Citalopram, Escitalopram und Sertralin sind die SSRIs mit dem geringsten Interaktionspotenzial (Craig und Osborne 2020, Bandelow et al. 2012).

Auf die zumeist moderate Wirksamkeit von internetbasierten psychotherapeutischen Interventionen bei leichten und mittelgradigen Depressionen allein (d.h. ohne Epilepsie) weisen einige Meta-Analysen hin (BÄK, KBV, AWMF 2022). Ein RCT zeigte eine moderate Wirksamkeit bei Patient:innen mit Epilepsie (Meyer et al. 2019). Ein Vorteil internetbasierter psychotherapeutischer Interventionen ist, dass diese auch einsetzbar sind, wenn ein zeitnaher Psychotherapieplatz nicht verfügbar oder die Mobilität eingeschränkt ist. Nachteile bei einer selbstständigen Anwendung ohne professionelle Betreuung sind z.B. die invalide Selbstdiagnose der Depression oder Unterlassung einer adäquate(re)n Behandlung (Lüttke et al. 2018). Für eine Empfehlung sind neben Wirksamkeit weitere (Qualitäts-)Kriterien zu beachten wie Datenschutz und Nutzerfreundlichkeit (Klein et al. 2018).

## Empfehlungen

1. Bei Diagnose einer depressiven Episode **soll** eine medikamentöse Nebenwirkung als Ursache geprüft werden. Die anfallssuppressive Medikation **sollte** in diesem Fall angepasst werden (vergl. auch Kapitel 2.2.10.3).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Bei Patient:innen mit Epilepsie und Depression **soll** entsprechend der schweregradspezifischen Empfehlungen der S3-Leitlinie Unipolare Depression eine medikamentöse antidepressive Therapie (SSRI/SNRI) und/oder eine Psychotherapie und/oder Internet- und mobilbasierte Interventionen (IMI) durchgeführt werden (Therapie-Algorithmus siehe Abbildung 4 und 5).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Patient:innen mit Epilepsie **soll** aus Sorge vor einer Verschlimmerung der Anfallssituation eine antidepressive Pharmakotherapie **nicht** vorenthalten werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
4. Bei bestimmten epilepsiebedingten Einschränkungen (z. B. wenn ein Psychotherapieplatz wegen eingeschränkter Mobilität nicht erreichbar ist) **sollte** bei leicht- bis mittelgradiger depressiver Episode eine angeleitete Selbsthilfe mittels Online-Programmen erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 95,7%*

Abbildungen 4 und 5. Schweregradspezifische Empfehlungen zur Behandlung der Depression gemäß der S3-Leitlinie Unipolare Depression



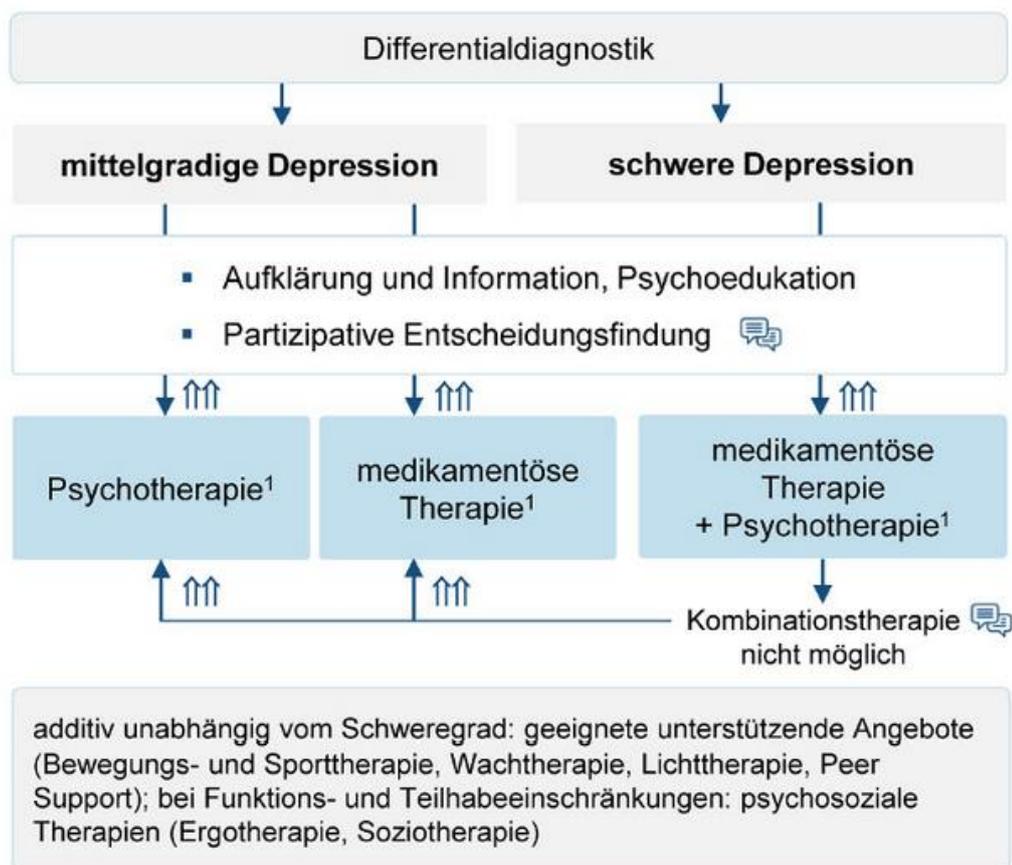
<sup>1</sup> z. B. frühere mittelschwere/schwere Episoden; psychosoziale Risikofaktoren; Komorbidität;

<sup>2</sup> angeleitete Selbsthilfe, hausärztliche (psychosomatische) Grundversorgung oder psychiatrische, psychosomatische bzw. psychotherapeutische Basisbehandlung (Gesprächsleistungen außerhalb der Richtlinien-Psychotherapie; inkl. psychotherapeutische Sprechstunde)

<sup>3</sup> Internet- und mobilbasierte Interventionen (IMI) *sollen* Patient\*innen mit leichten depressiven Episoden angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept.

↑↑ "soll": starke Empfehlung    ↑ "sollte": abgeschwächte Empfehlung    ↔ "kann": offene Empfehlung

🗨️ Gemeinsame Entscheidungsfindung



<sup>1</sup> Internet- und mobilbasierte Interventionen

- können Patient\*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva bzw. Psychotherapie angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept,
- sollen Patient\*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden als alternativer Behandlungsansatz angeboten werden, wenn die Patient\*innen sowohl Psychotherapie als auch Antidepressiva ablehnen,
- können Patient\*innen mit schweren depressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva und/oder Psychotherapie angeboten werden.



"soll": starke Empfehlung



"sollte": abgeschwächte Empfehlung



"kann": offene Empfehlung



Gemeinsame Entscheidungsfindung

### 2.4.2.2 Welches therapeutische Vorgehen ist bei Angststörungen bei Patient:innen mit Epilepsie (in Abhängigkeit von dem Schweregrad) zu präferieren? Wie sicher sind Anxiolytika hinsichtlich einer Verschlechterung der Anfallssituation?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie erleben Ängste häufiger als die Allgemeinbevölkerung; die Prävalenz beträgt bei Epilepsie etwa 20% (Mula et al. 2021). Es kann hier zwischen periiktalen Ängsten und interiktalen Angststörungen unterschieden werden. Dabei scheint das Vorhandensein von Ängsten die Epilepsie selbst und auch Lebensqualität und Suizidalität negativ zu beeinflussen. Die folgenden Empfehlungen orientieren sich an der S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen (Bandelow et al. 2021) unter Berücksichtigung epilepsiespezifischer Studien (Mula et al. 2018). Zahlreiche Meta-Analysen fanden eine vergleichbare Wirkung von Pharmakotherapie und Psychotherapie (z.B. Imai et al. 2016) sowie eine Überlegenheit der Kombination bei Angststörungen allein (d.h. ohne Epilepsie) (z.B. Furukawa et al. 2007). Ein systematisches Review bei Epilepsie identifizierte vier teils angemessen gepowerte RCTs und eine kontrollierte Pilotstudie, die verschiedene Psychotherapiemethoden (kognitive Verhaltenstherapie, achtsamkeitsbasierte Therapie) und ergänzende Verfahren (Edukation, Selbstmanagement-Training u.a.) untersuchten (Michaelis et al. 2018, siehe dort Referenzen 77, 78, 86, 88, und zusätzlich Michaelis et al. 2020, Leenen et al. 2018). In all diesen Studien stellten Angstsymptome kein Einschlusskriterium dar und wurden lediglich als sekundärer Zielparameter untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von Ängsten durch achtsamkeitsbasierte Therapie (Tang et al. 2015).

Übersichtsarbeiten zur Behandlung von Patient:innen mit Epilepsie mit Antidepressiva kommen insgesamt zu dem Schluss, dass Antidepressiva aus der Gruppe SSRIs/SNRIs in der Behandlung von Angststörungen keine anfallsfördernden Effekte zeigen (Craig und Osborne 2020; Mula et al. 2018).

Eine unkontrollierte prospektive Studie wies darauf hin, dass Pregabalin bei Patient:innen mit Epilepsie im Hinblick auf eine Reduktion von Angstbeschwerden wirksam sein könnte (Brandt et al. 2013).

#### Empfehlungen

1. Bei Diagnose einer Angststörung **soll** eine medikamentöse Nebenwirkung als Ursache geprüft werden. Die anfallssuppressive Medikation **sollte** in diesem Fall angepasst werden (vergl. auch Kapitel 2.10.3).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Bei Patient:innen mit Epilepsie und Angststörung **sollte** in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie für Angststörungen eine Psychotherapie oder eine Pharmakotherapie mit SSRI/SNRI durchgeführt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*
3. Bei der Auswahl der Pharmakotherapie **sollten** der Einfluss auf das Anfallsrisiko, mögliche Interaktionen mit Anfallssuppressiva und die Empfehlungen der S3-Leitlinie für Angststörungen berücksichtigt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*

4. Die Gabe von Pregabalin **kann erwogen** werden, wenn eine fokale Epilepsie und eine Angststörung mit demselben Medikament behandelt werden sollen.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*
5. Für den Fall, dass eine alleinige Psychotherapie oder eine alleinige Pharmakotherapie nicht wirksam ist, **sollte** Betroffenen die jeweils andere Therapie oder eine Kombinationstherapie angeboten werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%*
6. Benzodiazepine **sollten** aufgrund der Nebenwirkungen (z.B. Abhängigkeitsentwicklung u.a.) **nicht** dauerhaft zur Behandlung der Angststörung angewendet werden. Sie **können** unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung zeitlich befristet **erwogen werden** (z.B. Suizidalität u.a.).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 95,7%*

### 2.4.2.3 Welches therapeutische Vorgehen ist bei Psychosen bei Patient:innen mit Epilepsie zu präferieren? Wie sicher sind Antipsychotika hinsichtlich einer Verschlechterung der Anfallsituation?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie erleben mit einer Prävalenz von 5,6–7% selten psychotische Symptome, weisen aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein achtfach erhöhtes Risiko auf (Mula et al. 2021). Diese können unmittelbar vor einem Anfall (präiktal, sehr selten), während eines Anfalls oder eines Status von Anfällen (iktal), unmittelbar nach einem Anfall (postiktal) oder zwischen zwei Anfällen (interiktal) auftreten (Agrawal und Mula 2019, Rosenow et al. 2020). Bei Erreichen von Anfallsfreiheit oder vollständig unterdrückter epilepsietypischer Aktivität im EEG wurden sog. Alternativpsychosen bzw. eine „forcierte Normalisierung“ als selten auftretendes Phänomen beschrieben (Agrawal und Mula 2019). Psychosen als unerwünschte Arzneimittelwirkung der anfallssuppressiven Medikation sind möglich (de Toffol et al. 2018).

Ein narratives Review identifizierte wenige Untersuchungen zur Wirkung von Antipsychotika auf psychotische Symptome speziell bei Patient:innen mit Epilepsie (Agrawal und Mula 2019). Es wird daher auf allgemeine Leitlinien zur Behandlung von psychotischen Symptomen bzw. Schizophrenie (S3-Leitlinie Schizophrenie, DGPPN, 2019) sowie eine engmaschige Begleitung der Betroffenen hingewiesen (Agrawal und Mula 2019). Sollte eine medikamentöse Behandlung erforderlich sein, werden nach Expert:innenmeinung ein Benzodiazepin (z.B. Lorazepam) und ein Antipsychotikum (z.B. Risperidon oder Olanzapin) empfohlen (Adachi et al. 2013). Clozapin ist mit dem höchsten Anfallsrisiko verbunden (Alper 2007). Enzyminduzierende Anfallssuppressiva können die Serumkonzentrationen von Antipsychotika (z.B. Quetiapin) reduzieren. Psychotherapie, Psychoedukation und psychosoziale Interventionen sind bisher meist ergänzend zur Psychopharmakotherapie untersucht worden und können laut Meta-Analysen bei auftretenden psychotischen Symptomen sowohl die Betroffenen als auch die Angehörigen entlasten (S3-Leitlinie Schizophrenie, DGPPN, 2019).

## Empfehlungen

1. Bei Auftreten einer Psychose **soll** eine medikamentöse Nebenwirkung als Ursache geprüft werden. Die anfallssuppressive Medikation **sollte** in diesem Fall angepasst werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Akute Psychosen (interiktale oder postiktale) **sollten**, wenn sie medikamentös behandlungsbedürftig sind, vorübergehend mit einem Benzodiazepin in Kombination mit einem Antipsychotikum behandelt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 93,3%*
3. Bei postiktalen Psychosen **soll** die anfallssuppressive Medikation zur Anfallskontrolle verbessert werden. Wenn diese Maßnahmen zur Prävention der Psychosen nicht ausreichen, **kann** eine antipsychotische Dauertherapie **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 97,8%*
4. Clozapin **sollte nicht** eingesetzt werden zur Behandlung von Psychosen bei Patient:innen mit Epilepsie.  
*Konsens; Konsensstärke: 81,7%*
5. Eine iktales Psychose als Ausdruck eines non-konvulsiven Status epilepticus **soll** entsprechend der Leitlinie Status epilepticus im Erwachsenenalter behandelt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*
6. Patient:innen mit Epilepsie und psychotischen Symptomen **sollte** ergänzend Psychoedukation angeboten werden. Angehörige und andere Vertrauenspersonen **sollten** in die psychoedukative Intervention einbezogen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*
7. Patient:innen mit Epilepsie und psychotischen Symptomen **sollte** ergänzend eine Psychotherapie angeboten werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 88,3%*

## 2.4.3 Psychologische Therapien bei kognitiven Störungen

### 2.4.3.1 Welchen Stellenwert hat eine psychologische Behandlung bei Patient:innen mit Epilepsie und kognitiven Störungen im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Leistungen?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie erleben unterschiedliche kognitive Einschränkungen (u.a. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache), welche oft als belastend erlebt werden (Samarasekera et al. 2015). Diese kognitiven Störungen können hirnorganisch bedingt sein, Nebenwirkungen von Anfallssuppressiva sein oder als temporäre Nachwirkung epileptischer Anfälle (postiktal) auftreten. Bei hirnorganisch bedingten kognitiven Störungen hat sich die Wirksamkeit neuropsychologischer Therapie in Abhängigkeit der kognitiven Einschränkungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, in systematischen Reviews und Meta-Analysen bestätigt (Sturm et al. 2012, Thompson et al. 2012, Thöne-Otto et al. 2020, Wilson et al. 2015) und ist vom Wissenschaftlichen Beirat Psychotherapie anerkannt. Ein systematisches Review identifizierte drei RCTs, die ergänzende psychotherapeutische Maßnahmen

zur primären Verbesserung der Lebensqualität und zur sekundären Linderung der kognitiven Einschränkungen untersuchten (Michaelis et al. 2018). Es wurde eine multimodale Intervention bestehend aus kognitivem Training und der Entwicklung von Strategien zur Kompensation kognitiver Defizite in Kombination mit achtsamkeitsbasierten Übungen zur Förderung der Selbstwahrnehmung und fokussierten Aufmerksamkeit (Caller et al. 2016: im Vergleich zur Regelversorgung, Tang et al. 2015: im Vergleich mit einer psychosozialen Gruppenintervention) sowie Unterstützung bei der Verfolgung bedeutsamer Lebensziele (Lundgren et al. 2006: im Vergleich mit einer psychosozialen Gruppenintervention) untersucht. Nur in einer dieser Studien war eine subjektive kognitive Beeinträchtigung ein Einschlusskriterium (Caller et al. 2016). Diese RCTs zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und einzelner kognitiver Parameter durch ergänzende psychotherapeutische Maßnahmen.

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen mit Epilepsie, die durch kognitive Störungen beeinträchtigt sind, **soll** eine neuropsychologische Psychotherapie (früher „neuropsychologische Therapie“ genannt) erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke: 84,8%*
2. Bei Patient:innen mit Epilepsie, die sich durch kognitive Einschränkungen in ihrem Alltag relevant beeinträchtigt fühlen, **sollte** Psychotherapie zur Verbesserung des Umgangs mit kognitiven Einschränkungen erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke: 85%*
3. Zur Linderung der Belastung durch kognitive Beeinträchtigungen **kann** achtsamkeitsbasierte (Psycho-)Therapie als Ergänzung kognitiver Trainings **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 91,7%*

## 2.4.4 Psychotherapie zur Anfallsunterbrechung/-kontrolle

### 2.4.4.1 Welchen Stellenwert hat eine psychotherapeutische Behandlung bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen?

#### Hintergrund

Ausgehend von der Vermutung, dass psychische Zustände und Anfallskontrolle in Wechselwirkung stehen, wurden die Auswirkungen verschiedener psychotherapeutischer Interventionen auf die Anfallsfrequenz untersucht. Ein systematisches Review identifizierte 12 RCTs, die die Anfallsfrequenz als primärer (N = 4) oder sekundärer Zielparameter (n = 8) untersuchten (Michaelis et al. 2018). Die Stichprobengrößen der RCTs, die Anfallsfrequenz als primären Endpunkt untersuchten, waren vergleichsweise klein. In den RCTs kamen Techniken zur Anwendung, die sich auf den achtsamen Umgang mit unangenehmen anfallsbezogenen Phänomenen, Lebensstilempfehlungen im Umgang mit Stress, Identifikation und Modifikation von Anfallsauslösern sowie Strategien zur Auraunterbrechung konzentrieren (Tang et al. 2014). Zusammengefasst ist die Datenlage zur Bewertung der Wirkung anfallsbezogener psychotherapeutischer Interventionen auf die Anfallskontrolle nicht eindeutig.

**Empfehlungen**

1. Psychotherapeutische Interventionen **sollen** nicht anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Für Interessierte und motivierte Patient:innen, die ihre Handlungsfähigkeit im Umgang mit Anfällen erweitern möchten, **können** ergänzende psychotherapeutische Interventionen **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*

## 2.4.5 Aufklärung über die Diagnose „psychogene nicht-epileptische Anfälle“ (PNEA) und Psychotherapie bei PNEA

### 2.4.5.1 Welche Beratung ist bei der Diagnose von PNEA (mit oder ohne zusätzliche aktive Epilepsie bzw. nach überwundener Epilepsie) sinnvoll?

**Hintergrund**

PNEA sind eine wichtige neuropsychiatrische Differenzialdiagnose bei Anfallserkrankungen und mit einer Prävalenz von 12% eine häufige Begleiterkrankung bei Patient:innen mit Epilepsie (Mula et al. 2021). Die strukturierte Vermittlung eines PNEA-Erkrankungsmodells wird auch als Psychoedukation bezeichnet. Psychoedukation dient dem Ziel, Krankheitsverständnis und -bewältigung zu fördern; sie kann durch Behandler ohne psychotherapeutische Kompetenz und in dem überschaubaren Zeitrahmen eines Visiten- oder Ambulanzkontakts erfolgen. Diese Diagnosevermittlung hat Einfluss auf die Akzeptanz der Diagnose seitens der Patient:innen (Rawlings und Reuber 2018). Bleibt die Diagnosevermittlung durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin aus oder wird sie verfrüht an andere Fachdisziplinen (z.B. psychiatrische oder psychiatrische Kollegen) delegiert, verstärkt sich bei Betroffenen häufig der Eindruck, unerwünscht zu sein. In einer kleinen multizentrischen prospektiven unkontrollierten Studie fand sich nach einer kompetenten Diagnosevermittlung durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bei einem Teil der Patient:innen eine Reduktion der PNEA-Frequenz (Mayor et al. 2012). Spezialambulanzen für Patient:innen mit PNEA können eine besondere Lotsenfunktion erfüllen, um Diagnoseakzeptanz und Therapiemotivation im weiteren Verlauf zu unterstützen und eine angemessene Behandlung zu koordinieren (Senf-Beckenbach 2017).

**Empfehlungen**

1. Die Diagnose „psychogene nicht-epileptische Anfälle“ **soll** von dem behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin in einem Gespräch kommuniziert und erklärt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*
2. Im Zusammenhang mit der Kommunikation der Diagnose **sollen** weitere psychoedukative oder psychotherapeutische Optionen aufgezeigt werden (s. Tabelle 14).  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

**Tabelle 14. Diagnosevermittlung (Psychoedukation)**

- Bei der Kommunikation soll explizit benannt werden, dass positive diagnostische Zeichen zu der Diagnose PNEA geführt haben. Es sollen nicht nur Differenzialdiagnosen, die sich nicht bestätigt haben (wie z.B. Epilepsie), im Sinne einer reinen Ausschlussdiagnostik aufgeführt werden (s. Kapitel 1.1 „Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle“).
- Die Kommunikation der Diagnose sollte ein einfaches Modell von PNEA beinhalten (z.B. „eine unbewusst ausgelöste, reflexartige Reaktion auf Auslöser inner- oder außerhalb des Körpers“)
- Aus diesem Modell sollten laiengerecht die therapeutische Zielsetzung (z.B. „Umtrainieren von im Gehirn verankerten problematischen unbewussten Verhaltensweisen und Reaktionsmustern“) und die therapeutischen Strategien (z.B. Identifikation und Bewältigung von Anfallsauslösern, Anfallswarnzeichen und Vermeidungsverhalten) abgeleitet werden.
- Ein möglicher ätiologischer Zusammenhang mit Stress oder traumatischen Erlebnissen kann thematisiert werden. Allerdings sollte dann deutlich gemacht werden, dass solche Faktoren nicht bei allen Patient:innen vorliegen und dass ein Fehlen dieser Faktoren die Diagnose keinesfalls ausschließt.

### 2.4.5.2 Welches weitere therapeutische Vorgehen ist bei PNEA zu präferieren?

#### Hintergrund

In einem RCT mit wenigen Patient:innen (n=25) mit ausschließlichen PNEA ging das frühzeitige Ausschleichen von vormals gegebenen Anfallssuppressiva gegenüber dem verzögerten Ausschleichen mit einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz einher (Oto et al. 2010). Viele Patient:innen mit PNEA leiden an zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörung, Borderline-Persönlichkeitsstörung), weshalb die Therapieform und -methodik an die individuellen Bedürfnisse der Patient:innen angepasst wird (Popkirov 2020). In einer multizentrischen prospektiven unkontrollierten Studie fanden sich nach einer kurzen manualisierten psychoedukativen Intervention eine Reduktion der Anfallsfrequenz und eine günstige Wirkung auf die Krankheitswahrnehmung von Patient:innen (Wiseman et al. 2016). Die Studienergebnisse von Einzelpsychotherapie sind hinsichtlich der Entwicklung der Anfallsfrequenz heterogen. Der bisher größte RCT (n = 368) zeigte keine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz bei Teilnehmer:innen an einer kognitiven Verhaltenstherapie, dabei fanden sich aber u.a. eine gebesserte Lebensqualität und längere Phasen mit Anfallsfreiheit (Goldstein et al. 2020). Ein RCT (mit 60 Patient:innen) zeigte, dass motivationale Gesprächsführung vor Beginn einer Einzelpsychotherapie die psychotherapeutische Adhärenz signifikant erhöht (Tolchin et al. 2019). Eine prospektive unkontrollierte Studie legte nahe, dass manche schwer betroffenen Patient:innen mit therapieresistenten und chronischen PNEA und zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen (z.B. posttraumatische Belastungsstörung, Borderline-Persönlichkeitsstörung) insbesondere im Hinblick auf eine Reduktion der begleitenden Psychopathologie von einer stationären psychotherapeutischen Behandlung in einem auf die Behandlung von Patient:innen mit PNEA spezialisierten Umfeld zu profitieren scheinen (Labudda et al. 2020).

## Empfehlungen

1. Bei ausschließlichen PNEA ohne Epilepsie **sollen** keine Anfallssuppressiva eingesetzt und ohne zusätzliche Indikation vormals gegebene Anfallssuppressiva frühestmöglich schrittweise abgesetzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 93,3%*
2. Eine psychiatrische oder psychosomatische Untersuchung **soll** erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Psychopharmaka **sollten** nur dann eingesetzt werden, wenn psychische Begleiterkrankungen vorliegen, die einer Psychopharmakotherapie zugänglich sind.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 98,3%*
4. Patient:innen mit PNEA **sollen** Psychoedukation (d.h. zum Beispiel Diagnosevermittlung, siehe Tabelle 14) erhalten.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*
5. Patient:innen mit PNEA, die nach der Psychoedukation weiterhin Anfälle haben, **sollen** ambulante Psychotherapie erhalten.  
*Konsens; Konsensstärke: 93,3%*
6. Schwer betroffene Patient:innen **sollten** eine ergänzende Behandlung in einem spezialisierten stationären Umfeld erhalten.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*

## 2.4.6 Entspannungsverfahren und Yoga

### 2.4.6.1 Welchen Stellenwert haben Entspannungsverfahren, Yoga und Meditation bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen und der Verbesserung der Lebensqualität?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie benennen Stress wiederholt als einen der häufigsten Anfallsauslöser (Novakova et al. 2013) und haben ein Interesse an komplementären Therapieverfahren wie z.B. Yoga und Meditation (Ring et al. 2019).

Eine angemessen gepowerte randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zeigte eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz bei Patient:innen mit Epilepsie, die über drei Monate hinweg regelmäßig progressive Muskelrelaxation in Kombination mit Atemübungen angewandt hatten (Haut et al. 2018). Es gibt anekdotische Fallberichte von Patient:innen, die beim raschen Übergang von hoher Anspannung in einen erschöpften („entspannten“) Zustand epileptische Anfälle erlitten haben (Heinen et al. 2021). Bei einem RCT, das achtsamkeitsbasierte Therapie mit einem Schwerpunkt auf Achtsamkeitsmeditation untersucht hatte, fanden sich sechs Wochen nach Intervention eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz (Tang et al. 2015). Ein systematisches Cochrane-Review identifizierte zwei RCTs mit kleiner Fallzahl und hohem Verzerrungspotenzial (risk of bias), die die Wirkung von Yoga für Patient:innen mit Epilepsie untersuchten (Panebianco et al. 2017). In einem der RCTs, die Acceptance and Commitment

Therapy (ACT) mit Yoga verglichen, fand sich in der Yoga-Gruppe (N = 8) und ACT-Gruppe (N = 10) nach Teilnahme an einem fünfwöchigen epilepsiespezifischen Yoga-Programm bzw. ACT-Therapie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Anfallsfrequenz (Lundgren et al. 2008). Die Reduktion der Anfallshäufigkeit war jedoch in der ACT-Gruppe (N = 10) signifikant größer als in der Yoga-Gruppe.

### Empfehlungen

1. Entspannungsverfahren, Meditation und Yoga **sollen nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Bei Patient:innen, die Stress als Anfallsauslöser benennen bzw. die sich eine Stressreduktion wünschen, **sollten** Entspannungsverfahren (insb. Progressive Muskelrelaxation) und/oder Achtsamkeitsmeditation eingesetzt werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 90%*
3. Bei Patient:innen, die Stress als Anfallsauslöser benennen bzw. die sich eine Stressreduktion wünschen, **kann** Yoga oder ein Entspannungsverfahren **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 86,7%*

## 2.4.7 Biofeedback

### 2.4.7.1 Welchen Stellenwert haben (Neuro-)Biofeedback-Verfahren bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen?

#### Hintergrund

Unterschiedliche Arten des (Neuro-)Biofeedbacks wurden bei Patient:innen mit Epilepsie untersucht, z.B. mittels EEG-basiertem Feedback des sensomotorischen Rhythmus (SMR) bzw. langsamer kortikaler Potenziale (Slow Cortical Potentials, SCP) oder mittels Feedback des Hautwiderstands bzw. der galvanischen Hautreaktion (Galvanic Skin Response, GSR). Ziel dieser Verfahren ist eine willentliche Senkung der Anfallsdisposition (Leeman-Markowski und Schachter 2017). Eine Meta-Analyse von 10 Studien aus den Jahren 1970–2005 zum EEG-basierten Biofeedback weist auf eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz hin (Tan et al. 2009). In 9 der 10 unkontrollierten Studien lag die Anzahl der Patient:innen jedoch zwischen vier und acht, nur in einer SCP-Studie waren 34 Patient:innen eingeschlossen. Ferner weisen die Daten auf einen Publikationsbias hin. Die Ergebnisse sind u.a. deshalb mit Vorsicht zu interpretieren.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit und eine Meta-Analyse zum GSR-Feedback mit vier Studien (eine randomisierte, kontrollierte Studie, zwei nicht-randomisierte kontrollierte Studien und eine unkontrollierte Studie mit insgesamt 99 Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie) weist auf eine Reduktion der Anfallshäufigkeit hin (Nagai et al. 2019).

Ein weiteres systematisches Review schlussfolgerte Hinweise auf die Wirksamkeit von Biofeedback-Verfahren zur Reduktion der Anfallsfrequenz, weist aber auch auf methodische Schwächen vieler

Studien hin (Uhlmann et al. 2016). Zu beachten ist, dass Biofeedback-Verfahren zeitintensiv sind, die Mitarbeit des Patienten/der Patientin erfordern und in Deutschland vergleichsweise selten angeboten werden (Uhlmann et al. 2016).

### Empfehlungen

1. Biofeedback-Verfahren **sollen nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Biofeedback-Verfahren **können** bei geeigneten Patient:innen (d.h. bei guter Mitarbeit) als ergänzende Therapie **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 90%*
3. Als Biofeedback-Verfahren **sollten** nur solche Verfahren und Geräte in Betracht gezogen werden, für deren Wirksamkeit es wissenschaftliche Hinweise gibt.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%*

## 2.4.8 Heilpflanzen

### 2.4.8.1 Welchen Stellenwert haben Heilpflanzenextrakte bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen? Wie sicher sind Heilpflanzen im Hinblick auf Interaktionen mit Anfallssuppressiva?

#### Hintergrund

Heilpflanzen haben in unserem Kulturkreis bei Patient:innen eine hohe Akzeptanz, weil sie als „natürlich“ und nicht schädlich gelten. Naturheilkundliche Substanzen sind in der Regel frei verkäuflich. Dies betrifft auch Produkte, die Cannabidiol als „Nahrungsergänzungsmittel“ beinhalten und damit nicht der Arzneimittelaufsicht unterliegen. Sie gelten als „Novel Food“, die Beurteilung der Vereinbarkeit mit lebensmittelrechtlichen Vorschriften obliegt den Lebensmittelüberwachungsbehörden der Bundesländer.

Sehr häufig berichten Patient:innen ihren behandelnden Ärzten nicht über die Einnahme von naturheilkundlichen Substanzen und Nahrungsergänzungsmitteln, was die Bedeutung einer offenen und wertfreien Erhebung verordneter und nicht verordneter Arzneimittel durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin deutlich macht (Eyal et al. 2014). Die Anzahl der in der Epilepsiebehandlung eingesetzten naturheilkundlichen Substanzen ist groß und unübersichtlich, wie aus verschiedenen Übersichtsarbeiten deutlich wird (z. B. Bahr et al. 2019, Samuels et al. 2008, Tyagi und Delanty 2003). Anfallsfördernde und anfallssuppressive Eigenschaften von Pflanzenextrakten sowie Interaktionen mit Anfallssuppressiva wurden bislang noch nicht in methodisch zufriedenstellenden klinischen Studien untersucht (Ekstein und Schachter 2010).

**Empfehlungen**

1. Heilpflanzen **sollen nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Die Einnahme nicht verordneter Arzneimittel **sollte** vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin erfragt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
3. Patient:innen, die eine ergänzende Behandlung mit pflanzlichen Substanzen wünschen, **sollten** über mögliche Interaktionen mit Anfallssuppressiva informiert werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*

**2.4.9 Traditionelle Chinesische Medizin / Akupunktur**

**2.4.9.1 Welchen Stellenwert haben Traditionelle Chinesische Medizin und Akupunktur bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen? Wie sicher ist Traditionelle Chinesische Medizin im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen und Interaktionen mit Anfallssuppressiva?**

**Hintergrund**

Bei verschiedenen Substanzen aus der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) konnten laborchemisch und im Mausmodell anfallssuppressive Eigenschaften aufgezeigt werden (Li et al. 2020), andere stehen dagegen in dem Verdacht, anfallsauslösend zu sein (Wu et al. 2012). Sehr häufig berichten Patient:innen ihren behandelnden Ärzt:innen nicht über die Einnahme von Arzneimitteln aus der TCM, was die Bedeutung einer offenen und wertfreien Erhebung verordneter und nicht verordneter Arzneimittel durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin deutlich macht. Ein systematisches Review kam zu dem Schluss, dass derzeit keine Hinweise für die Wirksamkeit von TCM bei Patient:innen mit Epilepsie vorliegen (Li et al. 2009). Zu Interaktionen von heilpflanzlichen und tierischen Substanzen mit Anfallssuppressiva siehe 2.4.8 Heilpflanzen.

Auch hinsichtlich Akupunktur gibt es laut einem systematischen Review aufgrund der mangelnden Qualität der vorliegenden Studien keine hinreichenden Belege für eine Wirksamkeit. Bei Durchführung durch qualifiziertes Personal stellte Akupunktur eine sichere Behandlungsmodalität dar (Cheuk und Wong 2014).

**Empfehlungen**

1. Traditionelle Chinesische Medizin und Akupunktur **sollen nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Die Einnahme nicht verordneter Arzneimittel **sollte** vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin erfragt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

3. Patient:innen, die eine ergänzende Behandlung mit TCM wünschen, **sollten** über mögliche Interaktionen mit Anfallssuppressiva informiert werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 95%*

## 2.4.10 Homöopathie

### 2.4.10.1 Welchen Stellenwert hat Homöopathie bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen?

#### Hintergrund

Die Inanspruchnahme von Homöopathie wird in Zusammenhang mit dem Wunsch von Patient:innen nach mehr (ärztlich-)professioneller Zuwendung gebracht (Lobera und Rogero-García 2020). Sehr häufig berichten Patient:innen ihren behandelnden Ärzt:innen nicht über die Einnahme homöopathischer Arzneimittel, was die Bedeutung einer offenen und wertfreien Erhebung verordneter und nicht verordneter Arzneimittel durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin deutlich macht. Es sind keine Studien bekannt, die sich mit der Wirksamkeit von Homöopathie bei Epilepsien bzw. mit möglichen Interaktionen zwischen homöopathischen Substanzen und Anfallssuppressiva befassen. Vielmehr werden RCTs für homöopathische Substanzen von einigen homöopathischen Ärzt:innen abgelehnt, u.a. weil die homöopathische Behandlung immer individuell festgelegt wird (Milgrom 2005). Mögliche unerwünschte Ereignisse unter homöopathischer Behandlung sind beispielsweise Allergien und Intoxikationen (Posadzki et al. 2012).

#### Empfehlungen

1. Homöopathie **soll nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Die Einnahme nicht verordneter Arzneimittel **sollte** vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin erfragt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*

## 2.4.11 Musiktherapie

### 2.4.11.1 Welchen Stellenwert hat Musiktherapie bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen?

#### Hintergrund

Musiktherapie hat sich bei diversen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen als wirksam im Hinblick auf eine Beschwerdereduktion erwiesen. Die Studienergebnisse zur Wirkweise von Musik bei Epilepsie sind nicht einheitlich; so wurden sowohl anfallsfördernde (musikogene Epilepsie, äußerst selten, 1 Fall pro 10.000.000) als auch anfallssuppressive Effekte von Musik beschrieben (Maguire 2012). Das Vorgehen basiert zumeist auf rezeptiver Musiktherapie, also Hören von

Musikstücken (Liao et al. 2015). Am besten untersucht sind Musikstücke von Mozart (bes. KV 448), vergleichbare Ergebnisse wurden jedoch auch mit anderen Komponisten erzielt.

Die Wirksamkeit von Musiktherapie bei Epilepsien wurde in zwei randomisierten, kontrollierten Studien mit vergleichsweise kleiner Stichprobengröße gezeigt (Bodner et al. 2012; Rafiee et al. 2020: Mozart KV 448 nächtlich 3 Sequenzen (à 8,5 Minuten) pro Stunde über einen Zeitraum von 10 Stunden bzw. täglich 6 Minuten). Ein Review zu Musik von Mozart (Dastgheib et al. 2014) berichtet für verschiedene Parameter u.a. eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz. Effekte fanden sich sowohl bei fokalen als auch generalisierten Epilepsien (Liao et al. 2015).

### Empfehlungen

1. Musiktherapie **soll nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Musiktherapie **kann** bei Epilepsien als ergänzende Therapiemöglichkeit **erwogen** werden.  
*Konsens; Konsensstärke: 88,3%*

## 2.4.12 Anthroposophische Medizin

### 2.4.12.1 Welchen Stellenwert hat anthroposophische Medizin bei Patient:innen mit Epilepsie hinsichtlich der Reduktion der Frequenz von epileptischen Anfällen und der Verbesserung der Lebensqualität?

#### Hintergrund

Die anthroposophische Medizin ist eine ganzheitlich orientierte, komplementärmedizinische Richtung. In der Diagnostik und Therapie werden neben den Prinzipien der Naturwissenschaften unter anderem Phänomene des Lebendigen („Ätherischen“), Seelischen und Geistigen in ihrem Verhältnis zueinander beschrieben und berücksichtigt. Zu den anthroposophischen Therapien zählen neben der anthroposophischen Pharmakotherapie insbesondere die Bewegungstherapie („Heil-eurythmie“), Massagen und künstlerische Therapien (wie Malen, „Plastizieren“, Musik- und Sprachgestaltungstherapie) (Kienle et al. 2013). Es gibt keine (kontrollierten) Studien, die die Effekte von anthroposophischer Medizin bei erwachsenen Patient:innen auf die Anfallshäufigkeit und Verbesserung der Lebensqualität untersucht haben.

### Empfehlungen

1. Eine anthroposophische Behandlung **soll nicht** anstelle einer anfallssuppressiven Pharmakotherapie eingesetzt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke: 100%*
2. Bei Patient:innen mit Epilepsie, die sich eine ergänzende Behandlung unter Berücksichtigung biographischer, seelisch-geistiger und spiritueller Aspekte ihrer Erkrankung mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität wünschen, **kann** eine komplementäre anthroposophische Behandlung **erwogen werden**.  
*Konsens; Konsensstärke: 85,5%*

### 2.4.13 Referenzen

- Adachi N, Kanemoto K, Toffol B de, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:19-33.
- Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: An update. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019;9:1-10.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-354.
- Bahr TA, Rodriguez, D, Beaumont C, Allred K. The effects of various essential oils on epilepsy and acute seizure: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;5:6216745.
- Bandelow B, Aden I, Alpers GW, Benecke A, Benecke C, Beutel ME, et al. Deutsche S3 Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2. 2021. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html) (abgerufen am 04.01.2023).
- Bandelow B, Bleich S, Kropp S. *Handbuch Psychopharmaka*, 3. Aufl. Göttingen: Hogrefe 2012.
- Bodner M, Turner RP, Schwacke J, Bowers C, Norment C. Reduction of seizure occurrence from exposure to auditory stimulation in individuals with neurological handicaps: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e45303.
- Brandt C, Labudda K, Illies D, Schöndienst M, May TW. Schnelle Erkennung einer depressiven Störung bei Menschen mit Epilepsie. *Der Nervenarzt* 2014;85:1.151-1.155.
- Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy--a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav* 2010;17:259-263.
- Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, et al. Efficacy and safety of pregabalin in refractory focal epilepsy with and without comorbid anxiety disorders - results of an open-label, parallel group, investigator-initiated, proof-of-concept study. *Epilepsy Behav* 2013;29:298-304.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.1. 2022 [www.leitlinien.de/depression](http://www.leitlinien.de/depression) (abgerufen am 25.01.2023).
- Caller TA, Ferguson RJ, Roth RM, Secore KL, Alexandre FP, Zhao W, et al. A cognitive behavioral intervention (HOBSOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;57:111-117.
- Cheuk DKL, Wong V. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD005062.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: A population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-698.

- Craig DP, Osborne C. Risk of seizures with antidepressants: What is the evidence? *Drug Ther Bull* 2020;58:137-140.
- Dastgheib SS, Layegh P, Sadeghi R, Mohsen F, Shoeibi A, Gorji A. The effects of Mozart's music on interictal activity in epileptic patients: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:420.
- De Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behav* 2018;88:54-60.
- DGPPN (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe, Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019.  
[www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-009I\\_S3\\_Schizophrenie\\_2019-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009I_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf)  
(abgerufen am 04.01.2023).
- Ekstein D, Schachter SC. Natural products in epilepsy – the present situation and perspectives for the future. *Pharmaceuticals* 2010;3:1.426-1.445.
- Eyal S, Rasabi S, Ekstein D. Concomitant therapy in people with epilepsy: Potential drug - drug interactions and patient awareness. *Epilepsia* 2014;31:369-376.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
- Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: Individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:450-458.
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004364.
- Gandy M, Modi AC, Wagner JL, LaFrance Jr WC, Reuber M, Tang V, et al. Managing depression and anxiety in people with epilepsy: A survey of epilepsy health professionals by the ILAE Psychology Task Force. *Epilepsia Open* 2021;6:127-139.
- Gesellschaft für Neuropädiatrie. S1-Leitlinie 022/021: Ketogene Diäten. (abgerufen am 04.01.2023).
- Gilliam FG, Barry JJ, Herman BP et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399-405.
- Gilliam FG, Black KJ, Carter J, Freedland KE, Sheline YI, Tsai WY, et al. A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol* 2019;86:552-560.
- Goldstein LH, Robinson EJ, Mellers JDC, Stone J, Carson A, Reuber M, et al. Cognitive behavioural therapy for adults with dissociative seizures (CODES): A pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2020;7:491-505.
- Gur-Ozmen S, Mula M, Agrawal N, Cock HR, Lozsadi D, von Oertzen TJ. The effect of depression and side effects of antiepileptic drugs on injuries in patients with epilepsy *Eur J Neurol* 2017;24:1.135-1.139.

- Haut SR, Lipton RB, Cornes S, Dwivedi AK, Wasson R, Cotton S, et al. Behavioral interventions as a treatment for epilepsy: A multicenter randomized controlled trial. *Neurology* 2018;90:963-970.
- Heinen GM, Michaelis R, Elsas SM. Selbst-Handeln bei Anfällen. Heft 7 Anfälle abwehren. Hippocampus- und Pabst-Verlag 2021.
- ICD-10-GM Version 2013. [www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2013/](http://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2013/) (abgerufen am 04.01.2023).
- Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Furukawa TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011170.
- Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005;4:171-178.
- Kanemoto K, LaFrance WC Jr, Duncan R, Gigineishvili D, Park SP, Tadokoro Y, et al. PNES around the world: Where we are now and how we can close the diagnosis and treatment gaps — An ILAE PNES Task Force report. *Epilepsia Open* 2017;2:307-316.
- Kemp S, Graham CD, Chan R, Kitchingman H, Vickerman K, Reuber M. The frequency and management of seizures during psychological treatment among patients with psychogenic nonepileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:844-853.
- Kienle GS, Albonico HU, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: An integrative medical system originating in Europe. *Glob Adv Health Med* 2013;2:20-31.
- Klein JP, Knaevelsrud C, Bohus M, Ebert DD, Gerlinger G, Günther K, et al. Internetbasierte Selbstmanagementinterventionen. *Der Nervenarzt* 2018;89:1.277-1.286.
- Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology* 2014;83:1.978-1.985.
- Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia* 2018;59:1.567-1.576.
- Labudda K, Frauenheim M, Miller I, Schrecke M, Brandt C, Bien CG. Outcome of CBT-based multimodal psychotherapy in patients with psychogenic nonepileptic seizures: A prospective naturalistic study. *Epilepsy Behav* 2020;106:107029.
- Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Cognitive and behavioral interventions in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:42.
- Leenen LA, Wijnen BF, Kessels AG, Chan H, de Kinderen RJ, Evers SM, et al. Effectiveness of a multicomponent self-management intervention for adults with epilepsy (ZMILE study): A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2018;80:259-265.

- Li J, Copmans D, Partoens M, Hunyadi B, Luyten W, de Witte P. Zebrafish-Based screening of antiseizure plants used in traditional chinese medicine: Magnolia officinalis extract and its constituents magnolol and honokiol exhibit potent anticonvulsant activity in a therapy-resistant epilepsy model. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:730-742.
- Li Q, Chen X, He L, Zhou D. Traditional chinese medicine for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006454.
- Liao H, Jiang G, Wang X. Music therapy as a non-pharmacological treatment for epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2015;15:993-1.003.
- Lobera J, Rogero-García J. Scientific appearance and homeopathy. Determinants of trust in complementary and alternative medicine. *Health Commun* 2020;14:1-8.
- Lundgren T, Dahl J, Melin L, Kies B. Evaluation of acceptance and commitment therapy for drug refractory epilepsy: a randomized controlled trial in South Africa-a pilot study. *Epilepsia* 2006;47:2.173-2.179.
- Lundgren T, Dahl J, Yardi N, Melin L. Acceptance and commitment therapy and yoga for drug-refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2008;13:102-108.
- Lüttke S, Hautzinger M, Fuhr K. E-Health in Diagnostik und Therapie psychischer Störungen – Werden Therapeuten bald überflüssig? *Bundesgesundheitsbl* 2018;61:263-270.
- Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003;44:847-851.
- Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010682.
- Maguire MJ. Music and epilepsy: A critical review. *Epilepsia* 2012;53:947-961.
- Margraf J, Cwik JC. Mini-DIPS Open Access: Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen. Bochum: Forschungs- und Behandlungszentrum für psychische Gesundheit, Ruhr-Universität Bochum, 2017. [www.kli.psy.ruhr-uni-bochum.de/dips-interv/klipsy/download/Mini-DIPS%20Open%20Access.pdf](http://www.kli.psy.ruhr-uni-bochum.de/dips-interv/klipsy/download/Mini-DIPS%20Open%20Access.pdf) (abgerufen am 04.01.2023).
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD001903.
- Mayor R, Brown RJ, Cock H, House A, Howlett S, Singhal S, et al. Short-term outcome of psychogenic non-epileptic seizures after communication of the diagnosis. *Epilepsy Behav* 2012;25:676-681.
- Metternich B, Wagner K, Buschmann F, Anger R, Schulze-Bonhage A. Validation of a german version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) *Epilepsy Behav* 2012;25:485-488.
- Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, Arnold S, Brückner K, Schröder J, et al. Effects of an epilepsy-specific internet intervention (Emyna) on depression: Results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia* 2019;60:656-668.

- Michaelis R, Schlömer S, Popkirov S, Krämer G, Lindemann A, Cosentino M, et al. German translation and validation of the brief Epilepsy Anxiety Survey Instrument (brEASI). *Epilepsy Behav* 2022;134:108857.
- Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC Jr, Lundgren T, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the international league against epilepsy psychology task force. *Epilepsia* 2018;59:1.282-1.302.
- Michaelis R, Tang V, Nevitt SJ, Wagner JL, Modi AC, LaFrance Jr WCurt, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012081.
- Milgrom LR. Are randomized controlled trials (RCTs) redundant for testing the efficacy of homeopathy? A critique of RCT methodology based on entanglement theory. *J Altern Complement Med* 2005;11:831-838.
- Mula M, Kanner AM, Jette N, Sander JW. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract* 2021;11:112-120.
- Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1.867-1.874.
- Nagai Y, Jones CI, Sen A. Galvanic Skin Response (GSR)/electrodermal/skin conductance biofeedback on epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2019;10:377.
- Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmaco-resistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia* 2017;58:1.268-1.276.
- Novakova B, Harris PR, Ponnusamy A, Reuber M. The role of stress as a trigger for epileptic seizures: A narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia* 2013;54:1.866-1.876.
- Oto M, Espie CA, Duncan R. An exploratory randomized controlled trial of immediate versus delayed withdrawal of antiepileptic drugs in patients with psychogenic nonepileptic attacks (PNEAs). *Epilepsia* 2010;51:1.994-1.999.
- Panebianco M, Sridharan K, Ramaratnam S. Yoga for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD001524.
- Pittman QJ. A gut feeling about the ketogenic diet in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020;166:106409.
- Poff AM, Rho JM, D'Agostino DP. Ketone administration for seizure disorders: History and rationale for ketone esters and metabolic alternatives. *Front Neurosci*. 2019;13:1041.
- Popkirov S. Funktionelle neurologische Störungen: Erkennen, verstehen, behandeln. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2020.
- Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: A systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1.178-1.188.

- Rafiee M, Patel K, Groppe DM, Andrade DM, Bercovici E, Bui E, et al. Daily listening to Mozart reduces seizures in individuals with epilepsy: A randomized control study. *Epilepsia Open* 2020;5:285-294.
- Rawlings GH, Reuber M. Health care practitioners perceptions of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Epilepsia* 2018;59:1.109-1.123.
- Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: Is it worth investigating? *Epilepsy Behav.* 2017;70:5-9.
- Ring A, Jacoby A, Baker G, Holmes E, Hughes D, Kierans C, et al. What really matters? A mixed methods study of treatment preferences and priorities among people with epilepsy in the UK. *Epilepsy Behav.* 2019;95:181-191.
- Rosenow F, Weber J et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2020 in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/leitlinien/030-079-status-epilepticus-im-erwachsenenalter-2020/](http://www.dgn.org/leitlinien/030-079-status-epilepticus-im-erwachsenenalter-2020/) (abgerufen am 04.01.2023).
- Sajatovic M, Tatsuoka C, Welter E, Perzynski AT, Colon-Zimmermann K, Van Doren JR, et al. Targeted self-management of epilepsy and mental illness for individuals with epilepsy and psychiatric comorbidity. *Epilepsy Behav.* 2016;64:152-159.
- Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy Behav.* 2015;52:9-13.
- Samuels N, Finkelstein Y, Shepherd RS, Oberbaum M. Herbal medicine and epilepsy: Proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2008;49:373-380.
- Senf-Beckenbach AP. Gründung einer Ambulanz für dissoziative Anfälle. *Psychother Dialog.* 2017;18:71-74.
- Seo JG, Cho YW, Lee SJ, Lee JJ, Kim JE, Moon HJ, et al. Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: A MEPSY study. *Epilepsy Behav.* 2014;35:59-63.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166:1.092-1.097.
- Stenger E, Schaeffer M, Cances C, Motte J, Auvin S, Ville D, et al. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Research* 2017;131:64-69.
- Sturm, W et al. Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen, S2e-Leitlinie, 2012, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

- Tan G, Thornby J, Hammond DC, Strehl U, Canady B, Arnemann K, et al. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40:173-179.
- Tang V, Michaelis R, Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:147-155.
- Tang V, Poon WS, Kwan P. Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: An assessor-blinded randomized trial. *Neurology.* 2015;85:1.100-1.107.
- Thompson P, Koorenhof L, Narinder K. Memory rehabilitation for people with epilepsy in epilepsy and memory. Zeman A., Kapur N, Jones-Gotman M (Herausgeber). Oxford University Press 2012
- Thöne-Otto, A et al. Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen bei neurologischen Erkrankungen, S2e-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Tolchin B, Baslet G, Suzuki J, Martino S, Blumenfeld H, Hirsch LJ, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2019;60:986-995.
- Tyagi A, Delanty N. Herbal Remedies. Dietary supplements and seizures. *Epilepsia* 2003;44:228-235.
- Uhlmann C, Fröscher W. Biofeedback as complementary treatment in patients with epilepsy – an underestimated therapeutic option? Review, results, discussion. *J Epileptol.* 2016;24:173-180.
- Villagrán A, Eldøen G, Duncan R, Aaberg KM, Hofoss D, Lossius MI. Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures in a Norwegian county: A 10-year population-based study. *Epilepsia* 2021;62:1.528-1.535.
- Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia* 2017;58:657-662.
- Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, 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;56:674-681.
- Wiseman H, Mousa S, Howlett S, Reuber M. A multicenter evaluation of a brief manualized psychoeducation intervention for psychogenic nonepileptic seizures delivered by health professionals with limited experience in psychological treatment. *Epilepsy Behav.* 2016;63:50-56.
- Wu M, Fang M, Hu Y, Wang X. Four types of traditional Chinese medicine inducing epileptic seizures. *Seizure* 2012;21:311-315.

Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol* 2017;16:72-77.

## 2.5 Psychosoziale Aspekte

(Leitung der Arbeitsgruppe: Ralf Berkenfeld, Ingrid Coban)

### Einleitung

Epilepsien sind als chronische neurologische Erkrankungen mit wiederholten, paroxysmalen Ereignissen durch ihre Unvorhersehbarkeit, den Mangel an eigenem Krankheitsgefühl (Janz 1962), den Verlust der Kontrolle und die Reaktionen der Umwelt geprägt.

Epilepsien bleiben im soziokulturellen Kontext weiterhin häufig tabuisierte Erkrankungen mit Diskriminierung der Betroffenen am Arbeitsplatz, in der Schule und zu Hause sowie Problemen in Familie und Partnerschaft (Mayor et al. 2022). Negative Einstellungen gegenüber den Epilepsien und Stigmatisierungen von Menschen mit Epilepsie bestehen weiterhin (Kwon et al. 2022), allerdings zeigten sich in einer aktuellen Längsschnittuntersuchung aus Deutschland auch Verbesserungen (Thorbecke et al. 2023).

Die Diagnose einer Epilepsie kann mit erheblichen sozioökonomischen Auswirkungen in verschiedenen Lebensbereichen und mit zahlreichen psychosozialen Fragestellungen verbunden sein (Beghi 2019, Willems et al. 2019a).

Das Besondere der Erkrankung ist, dass die Anfälle selbst zeitlich nur sehr begrenzt auftreten. Die mit der Diagnose bzw. der Form der Anfälle verbundenen Einschränkungen sind jedoch durchgehend über einen teils längeren Zeitraum – oder auch dauerhaft – manifest. Dies betrifft die Fahreignung, private Versicherungen, relevante Risiken am Arbeitsplatz oder zu Hause sowie die Gefahr eines plötzlichen, unerwarteten Todes bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Damit stellen Epilepsien nicht nur eine physische, „zerebrale“, sondern auch eine soziale Wirklichkeit dar (Janz 1963), die sich in allen Kontextbereichen auswirken kann, im sozialen Netzwerk, in beruflichen Zusammenhängen und in Bezug auf Aktivitäten, Mobilität und Freizeit (May und Pfäfflin 2013).

Die Behandlung und Beratung von Menschen mit Epilepsie sollte sich nicht nur auf die Anfallskontrolle fokussieren, sondern die Krankheitsverarbeitung, die Vermittlung epilepsiespezifischen Wissens, die Prävention und die Vermeidung von Unfällen und von Todesfällen, einschließlich eines SUDEP berücksichtigen (Schwab et al. 2021). Bei den nachfolgenden Fragestellungen und Empfehlungen der Leitlinien gilt es, eine Unterschätzung von Risiken ebenso wie eine Überschätzung von vermeintlichen anfallsbezogenen Gefahren und damit verbundenen unnötigen Einschränkungen zu vermeiden. Neben einer effektiven Anfallskontrolle können schon einfach umzusetzende Verhaltensweisen oder risikominimierende Adaptionen zu einer Reduktion anfallsbedingter Gefährdungen und daraus potenziell folgender Unfälle führen (Cengiz et al. 2019).

Für die ärztliche Aufklärung über epilepsiebezogene Risiken (z.B. Fahreignung, SUDEP) gilt wie grundsätzlich nach § 630 h Abs.3 BGB, dass sie nur als erfolgt anzusehen ist, wenn die Inhalte schriftlich aufgezeichnet wurden.

Eine weitere Herausforderung besteht darin, die psychosozialen Folgen der Erkrankung zu beheben, zu kompensieren oder zumindest zu reduzieren (Thorbecke und Pfäfflin 2012). Durch eine holistische Betrachtungsweise der psychosozialen Lebenssituation kann eine nachhaltige Besserung und

Stabilisierung der Lebensqualität erreicht (Tombini et al. 2021) und Epilepsie nicht nur als Begrenzung, sondern als ein aktiv steuerbarer Prozess erlebt werden.

Dies erfordert nicht nur einen interdisziplinären Blick, sondern eine multiprofessionelle Herangehensweise unter Einbezug verschiedener Berufsgruppen sowie der Selbsthilfe. Von besonderer Bedeutung sind Schulungsprogramme für Betroffene und Angehörige sowie Angebote nichtärztlicher Weiterbildung und Entwicklung von Sozialberatung als Bestandteile eines umfassenden Behandlungskonzeptes.

Menschen mit Epilepsie sowie ihre familiären und professionellen Bezugspersonen benötigen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung angepasste Unterstützung, Informationen und entsprechende Versorgungsangebote im Sinne einer echten Hilfe zur Selbsthilfe. Angepasst heißt auch, dass die Aufklärung empfängerorientiert ist, ausreichend Zeit und spezielle Vorgehensweisen erfordert, z.B. den Einsatz einfacher Sprache bei Menschen mit Intelligenzminderung.

Gewährleisten kann diese an Lebensphasen, individuellen Fragestellungen und Kompetenzen angepasste Beratung und Behandlung ein strukturiertes Versorgungssystem. Dieses umfasst die primär- und fachärztliche Versorgung, spezialisierte ambulante und stationäre Einrichtungen wie epileptologische Schwerpunktpraxen (Bösebeck et al. 2016), Epilepsieberatungsstellen (Brodisch et al. 2014), Epilepsieambulanzen, Epilepsiezentren (Schmitz et al. 2010) und Rehabilitationseinrichtungen. Der Aufbau dieser Einrichtungen und der Zugang zu diesen müssen für alle Beteiligten transparent organisiert sein (Heinemann et al. 1998). Die Erfordernisse der Versorgung sollten sich dabei am betroffenen Menschen mit Epilepsie orientieren und nicht an strukturellen Versorgungsgrenzen. Gerade in starren Versorgungsstrukturen offenbaren sich Mängel einer adäquaten Beratung und Behandlung, da bei Menschen mit Epilepsie vielfältige Bedarfe, z.B. im Übergang zur Erwachsenenmedizin (Transition) oder in der speziellen Situation einer inklusiven Medizin, bestehen. Eine Kostendeckung dieser spezialisierten, qualitätsorientierten Leistungen fehlt in der aktuellen Versorgungslandschaft.

Epilepsie als bio-psycho-soziales Krankheitskonzept benötigt eine Verbesserung kooperierender, interdisziplinärer Versorgungsnetze zur Beratung, Behandlung, Prävention und Rehabilitation, um eine bedarfsgerechte Versorgung von Menschen mit Epilepsie zu gewährleisten.

## **2.5.1 Kraftfahreignung**

### **2.5.1.1 Wie ist die Kraftfahreignung bei Menschen mit Epilepsie zu beurteilen?**

#### **Hintergrund**

In Deutschland sind die gesetzlichen Voraussetzungen zur Kraftfahreignung in der Fahrerlaubnisverordnung (FeV, 2018, §11 und Anlage 4) geregelt. Diese Regelungen werden in den laufend aktualisierten „Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung“ präzisiert, die einen faktisch normativen Charakter besitzen (Bundesanstalt für Straßenwesen, letzte Überarbeitung 2009). Die FeV bestimmt (§2): „Wer sich infolge körperlicher oder geistiger Beeinträchtigungen nicht sicher im

Verkehr bewegen kann, darf am Verkehr nur teilnehmen, wenn Vorsorge getroffen ist, dass er andere nicht gefährdet. Die Pflicht zur Vorsorge, (...) obliegt dem Verkehrsteilnehmer selbst oder einem für ihn Verantwortlichen.“

Nach § 630 e BGB ist der Behandler/die Behandlerin im Behandlungsverhältnis zur Sicherheitsaufklärung über die Fahreignung verpflichtet, wobei die Anforderungen an die Verständlichkeit empfängerorientiert sind.

Die Begutachtungsleitlinie unterscheidet zwischen Epilepsie und einem erstmaligen unprovokierten epileptischen Anfall ohne signifikant erhöhtes Rezidivrisiko. Für akut symptomatische Anfälle (siehe Einführung zu „Management erster epileptischer Anfall“) gelten besondere Richtlinien.

Grundlage für die geforderten anfallsfreien Intervalle sind die Arbeitsergebnisse einer europäischen Gruppe von Expert:innen (Second European Working Group on Epilepsy and Driving 2005), die u.a. Rückfallrisiko, durchschnittliche Fahrzeit, Anfallwahrscheinlichkeit beim Fahren und das Risiko von tödlichen Ausgängen berücksichtigt haben. Ausnahmen sind nur mit einer detaillierten Begründung möglich.

In der Beurteilung werden neben den Anfällen auch Nebenwirkungen der Therapie sowie anderweitige Einschränkungen (somatische und psychische Komorbiditäten und neuropsychologische Defizite) berücksichtigt.

Für Österreich wurden die entsprechenden Begutachtungsleitlinien zuletzt 2019 vom Bundesministerium für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und Technologie überarbeitet (§ 12a, Führerscheingesetz-Gesundheitsverordnung [FSG-GV], Fassung vom 10.03.2022). Für die Schweiz gelten die ebenfalls 2019 aktualisierten Richtlinien der Schweizerischen Epilepsie-Liga (Arnold et al. 2019).

Ein Teil der Patient:innen bemerkt die Anfälle selbst nicht (Hoppe et al. 2007), ein Teil verschweigt Anfälle auch oder fährt trotz Aufklärung weiterhin (Willems et al. 2019b).

Vorsätzliches Fahren trotz fehlender Fahreignung kann im Falle eines Verkehrsunfalles eine strafrechtliche Verfolgung und/oder zivilrechtlich die Regressforderungen von Kfz-Versicherungen nach sich ziehen.

## Empfehlungen

1. Eine Aufklärung zur Kraftfahreignung bezüglich epileptischer Anfälle **muss\*** unter Berücksichtigung der Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung bei allen Patient:innen bei Diagnosestellung erfolgen und dokumentiert werden. Regelmäßige fachneurologische Untersuchungen **müssen\*** in zunächst jährlichen Abständen wiederholt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Wenn es Hinweise dafür gibt, dass die Regelungen zur Kraftfahreignung nicht verstanden oder nicht befolgt wurden, **soll** über die Begutachtungsleitlinien, deren Rechtsverbindlichkeit und die rechtlichen Konsequenzen auch wiederholt informiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*

\*Diese beiden Aussagen geben die strikten Vorgaben der Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung des Bundesamts für Straßenwesen wieder. Daher weichen wir hier von der üblichen Graduierung von Empfehlungen der AWMF ab und nutzen das Wort „muss“ bzw. „müssen“.

## 2.5.2 Ausbildung und Beruf

### 2.5.2.1 Wie ist der berufliche Einsatz von Menschen mit Epilepsie zu beurteilen?

#### Hintergrund

Menschen mit einer Epilepsie sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger von Arbeitslosigkeit betroffen (Wo et al. 2015), wobei sich in Deutschland die Erwerbssituation zwar verbessert hat (May und Pfäfflin 2013), die Erwerbstätigkeitsquote aber ab dem 40. Lebensjahr überproportional abnimmt (Specht und Thorbecke 2010). Die Ursachen liegen u.a. in Faktoren der Epilepsie, Komorbiditäten, eingeschränkter Mobilität, negativen Überzeugungen und Angst vor Unfällen (Specht und Thorbecke 2010, Specht et al. 2015, Wo et al. 2015). Obwohl das Risiko von anfallsbezogenen Verletzungen am Arbeitsplatz im Vergleich zu nicht anfallsbezogenen kaum erhöht ist, sind epilepsiebezogene Faktoren Gründe für den Verlust von Ausbildungs- und Arbeitsplatz (Nishida et al. 2020, Specht et al. 2015). Um die Erwerbsfähigkeit zu sichern, müssen Über- und Unterschätzung von Risiken und ungerechtfertigte Einschränkungen vermieden werden.

Grundlage für eine Risikobeurteilung sind individuelle erkrankungsbezogene Komponenten und die Verpflichtung der Arbeitgeber zur sicherheits- und gesundheitsgerechten Arbeitsplatzgestaltung (§§ 3 und 4 Arbeitsschutzgesetz [ArbSchG]). Eine sachgerechte arbeitsmedizinische Beurteilung der gesundheitlichen Eignung von Menschen mit Epilepsie erfolgt multiprofessionell (Brodisch 2019) auf der Grundlage der DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung) Information 250-001 (DGUV 2019; Specht und Coban 2016). Diese unterscheidet zwischen den im klinischen Ablauf beobachtbaren Gefährdungsmerkmalen: Bewusstseinsverlust, Sturz, Störung der Willkürmotorik bei erhaltenem Bewusstsein und unangemessene Handlungen, aus deren Kombination sich fünf Gefährdungskategorien ableiten lassen. Diese anfallsbezogenen Merkmale werden den berufs-, arbeitsplatz- und tätigkeitsbezogenen Kriterien gegenübergestellt und arbeitsmedizinisch relevante Einschränkungen analog den Regelungen zur Kraftfahreignung beurteilt – mit einem ergänzenden Risikoprofil, das eine 2-jährige Anfallsfreiheit erfordert (Thorbecke et al. 2017). Die DGUV Information 250-001 wurde durch das Bundessozialgericht als grundlegend zur Feststellung der beruflichen Einsetzbarkeit beurteilt (BSG-Urteil 12.12.2006 Aktenzeichen: B 13 R 27/06 R).

Um die Erwerbsfähigkeit zu sichern und berufliche Perspektiven zu sichern, stehen vielseitige Leistungen zur beruflichen Teilhabe zur Verfügung (Deutsche Rentenversicherung Bund, DRV 2018).

Die folgenden vier Empfehlungen sind als Kaskade zu verstehen, die, je nach Komplexität der beruflichen Fragestellung, zum Tragen kommen kann. Es sollen die Möglichkeiten zwischen Anfallsanamnese, Objektivierung von Gefährdungskriterien, innerbetrieblichen Hilfen bis zu Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben und einer ggf. notwendigen beruflichen Neuorientierung

aufgezeigt werden. Ob und in welchem Umfang diese zum Tragen kommen, ist im Einzelfall zu beurteilen.

### Empfehlungen

1. Der behandelnde Neurologe/die behandelnde Neurologin **soll** den Anfallsablauf möglichst so genau beschreiben, dass mit den Anfällen verbundene Risiken eingeschätzt werden können und bei Bedarf die Gefährdungskategorie nach DGUV Information 250-001 (oder entsprechenden Regelungen in Österreich und der Schweiz) als Grundlage für alle weiteren beruflichen Beratungen festgestellt werden kann.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 97,6%*
2. Wenn Risiken durch Anfälle am Arbeitsplatz vermutet oder festgestellt werden, **soll** unter Einbezug von Mitarbeiter:innen aus den Bereichen Arbeitssicherheit und Arbeitsmedizin eine Gefährdungsbeurteilung (DGUV Information 250-001 bzw. entsprechende Regelungen in Österreich und der Schweiz) erfolgen, um ggf. eine Anpassung des Tätigkeitsbereichs zu prüfen.  
*Konsens; Konsensstärke 87,1%*
3. Bei komplexen beruflichen Fragestellungen in Bezug auf Eigen- und Fremdgefährdung sowie in Bezug auf die Eignung für die Weiterführung der Tätigkeit **sollen** Mitarbeiter:innen aus spezifisch qualifizierten Bereichen im Rahmen eines „runden Tisches“ einbezogen werden, z.B. der behandelnde Facharzt/die behandelnde Fachärztin für Neurologie sowie die epilepsiebezogene Beratung, das betriebliche Eingliederungsmanagements (inklusive Schwerbehindertenvertretung), der Integrationsfachdienst, das Integrationsamt/Inklusionsamt und ggf. der bereits vorhandene Rehabilitationsträger.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
4. Weitere Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (z.B. berufliche Rehabilitation) **sollen** initiiert werden, wenn o.g. Möglichkeiten nicht ausreichen, um die berufliche Tätigkeit zu sichern, z.B. wenn eine berufliche Neuorientierung erfolgen muss.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

## 2.5.3 Sport und Reisen

### 2.5.3.1 Zu welchen Aspekten ist eine Beratung zum Nutzen und zu Risiken sportlicher Aktivitäten notwendig und sinnvoll?

#### Hintergrund

Menschen mit Epilepsie sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung körperlich weniger aktiv (Johnson et al 2020). Resultat ist eine schlechtere Ausdauerleistungsfähigkeit, eine geringere Muskelkraft und Beweglichkeit und ein höheres Körpergewicht als bei altersgleichen Menschen ohne Epilepsie (Volpato et al. 2017). Zugleich ist das Risiko für Osteoporose erhöht (Fedorenko et al. 2015, Fernandez et al. 2019,). Eine Ursache für fehlende sportliche Aktivität mag die Verwechslung von physiologisch notwendiger, vermehrter Atmung bei Anstrengung mit Hyperventilation und somit die Sorge vor einem erhöhten Anfallsrisiko sein. Möglicherweise werden aber auch Gefährdungsaspekte des Sports überschätzt. Hinzu kommen Stigmatisierungsängste bei Anfällen in Gegenwart anderer Personen und Ängste anderer Personen vor dem Umgang mit Anfällen (Collard und Ellis-Hill 2017).

Verletzungen von Patient:innen mit Epilepsie beim Sport sind selten, bei genetischen generalisierten Epilepsien kann über ein Schlafdefizit vor einem Wettkampf indirekt das Anfallsrisiko erhöht sein. Regelmäßige sportliche Aktivität verbessert bei Menschen mit Epilepsien das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität (McAuley et al. 2001, Hafele et al. 2017).

Eine Beurteilung von Risiken kann analog den Gefährdungskategorien der DGUV Information 250-001 erfolgen (Thorbecke et al. 2021). Dabei werden die gefährdenden Momente der Anfälle und der einzelnen Sportarten sowie der Kontext, in dem die Sportart stattfindet, in Beziehung gesetzt. Eine Möglichkeit, die sportliche Aktivität von Personen mit einer therapieresistenten Epilepsie – in Deutschland – zu fördern, ist die Verordnung von Rehabilitationssport (Rehasport) aus der ambulanten Behandlung und nach ärztlicher Prüfung der Notwendigkeit (§ 64 Abs. 1 Ziff. 3 SGB IX, Antrag KV 56); ggf. vergleichbare sozialrechtlich etablierte Angebote in Österreich und der Schweiz. Diese zeitlich befristeten Gruppenangebote sollen Ausdauer, Kraft, Koordination, Flexibilität und die Eingliederung in den Arbeitsalltag verbessern und unterstützen, in der Regel sind die gesetzlichen Krankenkassen Kostenträger.

### Empfehlungen

1. Eine spezifische Erhebung der Anamnese und eine Beratung zu sportlicher Aktivität **sollten** bereits zu Beginn der Behandlung erfolgen und im Behandlungsverlauf evaluiert werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 97,6%*
2. Nach ärztlicher Prüfung der Notwendigkeit **sollte** bei Patient:innen mit therapieresistenten Epilepsien Rehabilitationssport verordnet werden.  
*Konsens; Konsensstärke 87,8%*

## 2.5.3.2 Zu welchen Aspekten ist eine Beratung zu Reisen bei Epilepsie notwendig und sinnvoll?

### Hintergrund

Auf Reisen, insbesondere internationalen Reisen und Flugreisen mit Wechsel der Zeitzonen, müssen bestimmte Aspekte vor Antritt der Reise geklärt werden, um nachteilige Folgen zu vermeiden. Dies betrifft v.a. die Mitnahme von Anfallssuppressiva (auch im Handgepäck), die Zeitverschiebung und die damit verbundene Medikamenteneinnahme sowie den damit einhergehenden Schlafentzug, Impfungen, Information des Reiseveranstalters, der Fluggesellschaft, eine etwaige Behandlung am Unfallort (Bauer et al. 2003), aber auch die Fahreignung im Reiseland (Krämer et al. 2018), die auch in der EU unterschiedlich geregelt sein kann.

Im Falle einer Flugreise stellen Anfälle ein meldebedürftiges Risiko dar, wenn sie in den letzten 12 Monaten auftraten, länger als 5 Minuten andauerten, mit komplexen, unkontrollierten Handlungen einhergingen oder mindestens zwei Anfälle innerhalb von 24 Stunden in Serie auftraten. Zur Information der Fluggesellschaften können das MEDA- oder das MEDIF-Formblatt genutzt werden.

Bei Abschluss einer Reiserücktrittsversicherung ist der Behandlungsstand relevant.

Versicherungsleistungen können in der Regel nicht geltend gemacht werden, wenn die Reise wegen

einer aktiven Vorerkrankung nicht angetreten werden kann. Es gibt Versicherungen, die bei vom Arzt/von der Ärztin bescheinigten stabilen Behandlungsstand, bei einer unerwarteten Verschlechterung, weg derer die Reise nicht angetreten werden kann, eintreten.

Hinsichtlich der vorgeschriebenen oder empfohlenen Impfungen sei auf die Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) bzw. der entsprechenden Gremien in Österreich und der Schweiz hingewiesen (siehe auch 2.2.16 „Impfungen und Malariaphylaxe bei Menschen mit Epilepsie“).

### Empfehlungen

1. Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin **sollte** für Auslandsreisen bei Bedarf eine Liste der verordneten Anfallssuppressiva unter Nennung von Wirkstoff und Handelsnamen in englischer Sprache für die Zollkontrolle erstellen.  
*Konsens; Konsensstärke 88,7%*
2. Je nach Zeitverschiebung und Dauer der Reise **soll** ein angepasster Medikationsplan erstellt und ein Umgang mit möglichem Schlafentzug besprochen werden.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
3. Patient:innen, die eine Flugreise unternehmen und in den letzten 12 Monaten nicht anfallsfrei waren, **sollten** in Abhängigkeit von der Anfallsschwere darauf hingewiesen werden, die Fluggesellschaft frühzeitig vor Reisebeginn über die Epilepsie (mit dem MEDA- oder MEDIF-Formblatt) zu informieren. Eine ärztliche Bescheinigung mit Informationen zu Erstmaßnahmen bei einem Anfall **sollte** beigelegt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 82,3%*
4. Die Patient:innen **sollen** darauf hingewiesen werden, dass hinsichtlich der Kraftfahreignung die Bestimmungen des Reiselandes gelten.  
*Konsens; Konsensstärke 92,7%*

## 2.5.4 Partnerschaft und Sexualität

### 2.5.4.1 Zu welchen Aspekten ist eine Beratung zu Partnerschaft und Sexualität sinnvoll?

#### Hintergrund

Einschränkungen des sozialen Funktionsniveaus und der Autonomie sowie das Erleben von Stigmatisierung können bei Menschen mit Epilepsie mit partnerschaftlichen Problemen einhergehen. Sexuelle Störungen stellen bei Frauen und Männern mit Epilepsie eine häufige Komorbidität dar (siehe Meta-Analyse von Zhao et al. 2019), die allerdings aufgrund von Scham und Angst vor Stigmatisierung gegenüber Ärzt:innen nur selten spontan angesprochen werden (Bartlik et al. 2005).

Dabei nehmen sexuelle Störungen einen erheblichen Einfluss auf das familiäre Leben und beeinträchtigen die Lebensqualität von Frauen und Männern mit Epilepsie. Während Frauen häufiger eine reduzierte Libido berichten, dominieren bei Männern eher Erektions- und Ejakulationsstörungen (Rathore et al. 2019). Sexuelle Auren werden selten beschrieben, ebenso Anfälle während sexueller Handlungen (Luef 2008).

Die Ursachen für sexuelle Störungen können vielsichtig sein. Neben der Epilepsie (z.B. Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse), psychosozialen Faktoren und psychischen Störungen (z.B. Depressionen, Angststörungen) kann die sexuelle Funktionalität durch die anfallssuppressive Medikation, insb. Enzyminduktoren und -hemmer, beeinflusst werden (Tabelle 5) (Rathore et al. 2019). Für die neueren Anfallssuppressiva fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt aussagekräftige Studienergebnisse (Svalheim et al. 2015), es gibt aber Hinweise, dass neuere Anfallssuppressiva weniger sexuelle Störungen verursachen (Rathore et al. 2019).

Eine Temporallappenresektion kann einen positiven Einfluss auf eine vorbestehende sexuelle Dysfunktion haben, von einer geringen Anzahl von Patient:innen werden auch negative Veränderungen, z.B. Hypersexualität, berichtet (Baird et al. 2003).

### Empfehlungen

1. Bei Patient:innen **sollte** systematisch erfragt werden, inwieweit Beeinträchtigungen in der Partnerschaft und/oder Sexualität durch die Epilepsie wahrgenommen werden. Dabei **sollte** die Möglichkeit eines gemeinsamen Gesprächs mit dem Partner/der Partnerin zur Klärung von Fragen angeboten werden.  
*Konsens; Konsensstärke 90,3%*
2. Patient:innen mit Epilepsie **sollten** über mögliche Ursachen von Sexualfunktionsstörungen (z.B. Nebenwirkung anfallssuppressiver Medikation) sowie weiterführende diagnostische und therapeutische Optionen aufgeklärt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*
3. Die Ursachensuche einer sexuellen Dysfunktion **sollte** gemeinsam mit anderen Fachrichtungen (Gynäkologie, Urologie, Endokrinologie) oder Sexualtherapeut:innen erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,8%*

## 2.5.5 Kinderbetreuung

### 2.5.5.1 Welche Risiken sind bei der Kinderbetreuung zu beachten?

#### Hintergrund

Unabhängig von Erkrankung oder Behinderung eines Elternteils ist bei Kleinkindern bis 4 Jahren der häusliche Bereich der häufigste Unfallort (Saß et al. 2016). Bei Müttern mit einer Epilepsie ist das Anfallsrisiko in den ersten Monaten nach der Geburt durch ein Schlafdefizit erhöht (Tomson et al. 2019). Das Risiko ist abhängig von Anfallstyp und -frequenz, am höchsten bei Myoklonien und anfallsbedingten Stürzen (Bagshaw et al. 2008, Fox und Betts 1999). Als Problembereiche benennen Eltern Aktivitäten außer Haus, Baden und Tragen des Kindes (Bagshaw et al. 2008) sowie Verletzungen des Kindes durch die Folgen eines Anfalls eines Elternteils (May et al. 2009). Der Beratungsbedarf wird vermutlich unterschätzt, Frauen fühlen sich ausreichend informiert, sind es aber nicht (May et al. 2009). Ein individuelles Unterstützungskonzept kann Risiken und Ängste reduzieren.

Professionelle Unterstützung ist in Abhängigkeit des individuellen Hilfebedarfs möglich durch z.B. Hebammenhilfe, Familienhebammen, Haushaltshilfe, Tages- oder Kurzzeitpflege, bei elterlichen Krisen und Überforderung über die „Frühen Hilfen“ (NZFH 2020). Ansonsten sind die allgemeinen häuslichen Sicherheitsmaßnahmen entsprechend der Bundesarbeitsgemeinschaft (BAG) „Mehr Sicherheit für Kinder“ im Umgang mit Säuglingen und Kleinkindern (BAG Mehr Sicherheit für Kinder e.V. 2020) zu beachten.

### Empfehlungen

1. Während der Schwangerschaft **sollen** der Wissensstand von Schwangeren und Bezugspersonen überprüft und Unterstützungsressourcen aus dem sozialen Netzwerk erfragt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
2. In Abhängigkeit von der Anfallsform und -häufigkeit und des Vorhandenseins von unterstützenden Ressourcen **sollen** die Eltern hinsichtlich möglicher Risiken beraten werden
  - für das Kind: z.B. hinsichtlich Baden, Wickeln, Aktivitäten außerhalb des Hauses und Kompensationsmöglichkeiten,
  - für den epilepsiekranken Elternteil, z.B. hinsichtlich nächtlicher Betreuung und Schlafentzug.  
*Konsens; Konsensstärke 95%*
3. Über professionelle Hilfsangebote für Eltern mit Epilepsie **soll** informiert werden.  
*Konsens; Konsensstärke 91,9%*

## 2.5.6 Private Versicherungen

### 2.5.6.1 Welche Besonderheiten sind bei privater Versicherung oder bei Zusatzversicherung bei Menschen mit Epilepsie zu beachten?

#### Hintergrund

Bei privaten Versicherungen bemisst sich die Prämie nach dem statistischen Risiko für den Eintritt des Versicherungsfalls. Der Abschluss privater Versicherungen ohne Gesundheitsprüfung ist i. d. R. unproblematisch. Menschen mit einem vermuteten erkrankungsbedingt erhöhten versicherungsrelevanten Alltagsrisiko können bei einer Gesundheitsprüfung mit Ablehnung der Versicherung, mit dem Ausschluss bestimmter Leistungen und/oder mit erhöhten Prämien (Risikozuschlägen) konfrontiert werden. Gesundheitsfragen müssen wahrheitsgemäß beantwortet werden, da im Versicherungsfall ansonsten die Leistung verweigert werden kann. Private Versicherungen sind aber für Menschen mit gesundheitlichen Einschränkungen mitunter essenziell, z.B. bei Reisen, oder für selbstständig Berufstätige und verbeamtete Personen, z.B. bei Erkrankung, Berufsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod (Risikolebensversicherung).

Häufig wird zu wenig berücksichtigt, dass bei Menschen mit Epilepsie das individuelle Versicherungsrisiko sehr unterschiedlich sein kann, z.B. ist dies bei langjähriger Anfallsfreiheit nicht erhöht (Thorbecke und François 2019).

Daten zur Risikoabschätzung für die Kraftfahreignung und die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV Information 250-001) legen nahe, dass bei zweijähriger Anfallsfreiheit

keine Einschränkungen zur Aufnahme in eine Unfallversicherung gemacht werden sollten. Daten zur Mortalitätsrate lassen bei Lebensversicherungen einen Antrag auf Minderung bzw. Streichung des Risikozuschlages nach zweijähriger Anfallsfreiheit zu (Trinka et al. 2013).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, Angebote der Versicherungen gut zu recherchieren und zu vergleichen, gegebenenfalls unter Einbezug einer Versicherungsberatung bei der Verbraucherzentrale oder vergleichbaren Diensten.

## Empfehlungen

1. Fachärztliche Atteste bzw. Bescheinigungen zu Behandlungsstand, zur Dauer der Anfallsfreiheit und zur Prognose, **sollen** im Bedarfsfall ausgestellt werden, damit der Patient/die Patientin gegenüber einer Versicherung ein realistisches individuelles Gefährdungsrisiko darlegen und einen bestehenden Risikozuschlag nach zwei Jahren mindern oder streichen lassen kann.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*

## 2.5.7 Transition

### 2.5.7.1 Welche Maßnahmen sind in der Transition von der Jugendlichen- zur Erwachsenenmedizin nützlich?

#### Hintergrund

Angesichts einer verbesserten Lebenserwartung und -qualität werden heute zunehmend Jugendliche mit refraktären Epilepsien sowie epileptischen Enzephalopathien mit verschiedenen Komorbiditäten an die Erwachsenenmedizin übergeben. Dabei wird Transition als ein Prozess verstanden, den Aufbau einer der jeweiligen Krankheits- und Lebensproblematik angemessenen Versorgung am Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin zu gewährleisten. Neben den medizinischen Aspekten sind dabei psychosoziale Faktoren (z.B. Übernahme von Selbstverantwortung) und strukturelle Unterschiede in der Kinder- und Erwachsenenmedizin zu beachten.

Internationale Studien belegen erhebliche Risiken und Versorgungslücken, die aus einer suboptimalen Transition chronisch kranker Jugendlicher – einschließlich Jugendlicher mit Epilepsie – entstehen und die wiederum die erhöhte Rate an Komorbiditäten und verminderter Adhärenz erklären (Nabbout et al. 2020). Diesen Risiken können standardisierte Transitionsprogramme entgegenwirken. Die Arbeitsgemeinschaft Transition der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) orientiert sich in ihren Empfehlungen am indikationsübergreifenden Berliner Transitionsprogramm 2023 (siehe <https://btp-ev.de>).

Allerdings sind die erforderlichen lokalen Infrastrukturen für Jugendliche mit chronischen Erkrankungen, einschließlich der Epilepsie, sowie kontrollierte Evaluationsprogramme limitiert (Geerlings et al. 2016). Ein Cochrane-Review mit Auswertung von vier RCTs zeigte lediglich im Bereich des krankheitsspezifischen Wissens eine evidenzbasierte Verbesserung (Campbell et al. 2016). Die aktuelle S3-Leitlinie „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“ konnte unter Einbeziehung von Interventionsstudien ohne randomisierte Kontrollgruppen bei geringer

Evidenzqualität positive Effekte von Transitionsprogrammen nachweisen (Gesellschaft für Transitionsmedizin 2021).

Ein systematisches Review fand geringe Evidenz, jedoch mögliche Hinweise für den Nutzen von Transitionsprogrammen. Es bestehen Wissenslücken, welche Instrumente sich die Transition zur Verbesserung ihrer Effektivität bedienen sollte, zumal Verhaltens- und Kognitionsstörungen den Prozess stärker beeinträchtigen können als die Epilepsie selber (Goselink et al. 2022).

Konkrete Maßnahmen der Transition werden in den Empfehlungen der S3-Leitlinie der Gesellschaft für Transitionsmedizin benannt. Für deren breite Umsetzung fehlt es in Deutschland allerdings noch an den notwendigen Versorgungsstrukturen.

Erforderliche Infrastrukturen für Menschen mit Intelligenzminderung (MZEB/Curriculum Behindertenmedizin) werden von der Deutschen Gesellschaft für Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung (DGMGB 2020) entwickelt, sind aber bisher nur begrenzt realisiert. Das Risiko einer misslungenen Transition ist bei Menschen mit Intelligenzminderung erhöht (Camfield et al. 2019).

## Empfehlungen

1. Jugendliche mit Epilepsie **sollten** mithilfe eines strukturierten Übergangsprozesses (Transition) in die erwachsenenzentrierte Gesundheitsversorgung begleitet werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*

## 2.5.8 Selbsthilfe

### 2.5.8.1 Welchen Stellenwert hat Selbsthilfe für Menschen mit Epilepsie?

#### Hintergrund

Selbsthilfe ist ein freiwilliger Zusammenschluss von Menschen mit einem gemeinsamen Anliegen und wird – beim Schwerpunkt gesundheitlicher Probleme – von den gesetzlichen Krankenversicherungen gefördert (Kofahl et al. 2016, Kofahl et al. 2019).

Selbsthilfe wird oftmals in Selbsthilfegruppen organisiert, die in regelmäßigen Abständen zusammenkommen. Selbsthilfegruppen bei chronischen Erkrankungen haben nachweislich positive Effekte auf ihre Mitglieder (beispielsweise auf die Zunahme an Wissen über die Erkrankung oder auf die Minderung von Stigmatisierungserleben) (Elafros et al. 2013, Köhler und Thorbecke 1988, Nickel et al. 2019). Ziele von Selbsthilfegruppen bei Epilepsien sind unter anderem: Abbau von Unsicherheiten im Kontakt mit anderen Menschen, Unterstützung der Krankheitsbewältigung, Entwicklung neuer Handlungsoptionen und Coping-Strategien (Specht und Thorbecke 2010).

Ein Teil der Epilepsie-Selbsthilfegruppen hat sich überregional zu Bundes- und Landesverbänden zusammengeschlossen, die sich als Sprachrohr der Menschen mit Epilepsie verstehen und ihre Interessen auf gesellschaftlicher (z.B. Tag der Epilepsie) und politischer Ebene (z.B. im Gemeinsamen

Bundesausschuss) vertreten (Stiftung Michael 2020). Informationsmaterialien sowie Beratungsmöglichkeiten von Betroffenen für Betroffene („peer support“) und Online-Foren stehen zur Verfügung.

### Empfehlungen

1. Menschen mit Epilepsie **sollen** über die Epilepsie-Selbsthilfe, deren Informationsmaterialien und Unterstützungsmöglichkeiten auf Bundes- und Landesebene bzw. über entsprechende Organisationsstrukturen in Österreich und der Schweiz hingewiesen werden.  
*Konsens; Konsensstärke 91,9%*

## 2.5.9 Soziale Beratung

### 2.5.9.1 Zu welchen Aspekten ist eine Beratung zu sozialen Fragen sinnvoll? Welchen Stellenwert haben Epilepsieberatungsstellen, Schwerpunktpraxen, Epilepsieambulanzen und -zentren?

#### Hintergrund

Epilepsien sind eine „soziale Wirklichkeit“ (Janz 1963) und wirken sich in allen Kontextbereichen aus: Partnerschaft, Familiensystem, soziales Netzwerk, Ausbildung, Beruf, Mobilität, Freizeit (Thorbecke et al. 2010, May und Pfäfflin 2013). Neben der medizinischen Behandlung ist eine individuell abgestimmte soziale Beratung entscheidend, um geeignete Hilfen zu definieren, zu implementieren und zu begleiten. Das Ziel ist es, krankheitsbedingte Einschränkungen zu beheben oder zumindest zu reduzieren (Thorbecke und Pfäfflin 2012). Zielgruppe sind epilepsiekranken Menschen aller Altersstufen, in allen Lebensphasen, unabhängig von Komorbiditäten, sowie deren Angehörige bzw. in Verbindung stehende Personen oder Organisationen (Brodisch et al. 2014). Innerhalb des gestuften Behandlungssystems (Berkenfeld et al. 2010) bestehen auf den verschiedenen Ebenen (Epilepsieberatungsstellen, Schwerpunktpraxen, Epilepsie-Ambulanzen und -Zentren) Beratungsmöglichkeiten (Bösebeck et al. 2016, Brodich et al. 2014, Schmitz et al 2010).

Die soziale Beratung soll umso fachspezifischer sein, je komplexer die Fragestellungen sind und je mehr diese mit erkrankungs- und behandlungsbezogenen Problemen, mit Kontextfaktoren und mit physischen, psychischen und kognitiven Ressourcen verwoben sind.

Überregionale, multizentrische Beobachtungsstudien in Epilepsieberatungsstellen untersuchten epilepsiebedingte Probleme und Beratung (Schulz et al. 2013, Willems et al. 2019a) mit sehr gutem Ergebnis: in 72,0% der Fälle konnten z. B. ein drohender Arbeits- oder Ausbildungsplatzverlust bzw. ein Schulwechsel abgewendet werden, 96,4% beurteilten die Beratung als gut bis sehr gut. Epilepsieberatungsstellen ergänzen niedrigschwellig das Beratungsangebot, sind jedoch nicht in allen Regionen verfügbar. Informationen dazu finden sich z.B. auf der Homepage des Vereins Sozialarbeit bei Epilepsie e.V. ([www.sozialarbeit-bei-epilepsie.de](http://www.sozialarbeit-bei-epilepsie.de)) und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. ([www.dgfe.org](http://www.dgfe.org)). Eine bundesweite Angebotsstruktur ist wünschenswert.

### Empfehlungen

1. Eine soziale und berufliche Anamnese **soll** bei allen Patient:innen bereits nach erstem Anfall erfolgen (siehe Tabelle 15).  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*
2. Im Behandlungsverlauf **soll** die soziale und berufliche Situation evaluiert werden, um krisenhaften Entwicklungen rechtzeitig entgegensteuern zu können.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
3. Bei komplexen psychosozialen Fragestellungen, die spezifische Beratung und Interventionen erfordern, **soll** die Vermittlung oder Überweisung an eine Epilepsieberatungsstelle, an eine von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zertifizierte Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis oder an ein zertifiziertes Epilepsiezentrum erfolgen.  
*Konsens; Konsensstärke 90,3%*

Tabelle 15. Soziale und berufliche Anamnese mit Kontextfaktoren

Soziale und berufliche Anamnese mit Kontextfaktoren	
Partnerschaft, Familie	z.B. Beziehung, Kinder(wunsch), Angehörige + Bezugspersonen, familiäre Pflege, Konflikte, Belastung personale Ressourcen
Wohnen	z.B. Form, beteiligte Personen
Finanzen	z.B. Verschuldung, Grundsicherung, Krankengeld, Rente, Gehalt, finanzielle Situation als Ressource
Freizeit- und Risikoverhalten	z.B. Hobbys, sportliche Aktivitäten, „Stress“, Abgrenzung Beruf/privat, Ausgleich als Ressource
Soziale Netzwerke	z.B. personale Unterstützung, gesellschaftliche Einbindung, institutionalisierte Unterstützung, sozialer Rückzug, soziale Unterstützung als Ressource
Sozialversicherungsrechtlicher Status	z.B. Erwerbsstatus (erwerbstätig, selbstständig, verbeamtet, arbeitslos, arbeitsunfähig, ausgesteuert, berentet), Bezug/Beantragung von Leistungen, GdB, Pflegegrad, laufende Sozialgerichtsverfahren etc.
Konkrete Belastungen	z.B. kritische Lebensereignisse, chronische Konflikte, Überforderungssituation, Informationsdefizit: erkrankungsbezogen und sozialrechtlicher Art, Unterstützungsformen als Ressource
Beruflicher Werdegang	z.B. Schulabschluss, Ausbildung, Berufstätigkeit, Berufs-, Arbeitsplatzwechsel, Abbrüche, Fortbildungen, Qualifikationen, Arbeitszeiteinschränkung, Arbeitslosigkeiten, Arbeitsunfähigkeitszeiten
Arbeitsplatz (auch: letzte	z.B. körperliche, psychische, soziale Belastung, Anforderungsprofil,

Tätigkeit)	Arbeitsschwere, -organisation, Gefährdungsmomente, Erreichen Arbeitsplatz, AU-Zeiten Zufriedenheit, Betriebsinterne Dienste und Unterstützung am Arbeitsplatz als Ressource
Allgemeine (auch subjektive) Teilhabemöglichkeiten und -einschränkungen	z.B. Mobilität, Kognition, Umgang mit allgemeinen Aufgaben und Anforderungen, Bewältigung des häuslichen Lebens, Gestaltung interpersoneller Interaktionen und Beziehungen, Kompetenzprofil als Ressource

## 2.5.10 Schulungen von Patient:innen und Angehörigen

### 2.5.10.1 Welchen Nutzen haben Schulungsprogramme hinsichtlich Lebensqualität, Wissen, Selbstmanagement und anderer Zielparameter?

#### Hintergrund

In den beiden letzten Jahrzehnten ist eine Reihe von Schulungsprogrammen bzw. psychoedukativen Programmen für Menschen mit Epilepsien in verschiedenen Ländern entwickelt worden. Die Methoden und primären Ziele dieser Programme variieren teilweise und umfassen z.B. eine Verbesserung des epilepsiespezifischen Wissens, der Krankheitsbewältigung, der Selbstwirksamkeit, der emotionalen Befindlichkeit, der Lebensqualität insgesamt und der Adhärenz und Anfallskontrolle. Randomisierte, kontrollierte Studien zu Schulungsprogrammen, zumeist mit einer Wartegruppe oder der üblichen ärztlichen Behandlung als Kontrolle (z.B. Fraser et al. 2015, May und Pfäfflin 2002, Tang et al. 2015), eine Meta-Analyse und ein Cochrane-Review (Michaelis et al. 2018b) weisen auf die Wirksamkeit von Schulungsprogrammen für Menschen mit Epilepsie hin. Für Menschen ab 16 Jahren ist in deutschsprachigen Ländern seit vielen Jahren das evaluierte „Modulare Schulungsprogramm Epilepsie“ (MOSES) (Ried et al. 2001) verfügbar, das als interaktive Gruppenschulung mit möglicher Einbeziehung von Angehörigen durchgeführt wird (weitere Informationen siehe <https://moses-schulung.de>). Die Gruppenschulung scheint, wenn es um das Lernen über die eigene Erkrankung geht, besonders günstige Rahmenbedingungen zu bieten. So berichteten Teilnehmer, dass die Gelegenheit, andere Betroffene zu treffen und mit diesen Erfahrungen auszutauschen, zu einer Verminderung der Isolation und Zunahme der Selbstakzeptanz und des Selbstvertrauens geführt habe (Ridsdale et al. 2017).

Für erwachsene Menschen mit zusätzlicher Lern- oder geistiger Behinderung wurde das „Psychoedukative Programm Epilepsie“ (PEPE) (Huber und Seidel 2006) entwickelt (weitere Informationen siehe <https://www.bethel-regional.de/angebote-details/pepe-psycho-edukatives-programm-epilepsie.html>).

**Empfehlungen**

1. Menschen mit Epilepsie **sollen** bereits bei Erkrankungsbeginn auf Schulungsprogramme hingewiesen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Angehörige **sollen** – sofern das Schulungsprogramm es vorsieht - auf die Möglichkeit der Teilnahme hingewiesen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

**2.5.11 Epilepsiefachassistenz, Epilepsiefachberatung, Weiterbildung****2.5.11.1 Verbessert eine Epilepsiefachassistenz oder Epilepsiefachberatung die Behandlungs- und Beratungszufriedenheit von Patient:innen mit Epilepsie?****Hintergrund**

Im Rahmen der Behandlung von Menschen mit Epilepsie besteht Bedarf an einer spezifischen Weiterbildung der beteiligten Berufsgruppen, um Menschen mit Epilepsie optimal zu beraten und epilepsiespezifisches Wissen zu vermitteln (Ridsdale et al. 2000). Ziel ist es, durch den Einsatz qualifizierter Epilepsiefachassistenz/-fachberatung, das Krankheitsmanagement zu verbessern und krankheitsbedingte Folgen zu reduzieren (Higgins et al. 2019). Die Unterschiede der Gesundheitssysteme lassen den Einsatz und die Effektivität der Epilepsiefachassistenz bzw. „Epilepsy Nurses“ in verschiedenen Ländern nur schwer vergleichen und methodisch beurteilen (Bradley et al. 2016, Noble et al. 2019). In Deutschland hat sich die berufsbegleitende Weiterbildung zur Epilepsiefachassistenz/-fachberatung etabliert (Bildung und Beratung Bethel). In dieser nichtärztlichen Weiterbildung werden unterschiedliche Berufsgruppen (u.a. Pflegefachpersonen, medizinische Fachangestellte, neurophysiologisch-technische Assistent:innen, Sozialarbeiter:innen, Psycholog:innen) in epileptologischen und beratungsmethodischen Inhalten geschult. Einsatzorte von Epilepsiefachassistent:innen sind neurologische und neuropädiatrische Praxen, Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen mit Epilepsieschwerpunkt sowie Epilepsieberatungsstellen und Selbsthilfeinitiativen. In einer in Deutschland durchgeführten, randomisierten, kontrollierten Studie waren nach Einsatz einer Epilepsiefachassistenz/-fachberatung signifikante Verbesserungen der Behandlungszufriedenheit, des epilepsiespezifischen Wissens und der Krankheitsbewältigung der Menschen mit Epilepsie im Vergleich zur üblichen Behandlung (ausschließlich Besuche bei dem Arzt/der Ärztin) nachweisbar (Pfäfflin et al. 2016).

Als zusätzliches Weiterbildungsangebot entwickelt die Task Force Pflege der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ein Curriculum zur Pflege bei Epilepsie, welches sich speziell an Pflegekräfte in der Akutneurologie richtet.

## Empfehlungen

1. Menschen mit Epilepsie **sollten** durch eine Epilepsiefachassistenz oder Epilepsiefachberatung in ihrem Informationsbedarf und der Bewältigung epilepsiespezifischer Probleme unterstützt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 80,7%*
2. Eine breitere Verfügbarkeit von nichtärztlicher epileptologischer Expertise und Beratung **sollte** angestrebt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 92,5%*

## 2.5.12 Medizinische Rehabilitation

### 2.5.12.1 Welchen Nutzen hat medizinische Rehabilitation im Vergleich zu einer üblichen Behandlung (regelmäßige ambulante Vorstellungen beim Neurologen/bei der Neurologin) für Menschen mit Epilepsie hinsichtlich Erwerbstätigkeit und Krankheitsbewältigung?

#### Hintergrund

Medizinische Rehabilitation ist ein grundlegender Baustein des gesundheitsbezogenen Sozialrechts und kommt dann infrage, wenn die ambulante und stationäre Behandlung – auch in Epilepsie-Ambulanzen und Epilepsie-Zentren – nicht mehr ausreicht und ein ganzheitlich angelegtes multimodales und interdisziplinäres Behandlungskonzept erforderlich ist, mit Schwerpunkt auf Erhalt der Erwerbsfähigkeit (DRV 2009, DRV 2019).

Epilepsie als Indikation für eine medizinische Rehabilitation in Kliniken mit entsprechendem Schwerpunkt wird von der Deutschen Rentenversicherung bei kompliziertem Krankheitsverlauf, bei kognitiven (Teil-)Leistungsstörungen und psychischen Beeinträchtigungen, fehlender Krankheitseinsicht und -akzeptanz sowie beruflichen Schwierigkeiten und Gefährdung der Erwerbstätigkeit ausdrücklich benannt (DRV 2010). Zudem ist ein epilepsiechirurgischer Eingriff unter bestimmten Voraussetzungen eine Indikation für eine Anschlussrehabilitation (AHB) (DRV 2017).

Rehabilitationsbedarf besteht jedoch häufig bereits zu Beginn der Erkrankung (Coban und Specht 2020), insbesondere wenn sich durch die Diagnose weitreichende arbeits- und sozialmedizinische Konsequenzen ergeben, die eine zeitnahe multiprofessionelle Klärung und Perspektiventwicklung erfordern.

Menschen mit Epilepsie werden im Vergleich zu Menschen mit anderen Erkrankungen früher erwerbsgemindert berentet. Risikofaktoren sind psychiatrische Komorbidität, lange Arbeitsunfähigkeit, höheres Alter und ein Rentenantrag ohne vorherige rehabilitative Abklärung, teils auch kognitive Einschränkungen, nicht aber Anfallsfrequenz oder Erkrankungsdauer (Thorbecke et al. 2014, Specht et al. 2015, Specht und Coban 2016). Die für Menschen mit Epilepsie entwickelte rehabilitative Behandlung mit neuropsychologischen, ergotherapeutischen und psychotherapeutischen Angeboten, betrieblichen Belastungserprobungen, Sporttherapie und die

sozialer und sozialrechtlicher Beratung sowie weiterer interdisziplinärer Beratung und Schulung wirkt sich positiv auf Lebensqualität, Krankheits-Selbstmanagement und krankheitsbezogenes Wissen, emotionale Befindlichkeit, berufliche Eingliederungschancen, Erwerbstätigkeit und kognitives Funktionsniveau aus (Farina et al. 2015, Specht und Coban 2016, Thorbecke et al. 2014).

### Empfehlungen

1. Der Bedarf an medizinischer Rehabilitation **soll** durch die an der Behandlung und Beratung beteiligten Berufsgruppen evaluiert werden.  
*Konsens; Konsensstärke 95%*
2. Falls Bedarf an medizinischer Rehabilitation besteht, **sollen** die Betroffenen zur Antragstellung angeregt werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

## 2.5.13 Schlaf

### 2.5.13.1 Welchen Stellenwert hat der Schlaf für eine gute Anfallskontrolle?

#### Hintergrund

Die bedeutsame Beziehung zwischen Schlaf und der Manifestation von Anfällen ist bei Menschen mit Epilepsie aus klinischer Erfahrung, elektrophysiologischen Untersuchungen und Befragungen von Betroffenen bekannt (Carreño et al. 2016). Demnach kann Schlafentzug eine wesentliche anfallsfördernde Bedingung darstellen (Samsonsen et al. 2016) (siehe 2.1.12.1). Bei manchen Epilepsiesyndromen findet sich eine Anfallshäufung in bestimmten Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus, z.B. Myoklonien und generalisierte tonisch-klonische Anfälle kurz nach dem Erwachen bei juveniler myoklonischer Epilepsie (Panayiotopoulos et al. 1994). Individuelle Maßnahmen zur Schlafregulierung berücksichtigen neben komorbiden Störungen (z.B. Schlaf-Apnoe-Syndrom) und äußeren Faktoren (z.B. Licht, Lärm, Bettwäsche) auch psychologische und Verhaltensfaktoren (z.B. unregelmäßige Nachtruhe, maladaptive Überzeugungen) (Vaughn und Ali 2012).

### Empfehlungen

1. Bei Menschen mit Epilepsie **soll** erfragt werden, inwieweit Anfälle in bestimmten Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus auftreten und Schlafmangel eine anfallsfördernde Bedingung darstellt.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
2. Menschen mit Epilepsie **sollen** über individuelle schlafbezogene Maßnahmen zur Risikoreduktion von Anfällen beraten werden, dazu zählen die Schlafhygiene und – zu Tageszeiten mit erhöhtem Anfallsrisiko – die Vermeidung von Verhaltensweisen, die zu anfallsbedingten Verletzungen führen können.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*
3. Zur Klärung der Ursache und ggf. zur Behandlung einer Schlafstörung **kann** eine Überweisung in eine spezialisierte Praxis oder stationäre Einrichtung mit Zusatzbezeichnung Schlafmedizin (Neurologie oder Pulmonologie) **erwogen werden**.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*

## 2.5.14 Alkohol/Drogen

### 2.5.14.1 Welchen Einfluss haben Alkohol und Drogen auf die Anfallskontrolle?

#### Hintergrund

Alkoholentzug und Alkoholintoxikation können bei Menschen mit und ohne Epilepsie epileptische Anfälle auslösen (Samokhvalov et al. 2010). Ein hoher Alkoholkonsum („Rauschtrinken“ bzw. „binge-drinking“) kann bei Menschen mit Epilepsie zu einem Verlust der Anfallskontrolle führen. Ein moderater Alkoholkonsum scheint bei Menschen mit fokaler Epilepsie mit keinem erhöhten Anfallsrisiko einherzugehen, stellt aber – insbesondere in Kombination mit Schlafmangel – einen möglichen Anfallsauslöser bei Menschen mit genetischer generalisierter Epilepsie dar (Bartolini und Sander 2019, Samsonsen et al. 2018).

Als risikoarmer Alkoholkonsum wird in Deutschland ein Grenzwert von 24 g pro Tag bei Männern (entspricht 2 Gläsern Bier à 0,3 l) und 12 g pro Tag bei Frauen angesehen (S3 Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ 2020).

Chronischer Alkoholkonsum kann über die enzyminduzierende Wirkung die hepatische Metabolisierung von Anfallssuppressiva beschleunigen (Leach et al. 2012).

Bei den Cannabinoiden sind die Effekte von Tetrahydrocannabinol auf die Anfallsschwelle nicht klar definiert. Tetrahydrocannabinol ist jedoch verantwortlich für die psychoreaktiven Auswirkungen der Cannabinoide, während Cannabidiol anfallssuppressiv wirken kann (Bartolini und Sander 2019, siehe auch 2.1.12.1).

Einige illegale Drogen (z.B. Amphetamine, Kokain, Heroin) scheinen eine unterschiedlich stark ausgeprägte anfallsbegünstigende Wirkung zu haben (Brown et al. 2011, Leach et al. 2012).

#### Empfehlung

Menschen mit Epilepsie **sollen** bei Diagnosestellung und bei Bedarf im weiteren Krankheitsverlauf über die mögliche Auswirkung des Konsums von Alkohol und von illegalen Drogen auf die Anfallskontrolle informiert werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke 96,8%*

## 2.5.15 Baden und Schwimmen

### 2.5.15.1 Wie können Schwimm- und Ertrinkungsunfälle vermieden werden?

#### Hintergrund

Menschen mit Epilepsie sterben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung 18-mal häufiger (standardisiertes Mortalitätsrisiko) bei einem Ertrinkungsunfall in der Badewanne, im Schwimmbad

oder in freien Gewässern; bei Menschen mit Epilepsie und Lernbehinderung ist das Risiko um das 26-Fache und bei betreut in Heimen lebenden Menschen um das 97-Fache erhöht (Bell et al. 2008). Ertrinkungsunfälle bei Menschen mit Epilepsie ereignen sich zu 60–70% in der Badewanne (Chan et al. 2018, Ryan und Dowling 1993).

Eine Gefährdungsbeurteilung kann analog der „Beruflichen Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischem Anfall“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, DGUV Information 250-001 (siehe 2.5.2.1.) erfolgen. Dabei werden erkrankungsbezogene Faktoren wie Anfallsformen und -häufigkeit in Bezug zu Tätigkeiten und Kontextfaktoren gesetzt und ein Risikoprofil bestimmt, aus dem sich wiederum die zu empfehlende Beobachtungszeit ergibt. Angewendet auf individuelle Risiken beim Baden und Schwimmen sind die Kontextfaktoren zu beachten, z.B. Schwimmhalle mit Aufsicht versus offenes Gewässer mit schlechten Sicht- und Rettungsmöglichkeiten. Bei einer besonders hohen Risikobewertung mit der Wahrscheinlichkeit, dass ein Anfall zu einem schweren Gesundheitsschaden oder Tod führt, kann – analog zur DGUV Information 250-001 – die Schwimmeignung erst nach einer zweijährigen Anfallsfreiheit angenommen werden (Thorbecke et al. 2021).

### Empfehlungen

1. Information und Beratung zum Ertrinkungsrisiko in der Badewanne und beim Schwimmen **sollen** mit Diagnosestellung erfolgen und im Beratungsverlauf hinsichtlich Umsetzung erfragt werden  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,8%*
2. Um einen Ertrinkungsunfall zu vermeiden, **soll** Patient:innen mit Anfällen im letzten Jahr in Abhängigkeit von der Anfallsschwere geraten werden, zu duschen, anstatt zu baden und spezifische Sicherheitsmaßnahmen zu beachten, z.B. den Ablauf nicht zu schließen, rutschfeste Matte oder Duschhocker zu nutzen, Temperaturregler zu installieren.  
*Konsens; Konsensstärke 85,5%*
3. Zum Schwimmen **soll** eine individuelle Beratung erfolgen, insbesondere in Bezug auf Schwimmen in offenen Gewässern.  
*Konsens; Konsensstärke 83,9%*

## 2.5.16 Stroboskopische Lichtreize

### 2.5.16.1 Welche Beratung über Fotosensibilität ist sinnvoll?

#### Hintergrund

Durch die zunehmende Nutzung potenziell anfallsauslösender optischer Stimuli in Form von unterschiedlichen Monitoren, Musterreizen, Stroboskopern, Videospiele und computergenerierter „Virtueller Realität“ tritt das Thema Fotosensibilität mehr in den Vordergrund (Kasteleijn Nolst-Trenité 2021, Tychsen und Thio 2020). Die Prävalenz einer fotosensiblen Epilepsie wird auf 0,03% geschätzt. Davon abzugrenzen ist die fotoparoxysmale Reaktion, die ein abnormes EEG-Muster nach intermittierender Fotostimulation darstellt. Die Angaben zur Prävalenz von fotoparoxysmalen Reaktionen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen schwanken zwischen 0,35% und 7,5% (Padmanaban et al. 2019).

Eine fotosensible Epilepsie manifestiert sich bei Patient:innen mit genetisch generalisierter Epilepsie häufig im Kindes- und Jugendalter (Poleon et al. 2017). Man findet sie aber auch bei fokalen Epilepsien, insbesondere bei Occipitallappenepilepsien (Trenite et al. 2017).

Etwa 25% verlieren die Fotosensibilität im Alter über 20 Jahre (Martins da Silva und Leal 2017). Die wichtigsten Stimulationstrigger sind die Lichtintensität und die Flickerlichtfrequenz (meist zwischen 15–25 Hz, teilweise bis 50 Hz) (Harding und Harding 2010). Bildschirme mit Kathodenstrahlröhrenanzeige (CRT) wiesen Bildfrequenzwechsel zwischen 75 und 85 Hz auf. Bei den heutigen Bildschirmen (z.B. Flüssigkristallanzeige LCD) besteht wegen des fehlenden zeilenweisen Bildaufbaus nicht die Gefahr einer Anfallsauslösung. Lediglich die Bildrate von Überwachungskameras von 25–30 Hz liegt im vulnerablen Bereich.

Für Menschen mit fotosensibler Epilepsie können neben der medikamentösen Behandlung folgende präventive Strategien eingesetzt werden: Verschließen eines Auges, Fernsehen in einer Entfernung von 2–3 Metern, Vermeidung von Stroboskopen, Tragen von individuell angepassten Brillen (polarisierte oder dunkle Gläser) (Covanis et al. 2004).

### Empfehlung

Menschen mit fotosensibler Epilepsie **sollen** über das erhöhte Risiko einer Anfallsauslösung durch Flicker- und Musterreize informiert werden. Dabei **sollen** die Epilepsieart und ggf. das Epilepsiesyndrom, die altersabhängige Suszeptibilität und die physikalischen Bedingungen der optischen Reize berücksichtigt werden. Präventive Strategien sollen besprochen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*

## 2.5.17 Adhärenz

### 2.5.17.1 Wie können Menschen mit Epilepsie bei der Einnahme von Anfallssuppressiva unterstützt werden? Welche „Hilfsmittel“ sind geeignet?

#### Hintergrund

Patient:innen mit Epilepsie haben vergleichsweise häufig Probleme mit der regelmäßigen Einnahme der Anfallssuppressiva, wobei es wahrscheinlich eine nicht unerhebliche Dunkelziffer gibt. Eine Analyse von Verordnungsdaten von Anfallssuppressiva aus Deutschland zeigt, dass die Adhärenz bei einem Drittel der Patient:innen mit Epilepsie (mit einem Medication Possession Ratio < 80%) als schlecht bewertet wird (Gollwitzer et al. 2016). Das Medication Possession Ratio ist hierbei definiert als Prozentsatz der Tage, der durch die Versorgung mit bestimmten Medikamenten über den Beobachtungszeitraum abgedeckt ist.

Non-Adhärenz ist mit teils erheblichen Risiken verbunden (Anfallsrezidive mit entsprechenden Konsequenzen bis hin zu SUDEP) (Samsonsen et al. 2014), daher sind eine individuelle Erfragung der Adhärenz und eine Anpassung der Einnahmezeiten an den individuellen Tagesablauf (soweit möglich) und Beratung sehr bedeutsam (May et al. 2018). Auch psychologische Interventionen bzw. Schulungen (z.B. MOSES-Schulung) können einen günstigen Einfluss auf die medikamentöse

Adhärenz haben (Michaelis et al. 2018a). Ein aktueller Cochrane Review mit insgesamt 20 randomisierten, kontrollierten Studien untersuchte den Einfluss verschiedener Strategien zur Verbesserung der Adhärenz der Therapie mit Anfallssuppressiva (Al-Aqeel et al. 2020). Die Ergebnisse weisen (mit moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) darauf hin, dass Schulung und Beratung und insbesondere das Erlernen von Verhaltensmaßnahmen, z.B. Verknüpfung der Einnahme von Anfallssuppressiva mit einer festen Einnahmezeit oder einer Alltagstätigkeit (z.B. Zähneputzen) und Erinnerungshilfen (Dosetten, Apps), die Adhärenz verbessern können.

Spezifische Lebensphasen und -umstände, z.B. Frauen mit Kinderwunsch oder während der Schwangerschaft (Williams et al. 2002, May et al. 2009; siehe 2.2.7.3) und spezifische Behandlungssituationen, z.B. Wechsel von einem Originalpräparat zu einem Generikum (Lang et al. 2018, Olsson et al. 2021, siehe 2.2.11.1), sind bei der Beratung zu berücksichtigen. Anzustreben ist, dass Patient:innen aufgrund befürchteter teratogener Nebenwirkungen oder von Nocebo-Effekten nicht (oder nur in vorheriger Absprache mit dem Arzt/der Ärztin) vom Therapieplan abweichen (Hansen et al. 2020, Zis et al. 2017).

### Empfehlungen

1. Patient:innen **sollen** einen verständlichen Medikamentenplan erhalten.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*
2. Schwierigkeiten mit der Einnahme von Anfallssuppressiva, vom Arzt/von der Ärztin oder Patient:innen beobachtete Nebenwirkungen oder Bedenken des Patient:innen **sollen** regelmäßig angesprochen werden.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*
3. Die Arzt/Ärztin-Patient:innen-Kommunikation **soll** Nocebo-Effekte vermeiden.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
4. Patient:innen **sollen** darüber informiert werden, wie sie die Einnahme ihrer Anfallssuppressiva fortsetzen, wenn sie eine (Tages-)Dosis nicht eingenommen haben.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*
5. Zur Verbesserung der Adhärenz **sollten** die Teilnahme an Schulungen, der Einsatz von Hilfsmitteln und „Einnahmestrategien“ empfohlen werden.  
*Konsens; Konsensstärke 93,6%*
6. Bei jungen Erwachsenen mit Epilepsie sowie bei Menschen mit Epilepsie und zusätzlichen kognitiven Einschränkungen **soll** mit Angehörigen bzw. Betreuungspersonen besprochen werden, wie diese die regelmäßige Einnahme der Medikamente unterstützen und ggf. kontrollieren können.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,8%*

## 2.5.18 Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie

### 2.5.18.1 Wann und wie ist die Aufklärung über den plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie und die assoziierten Risikofaktoren sinnvoll?

#### Hintergrund

Der SUDEP (engl. für sudden unexpected death in epilepsy) ist eine der häufigsten epilepsie- bzw. anfallsbedingten Todesursachen (Thurman et al. 2017) und definiert als der plötzlich und unerwartet auftretende Tod eines Menschen mit Epilepsie ohne Hinweise auf andere Todesursachen wie beispielsweise Ertrinken, Intoxikation, Status epilepticus oder Unfall. Die Inzidenz des SUDEP bei Erwachsenen wird in industrialisierten Ländern auf etwa 1,2 pro 1.000 Patient:innenjahre geschätzt, d.h. ca. 1 von 1.000 Epilepsie-Patient:innen stirbt jährlich an einem SUDEP (Harden et al. 2017). Bei schwer behandelbaren Epilepsien kann das Risiko relevant höher sein.

Der wichtigste Risikofaktor für einen plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie (engl. Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) ist das Auftreten fokal zu bilateraler oder generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, insbesondere, wenn sich diese im Schlaf manifestieren und die Person allein ist (Pensel et al. 2020, Sveinsson et al. 2020). Vorrangige Maßnahmen zur Reduktion des SUDEP-Risikos sind demzufolge die Verhinderung von nächtlichen Anfällen sowie eine Verbesserung der Detektion schlafgebundener oder unbeobachteter Anfälle.

Einer Befragung von Neurolog:innen und Neuropädiater:innen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zufolge spricht die Mehrheit der befragten Ärzte/Ärztinnen entweder das SUDEP-Risiko nur bei sehr wenigen Patient:innen bzw. Angehörigen/Eltern (44,5% der Ärzte) oder überhaupt nicht an (23% der Ärzte/Ärztinnen) (Strzelczyk et al. 2016). Befragungen von Patient:innen und Angehörigen zeigen jedoch, dass die meisten in einem persönlichen Gespräch mit dem behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin und frühzeitig (Kroner et al. 2014) über SUDEP informiert werden möchten (Dennig und May 2022, Wadle et al. 2022)

Weitergehende Hinweise, wie und wann Patient:innen über das SUDEP-Risiko informiert werden möchten bzw. sollten, was die Patient:innen selbst (z.B. regelmäßige Einnahme der Anfallssuppressiva) und deren Angehörige/Partner:innen (z.B. Ersthilfe-Maßnahmen bei Anzeichen eines drohenden SUDEPs nach einem Anfall) zu einer Senkung des SUDEP-Risikos beitragen können, finden sich in Dennig und May (2022, Broschüre kostenlos bei der Stiftung Michael erhältlich) und Surges et al. (2021) (Tabelle 16).

Studien zu den Bedürfnissen von Angehörigen zeigen, dass nach einem SUDEP der Wunsch nach Erklärung zur Todesursache besteht (Bellon et al. 2015, Donner et al. 2016).

## Empfehlungen

1. Alle Patient:innen mit Epilepsie und deren Angehörige bzw. Partner:innen **sollen** über das individuelle Risiko eines SUDEP und die Faktoren, die einen SUDEP begünstigen, aufgeklärt werden.  
*Konsens; Konsensstärke 88,7%*
2. Die Aufklärung **sollte** in einem Arzt/Ärztin-Patient:innen-Gespräch frühzeitig, idealerweise bei Diagnosestellung oder frühen Wiedervorstellungen, erfolgen.  
*Starker Konsens; Konsensstärke 95,2%*
3. Die Aufklärung **soll** so erfolgen, dass das (geringe) SUDEP-Risiko verständlich vermittelt und dass darüber informiert wird, wie potenzielle Risikofaktoren vermieden werden können (siehe Tabelle 16).  
*Starker Konsens; Konsensstärke 96,8%*
4. Angehörige oder Partner:innen **sollen** instruiert werden, wie sie im Fall eines drohenden SUDEPs, z.B. bei Anzeichen eines Herz-Kreislauf-Stillstands, mit Ersthilfemaßnahmen eingreifen können (siehe Tabelle 16).  
*Starker Konsens; Konsensstärke 98,4%*
5. Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin **sollte** nach einem (mutmaßlichen) SUDEP Kontakt mit den Angehörigen aufnehmen.  
*Konsens; Konsensstärke 85,5%*

**Tabelle 16. Hinweise und Formulierungshilfen/Beispiele zur Information von Patient:innen und Angehörigen bzw. Partnern/Partnerinnen zum SUDEP (in Anlehnung an Surges et al. 2021 und Dennig und May 2022)**

Kann man an einem epileptischen Anfall versterben?
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Wie Sie wahrscheinlich wissen, besteht das Risiko, dass Menschen mit Epilepsie z.B. aufgrund eines anfallsbedingten Unfalls im Beruf oder in der Freizeit versterben können.“</li> <li>„Wenn der Tod bei einem Menschen mit Epilepsie jedoch plötzlich und unerwartet eintritt, spricht man - in Anlehnung an den englischen Begriff – von SUDEP (sudden, unexpected death in epilepsy).“</li> </ul>
Wie hoch ist das Risiko an SUDEP zu versterben?
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Das SUDEP-Risiko für einen einzelnen Anfall kann nicht genau benannt werden, es ist aber sehr gering.“</li> <li>„SUDEP tritt typischerweise bei einem von 1.000 Menschen mit Epilepsie in einem Jahr auf. Das heißt auch, dass jährlich 999 von 1.000 Menschen mit Epilepsie nicht an einem SUDEP sterben.“</li> <li>„Bei manchen Menschen mit Epilepsie ist das Risiko höher als bei anderen. Das hängt vor allem von der Schwere und Häufigkeit der Anfälle und den Lebensumständen ab.“</li> </ul>
Was sind Risikofaktoren für einen SUDEP?
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Bei tonisch-klonischen Anfällen, also wenn sich der ganze Körper zunächst versteift und anschließend rhythmisch zuckt, ist das SUDEP-Risiko am höchsten. In sehr seltenen Fällen führt ein solcher Anfall zu einem Atemstillstand und zum Tod.“</li> <li>„Die wichtigsten Risikofaktoren sind das Auftreten nächtlicher Anfälle und die Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle.“</li> <li>„Das unbemerkte Auftreten von Anfällen, vor allem nachts, ist ein großes Problem, da in diesen Fällen keine Hilfe durch andere geleistet werden kann.“</li> </ul>
Wie können Sie das SUDEP-Risiko vermindern?
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Alle Maßnahmen, die zu einer besseren Anfallskontrolle führen, sind hilfreich. Dazu zählen eine regelmäßige Einnahme der Medikamente und die Vermeidung von Situationen, die Anfälle begünstigen.“</li> <li>„Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung von SUDEP ist die bestmögliche Epilepsiebehandlung – vor allem die Verhinderung (nächtlicher) generalisierter tonisch-klonischer Anfälle.“</li> </ul>
Wie können Angehörige/Partner:innen das SUDEP-Risiko vermindern?
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Sprechen Sie nach dem Abklingen des Anfalls den/die Betroffene:n an, bringen Sie ihn/sie gegebenenfalls – insbesondere aus einer Bauchlage – in eine stabile Seitenlage.“</li> <li>„Nehmen Sie an einem Erste-Hilfe-Kurs teil, damit Sie bei Anzeichen eines Herz-Kreislauf-Stillstands mit Ersthilfe-Maßnahmen eingreifen können.“</li> <li>„Mittlerweile sind kleine Geräte zur nächtlichen Überwachung erhältlich, mit denen tonisch-klonische Anfälle zuverlässig erkannt werden können und die im Notfall Angehörige und Partner:innen benachrichtigen können. Wägen Sie die möglichen Vorteile einer nächtlichen Überwachung gegen die möglichen Nachteile ab.“</li> </ul>
Kurze Zusammenfassung
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Es besteht ein geringes Risiko, plötzlich und unerwartet an Epilepsie zu versterben. Eine gute Anfallskontrolle, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme und das Vermeiden typischer Anfallsauslöser können das Risiko stark vermindern. Haben Sie weitere Fragen?“</li> </ul>

### 2.5.18.2 Welchen Nutzen haben Anfallsalarmsysteme zur Senkung des SUDEP-Risikos?

Derzeit findet eine rasche Entwicklung von stationären und mobilen Anfallsalarmsystemen bzw. „Wearables“ und Apps statt (Surges 2021). Voraussetzungen für eine Reduktion des SUDEP-Risikos sind, dass die Systeme/Geräte den Bedürfnissen der Patient:innen und Angehörigen entsprechen. Sie müssen bilaterale oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle zuverlässig in Echtzeit erkennen, eine geringe Rate an falsch positiven Alarmen haben und bei insbesondere in der Nacht auftretenden Anfällen eine Person in der unmittelbaren Umgebung informieren, die dann angemessen reagieren kann (Bruno et al. 2020).

Eine gemeinsame Konsensusgruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Internationalen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie hat Empfehlungen zur Nutzung von Geräten zur Anfallsdetektion erarbeitet, die im Folgenden berücksichtigt wurden (Beniczky et al. 2021) (siehe 2.5.19).

Die Ergebnisse der Konsensusgruppe zeigen, dass mit solchen Geräten fokal zu bilaterale bzw. generalisierte tonisch-klonische Anfälle zuverlässig erfasst werden können (high level evidence). Es wird aber auch erwähnt, dass weitere Studien notwendig seien, um den Nutzen von Geräten zur Anfallsdetektion nachzuweisen. Es erscheint jedoch plausibel, dass das Risiko, nach einem unbeobachteten nächtlichen generalisierten Anfall zu versterben, verringert wird, wenn nach einem solchen Anfall eine Person informiert wird, die zeitnah und angemessen intervenieren kann.

Die Entwicklung von Geräten zur Anfallsdetektion schreitet rasch voran; es wäre deshalb für die Beratung von Patient:innen mit Epilepsie hilfreich, wenn eine (unabhängige) Arbeitsgruppe bei einer Fachgesellschaft eingerichtet würde, die aktuelle Informationen zu diesen Geräten (ggf. auch zur Verfügbarkeit dieser Geräte in Deutschland und Kostenerstattung durch Kostenträger) sammelt und bewertet.

#### Empfehlung

Patient:innen und Angehörige **sollten** über den Nutzen und die Verwendung klinisch validierter Geräte zur automatisierten Erkennung eines fokal zu bilateralen bzw. generalisierten tonisch-klonischen Anfalls informiert werden, insbesondere wenn die Patient:innen oft unbeaufsichtigt sind und aus einem Alarm eine zeitnahe Intervention resultieren kann.

*Konsens; Konsensstärke 93,6%*

## 2.5.19 Wearables

### 2.5.19.1 Welchen Nutzen haben mobile („Wearables“) und „stationäre“ Anfallsdetektion hinsichtlich eines besseren therapeutischen Managements von Epilepsien?

#### Hintergrund

Der Erfolg aller therapeutischen Maßnahmen zur Anfallskontrolle wird anhand der von Patient:innen, Angehörigen oder Pflegenden dokumentierte Schwere und Anzahl der auftretenden Anfälle gemessen. Allerdings wird etwa die Hälfte der Anfälle nicht erinnert, und zwei Drittel der Betroffenen liefern inkorrekte Angaben (Akman et al. 2009, Hoppe et al. 2007). Eine akkurate, objektive Anfallserfassung wäre daher sehr wünschenswert. Zudem treten Anfälle meist unvorhersehbar und nicht selten in unbeobachteten Situationen (z.B. im Schlaf) auf, was das Risiko für Unfälle, Verletzungen erhöht. Eine frühzeitige Anfallsdetektion ist wünschenswert, um zeitnah eine Notfallmedikation zu applizieren oder Schutzmaßnahmen einzuleiten und somit Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Eine Studie bei Nutzer:innen von validierten, mobilen Geräten zur Anfallsdetektion im häuslichen Umfeld weist darauf hin, dass diese Geräte dazu beitragen können, anfallsbedingte Verletzungen zu reduzieren und die Genauigkeit der Anfallsdokumentation zu verbessern (Hadady et al. 2022). Mobile Anfallserkennung könnte auch dazu beitragen, Ängste vor unerwarteten Anfällen zu reduzieren (Chiang et al. 2020), die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern (Hadday et al. 2022, Tompson et al. 2019) und somit die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben fördern.

Die erhältlichen mobilen Geräte zur automatisierten Anfallsdetektion können derzeit Anfälle mit dominierenden motorischen Symptomen per Akzelerometrie (durch Beschleunigungssensoren am Handgelenk) oder Elektromyographie (Sensoren an Oberarm, Schulter oder Brust) zuverlässig erkennen (Beniczky et al. 2021, Surges 2021).

Die Wahl solcher Geräte richtet sich dabei nach der Anfallsart, der tageszeitlichen Bindung ihres Auftretens sowie nach dem sozialen Umfeld der Person. Speziell zur Erfassung von nächtlichen Anfällen sind (stationäre) Geräte verfügbar, die fokal zu bilaterale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle mittels Sensoren am Bett erfassen können (Arends 2018). Derzeit lassen sich nur diese Anfallstypen zuverlässig erfassen (siehe Abschnitt 5.18.2).

Die Finanzierung ist abhängig von der Anerkennung als medizinisch notwendiges Hilfsmittel, aber auch nicht im Hilfsmittelverzeichnis GKV gelistete Produkte können, wenn medizinisch sehr gut begründet, erstattet werden.

#### Empfehlung

Patient:innen mit fokal zu bilateralen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen **sollten** über die Möglichkeiten und Grenzen validierter, mobiler und stationärer Anfallsdetektoren hinsichtlich eines besseren therapeutischen Managements von Epilepsien aufgeklärt werden.

*Starker Konsens; Konsensstärke 100%*

## 2.5.20 Referenzen

- Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, Eck K, Chiriboga C, Gilliam F. Seizure frequency in children with epilepsy: factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure* 2009;18:524-529.
- Al-Aqeel S, Gershuni O, Al-Sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;10:CD008312.
- Arends J. Movement-based seizure detection. *Epilepsia* 2018;59:30–35.
- Arnold P, Bonetti C, Franke J, Mathis J, Meyer K, Rüegg S, et al. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Epilepsie-Liga. 2019. [https://www.epi.ch/wp-content/uploads/fahreignung-mit-epilepsie\\_2019\\_D-mit-referenzen.pdf](https://www.epi.ch/wp-content/uploads/fahreignung-mit-epilepsie_2019_D-mit-referenzen.pdf) (abgerufen am 17.01.2023).
- Bagshaw J, Crawford P, Chappell B. Problems that mothers' with epilepsy experience when caring for their children. *Seizure* 2008;17:42–48.
- Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, et al. Sexual outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2003;4:268–278.
- Bartlik BD, Rosenfeld S, Beaton C. Assessment of sexual functioning: sexual history taking for health care practitioners. *Epilepsy Behav* 2005;7:15–21.
- Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: An overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;97:212–218.
- Bauer J, Burchard G-D, Krämer G, Lösch R. Reisen und Epilepsie. *Epileptol* 2003;16:19–38.
- Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, et al. Global, regional and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357–375.
- Bell G, Gaitatzis A, Bell C, Johnson A, Sander J, PhD FRCP. Drowning in people with epilepsy: How great is the risk? *Neurology* 2008;71:578–582.
- Bellon M, Panelli RJ, Rillotta F. Epilepsy-related deaths: An Australian survey of the experiences and needs of people bereaved by epilepsy. *Seizure* 2015;29:162–168.
- Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, Tatum WO, Brazdil M, Wang Y, et al. Automated seizure detection using wearable devices: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and the international federation of clinical neurophysiology. *Epilepsia* 2021;62:632-646.
- Berkenfeld R, Dennig D, Peckmann T, Mayer T. Integrierte Versorgung von Patienten mit Epilepsie. Vorstellung des Modells „IV Epilepsie“. *Epileptol* 2010;23:249–254.
- Berliner TransitionsProgramm 2023. <https://btp-ev.de> (abgerufen am 2.02.2023).

- Bildung und Beratung Bethel. Epilepsie-Fachassistenz und Epilepsie-Fachberatung. Februar 2023. <https://www.bildung-beratung-bethel.de/.cms/269> (abgerufen am 02.02.2023).
- Bösebeck F, Berkenfeld R, Kurlemann G, Krämer G, Arnold S, Bettendorf U, Mayer T. Mitteilungen der AG Ambulante Epileptologie der DGfE: Revision der Kriterien für die Anerkennung als Epilepsie-Ambulanz oder Epilepsie-Schwerpunktpraxis. *Epileptol* 2016;29:35–39. [http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/4088/4088/1102/Definition\\_Epi\\_Ambulanz\\_Schwerpunktpraxis\\_30\\_04\\_2015-LOGO.pdf](http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/4088/4088/1102/Definition_Epi_Ambulanz_Schwerpunktpraxis_30_04_2015-LOGO.pdf) (abgerufen am 02.02.2023).
- Bradley PM, Lindsay B, Fleeman N. Care delivery and self management strategies for adults with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD006244.
- Brodisch P, Brunst B, Coban I, Lippold M, Staab-Kupke H, Thorbecke R. Standards psychosozialer Epilepsieberatungsstellen. *Epileptol* 2014;27:293–296. [http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/6385/6385/1633/Standards-Epilepsieberatungsstellen-2014-Web.pdf](http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/6385/6385/1633/Standards-Epilepsieberatungsstellen-2014-Web.pdf) (abgerufen am 04.02.2023).
- Brodisch P. Kurzschluss im Gehirn. *Epilepsie am Arbeitsplatz. Sicherheitsbeauftragter* 2019;54:34–38.
- Brown JWL, Dunne JW, Fatovic DM, Lee J, Lawn ND. Amphetamine-associated seizures: Clinical features and prognosis. *Epilepsia* 2011;52:401–404.
- Bruno E, Viana PF, Sperling MR, Richardson MP. Seizure detection at home: Do devices on the market match the needs of people living with epilepsy and their caregivers? *Epilepsia* 2020;61:11–24.
- Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. Bergisch Gladbach, Stand 1.06.2022. <https://bast.opus.hbz-nrw.de/opus45-bast/frontdoor/deliver/index/docId/2664/file/Begutachtungsleitlinien+2022.pdf> (abgerufen am 17.01.2023).
- Bundesarbeitsgemeinschaft (BAG) Mehr Sicherheit für Kinder e.V. Kinderunfälle vermeiden. Stand 01.09.2020. <https://www.kindersicherheit.de/kinderunfaelle-vermeiden.html> (abgerufen am 02.02.2023).
- Camfield PR, Andrade D, Camfield CS, Carrizosa-Moog J, Appleton R, Baulac M, et al. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2019;93:138–147
- Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009794.
- Carreño M, Fernández S. Sleep-related epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:23.
- Cengiz O, Atalar AÇ, Tekin B, Bebek N, Baykan B, Gürses C. Impact of seizure-related injuries on quality of life. *Neurol Sci* 2019;40:577–583.

- Chan E, Hesdorffer DC, Brandsoy M, et al. Dead in the water: Epilepsy related drowning or sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsia* 2018;59:1966–1972.
- Chiang S, Moss R, Patel AD, Rao VR. Seizure detection devices and health-related quality of life: A patient- and caregiver-centered evaluation. *Epilepsy Behav* 2020;105:106963.
- Coban I, Specht U. Fahreignung, berufliche Eignung, Rehabilitation. In: Bien C. (Hrsg.) *Allgemeine Epileptologie. Das Bethel-Praxisbuch*. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag 2020;93–116.
- Collard SS, Ellis-Hill C. How do you exercise with epilepsy? Insights into the barriers and adaptations to successfully exercise with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;70:66–71.
- Covanis A, Stodieck SRG, Wilkins AJ. Treatment of photosensitivity. *Epilepsia* 2004;45:40–45.
- Dennig D, May TW. SUDEP – Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie. Bielefeld: Bethel-Verlag (2. ergänzte Auflage) 2022.
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Ausschuss Arbeitsmedizin der Gesetzlichen Unfallversicherung. Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall (DGUV-Information 250-001). Berlin, 2019.  
<https://publikationen.dguv.de/regelwerk/dguv-informationen/345/berufliche-beurteilung-bei-epilepsie-und-nach-erstem-epileptischen-anfall> (abgerufen am 02.02.2023).
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) Rahmenkonzept der Deutschen Rentenversicherung. Berlin 2018. <https://www.deutsche-rentenversicherung.de> (abgerufen am 02.02.2023).
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung. Sozialmedizinische Beurteilung bei neurologischen Krankheiten. Berlin 2010.  
[https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_fuer\\_aerzte/begutachtung/leitlinie\\_sozialmed\\_beurteilung\\_neurologie.pdf;jsessionid=EE5686A1D608B3F00CA4B3A6D538749F.delivery1-1-replication?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinie_sozialmed_beurteilung_neurologie.pdf;jsessionid=EE5686A1D608B3F00CA4B3A6D538749F.delivery1-1-replication?__blob=publicationFile&v=1) (abgerufen am 02.02.2023).
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). Medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation. Anforderungsprofil zur Durchführung der Medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation (MBOR) im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung. Berlin 2019. [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_reha\\_einrichtungen/konzepte\\_systemfragen/konzepte/MBOR\\_AP\\_2019.html](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_reha_einrichtungen/konzepte_systemfragen/konzepte/MBOR_AP_2019.html) (abgerufen am 02.02.2023).
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). Rahmenkonzept zur medizinischen Rehabilitation. Berlin 2009. [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_reha\\_einrichtungen/konzepte\\_systemfragen/konzepte/rahmenkonzept\\_medizinische\\_reha.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_reha_einrichtungen/konzepte_systemfragen/konzepte/rahmenkonzept_medizinische_reha.pdf?__blob=publicationFile&v=1) (abgerufen am 02.02.2023).
- Deutsche Gesellschaft für Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung e.V. (DGMGB) <https://dgmgb.de/> (abgerufen am 02.02.2023)

- Donner EJ, Waddell B, Osland K, Leach JP, Duncan S, Nashef L, et al. After sudden unexpected death in epilepsy: Lessons learned and the road forward. *Epilepsia* 2016;57:46–53.
- Elafros MA, Mulenga J, Mbewe E, Haworth A, Chomba E, Atadzhanov M, Birbeck GL. Peer support groups as an intervention to decrease epilepsy-associated stigma. *Epilepsy Behav* 2013;27:188–192.
- Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Res* 2015;109:210–218.
- Fedorenko M, Wagner ML, Wu BY. Survey of risk factors for osteoporosis and osteoprotective behaviors among patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;45:217–222.
- Fernandez H, Cooke M, Patel T. Epilepsy and lifestyle behaviors related to bone health. *Epilepsia* 2019;60:2.306–2.313.
- Fox C, Betts T. How much risk does a woman with active epilepsy pose to her newborn child in the puerperium? A pilot study. *Seizure* 1999;8:367–369.
- Fraser RT, Johnson EK, Lashley S, Barber J, Chaytor N, Miller JW, et al. PACES in epilepsy: Results of a self-management randomized controlled trial. *Epilepsia* 2015;56:1264–1274.
- Geerlings RPJ, Aldenkamp AP, Gottmer-Welschen LMC, Van Staa AL, De Louw AJA. Long-term effects of a multidisciplinary transition intervention from paediatric to adult care in patients with epilepsy. *Seizure* 2016;38:46–53.
- Gesellschaft für Transitionsmedizin. S3-Leitlinie: Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. Version 1.1 vom 22.04.2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/186-001.html> (abgerufen am 20.06.2021).
- Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer HM. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology* 2016;87:466–472.
- Goselink RJM, Olsson I, Malmgren K, Reilly C. Transition to adult care in epilepsy: A systematic review. *Seizure* 2022;101:52–59.
- Hadady L, Klivenyi P, Fabo D, Beniczky S. Real-world user experience with seizure detection wearable devices in the home environment. *Epilepsia* 2022;DOI: 10.1111/epi.17189.
- Hafele CA, Freitas MP, Da Silva MC, Rombaldi AJ. Are physical activity levels associated with better health outcomes in people with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2017;72:28–34.
- Hansen E, Zech N, Benson S. Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation. *Der Nervenarzt* 2020;91:691–699.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88:1674–1680.
- Harding GFA, Harding PF. Photosensitive epilepsy and image safety. *Appl Ergon* 2010;41:504–508.

- Heinemann U, Rating D, Thorbecke R, Wolf P. Epilepsie-Bericht 98. Berlin: Verlag einfälle 1998.
- Higgins A, Downes C, Varley J, Doherty CP, Begley C, Elliott N. Supporting and empowering people with epilepsy: Contribution of the epilepsy specialist nurses (SENsE study). *Seizure* 2019;71:42–49.
- Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007;64:1595-1599.
- Huber B, Seidel M. 5 Jahre Epilepsie-Schulungsprogramm PEPE. *Z. Epileptol.* 2006;19,251–257.
- Janz D. Epilepsie–Ambulanz als Institution. *Deutsch Med Wochenschr* 1962;87:1385–1387.
- Janz D. Soziale Aspekte der Epilepsie. *Psychiatr Neurol Neurochirur* 1963;66:240–248.
- Johnson EC, Helen Cross J, Reilly C. Physical activity in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2020;61:1062–1081.
- Kofahl C, Haack M, Nickel S, Dierks M-L (Hrsg). Wirkungen der gemeinschaftlichen Selbsthilfe. Reihe Medizin-Soziologie, Band 29, Münster: LIT-Verlag 2019.  
<https://www.uke.de/extern/shild/ergebnisse.html>
- Kofahl C, Schulz-Nieswandt F, Dierks M-L (Hrsg). Selbsthilfe und Selbsthilfeunterstützung in Deutschland. Reihe Medizin-Soziologie, Band 24, Münster: LIT-Verlag 2016.  
<https://www.uke.de/extern/shild/ergebnisse.html>
- Köhler BM, Thorbecke R. Struktur und Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen. (Zur Selbsthilfegruppenarbeit von erwachsenen Menschen, die von Epilepsie betroffen sind). *neue praxis* 1988;1:50–68.
- Krämer G, Baumgartner C, Thorbecke R, Mayer T. "Grenzfragen" bei der Beratung von Menschen mit Epilepsie in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Kraftfahr(er)eignung in unterschiedlichen europäischen Ländern. *Epileptol* 2018;31:64–68.
- Kroner BL, Wright C, Friedman D, Macher K, Preiss L, Misajon J, Devinsky O. Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia* 2014;55:1486–1494.
- Kwon CS, Jacoby A, Ali A, Austin J, Birbeck GL, Braga P, et al. Systematic review of frequency of felt and enacted stigma in epilepsy and determining factors and attitudes toward persons living with epilepsy–Report from the International League Against Epilepsy Task Force on Stigma in Epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:573–597.
- Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, Gollwitzer S, Graf W, Muller T, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol* 2018;84:918–925.
- Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities and prevention. *Epilepsia* 2012;53:48–57.
- Luef GJ. Epilepsy and sexuality. *Seizure* 2008;17:127–130.

- Martins da Silva A, Leal B. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives—A narrative review. *Seizure* 2017;50:209–218.
- May TW, Berkenfeld R, Dennig D, Scheid B, Hausfeld H, Walther S, et al. Patients perspectives on management and barriers of regular antiepileptic drug intake. *Epilepsy Behav* 2018;79:162–168.
- May TW, Pfäfflin M. Aspekte und Determinanten der Lebensqualität bei Menschen mit Epilepsie in ambulanter neurologischer Behandlung (EPIDEG-Studie II). In: Coban I, Lippold M, Thorbecke R (Hrsg). *Sozialarbeit bei Epilepsie Vol. 12*. Bielefeld: Bethel Verlag 2013. 108–124.
- May TW, Pfäfflin M, Coban I, Schmitz B. Frauen mit Epilepsie: Befürchtungen, Wissen, Beratungsbedarf. Ergebnisse einer Querschnittstudie bei Patientinnen in ambulanter Behandlung. *Der Nervenarzt* 2009;80:174–183.
- May TW, Pfäfflin 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;43:539–549.
- Mayor R, Gunn S, Reuber M, Simpson J. Experiences of stigma in people with epilepsy: A meta-synthesis of qualitative evidence. *Seizure* 2022;94:142–160.
- McAuley JW, Long L, Heise J, Kirby T, Buckworth J, Pitt C, Lehman KJ, Moore JL, Reeves AL. A prospective evaluation of the effects of a 12-Week outpatient exercise program on clinical and behavioral outcomes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:592–600.
- Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC, Jr., Lundgren T, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the international league against epilepsy psychology task force. *Epilepsia* 2018a;59:1282–1302.
- Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, Curt LaFrance W, Jr., Goldstein LH, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia* 2018b;59:315–332.
- Nabbout R, Teng T, Chemaly N, Breuillard D, Kuchenbuch M. Transition of patients with childhood onset epilepsy: Perspectives from pediatric and adult neurologists. *Epilepsy Behav* 2020;104(Pt A):106889.
- Nationales Zentrum Frühe Hilfen (NZFH) in der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. <https://www.fruehehilfen.de/> (abgerufen am 24.02.2023)
- Nickel S, Haack M, von dem Knesebeck O, Dierks M, Seidel G, Werner S, Kofahl C. Wirkungen der Teilnahme an Selbsthilfegruppen auf den Wissenserwerb chronisch Kranker und ihrer Angehörigen: Ergebnisse aus der SHILD-Studie. *Selbsthilfegruppenjahrbuch 2019*, 108–115.
- Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inoue Y. Seizures, accidental injuries at work and reasons for resignation in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020; 111:107237.

- Noble AJ, Snape D, Ridsdale L, Morgan M, Nevitt SJ, Goodacre S, et al. Assessing treatment fidelity within an epilepsy randomized controlled trial: Seizure first aid training for people with epilepsy who visit emergency departments. *Behav Neurology* 2019;2019:5048794.
- Olsson P, Pearson K, Reimers A, Kallen K. Widespread skeptic attitudes among people with epilepsy toward generic antiseizure drugs - A Swedish survey study. *Epilepsy Behav* 2021;114(Pt A):107554.
- Padmanaban V, Inati S, Ksendzovsky A, Zaghoul K. Clinical advances in photosensitive epilepsy. *Brain Res* 2019;1703:18–25.
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285–296.
- Pensel MC, Nass RD, Tauboll E, Aurlien D, Surges R. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2020;20:497–508.
- Pfäfflin M, Schmitz B, May TW. Efficacy of the epilepsy nurse: Results of a randomized controlled study. *Epilepsia* 2016;57:1190–1198.
- Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2017;68:225–233.
- Rathore C, Henning OJ, Luef G, Radhakrishnan K. Sexual dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;100(Pt A):106495.
- Ridsdale L, Kwan I, Cryer C. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialists help? A randomized controlled trial. *Epilepsy care evaluation group. Epilepsia* 2000;41:1014–1019.
- Ridsdale L, Philpott SJ, Krooupa AM, Morgan M. People with epilepsy obtain added value from education in groups: Results of a qualitative study. *Eur J Neurol* 2017;24:609–616.
- Ried S, Specht U, Thorbecke R, Goecke K, Wohlfarth R. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. *Epilepsia* 2001;42:76–80.
- Ryan AC, Dowling G. Drowning deaths in people with epilepsy. *Can Med Assoc J* 1993;148:781–784.
- S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen.  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html> (abgerufen am 02.02.2023).
- Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Vol. 51, *Epilepsia* 2010;51:1177–1184.
- Samsonsen C, Myklebust H, Strindler T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The seizure precipitating effect of alcohol: A prospective observational cross-over study. *Epilepsy Res.* 2018 Jul 1;143:82–9.
- Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: An observational, prospective study. *Epilepsia* 2014;55:125–128.

- Samsonsen C, Sand T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: A prospective case-crossover study. *Epilepsy Res* 2016;127:260–266.
- Saß AC, Schmitz R, Gutsche J, Rommel A. Unfälle in Deutschland – Woran verletzten sich Kinder und Jugendliche? Hrsg. Robert Koch-Institut, Berlin. GBE kompakt 7(2). 2016. <https://edoc.rki.de/handle/176904/3142> (abgerufen am 2.02.2023)
- Schmitz B, Mayer T, Neubauer BA, Rosenow F, Bast T. Definition von Epilepsiezentren. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und AG für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie. 2010. [http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/3685/3685/906/definitionepilepsiezentren.pdf](http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/3685/3685/906/definitionepilepsiezentren.pdf) (abgerufen am 04.08.2022).
- Schulz J, Beicher A, Mayer G, Oertel WH, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A. Counseling and social work for persons with epilepsy: Observational study on demand and issues in Hessen, Germany. *Epilepsy Behav* 2013;28:358–362.
- Schwab C, Wadle N-E, Knake S, von Podewils F, Siebenbrodt K, Kohlhase K, et al. Patients knowledge about epilepsy-related risks, morbidity and mortality: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsy Behav* 2021;124:108343.
- Second European Working Group on Epilepsy and Driving, an advisory board to the Driving Licence Committee of the European Union: Epilepsy and Driving in Europe. Final report; 2005. [https://road-safety.transport.ec.europa.eu/system/files/2021-07/epilepsy\\_and\\_driving\\_in\\_europe\\_final\\_report\\_v2\\_en.pdf](https://road-safety.transport.ec.europa.eu/system/files/2021-07/epilepsy_and_driving_in_europe_final_report_v2_en.pdf) (abgerufen am 24.02.2023)
- Specht U, Coban I, Bien CG, May TW. Risk factors for early disability pension in patients with epilepsy and vocational difficulties - Data from a specialized rehabilitation unit. *Epilepsy Behav* 2015;51:243–248.
- Specht U, Coban I. Begutachtung bei Epilepsie – berufliche Ersteingliederung und Erhalt der Erwerbsfähigkeit. *MedSach* 2016;112:248–254.
- Specht U, Thorbecke R. Epilepsien. In: Frommelt P, Lösslein H (Hrsg.) *Neurorehabilitation. Ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams*. 2010 Berlin: Springer-Verlag. 740–756.
- Stiftung Michael (Hrsg.). Gemeinsame Interessenvertretung durch Epilepsie-Selbsthilfe und Epilepsie-Fachverbände. Zukunftswerkstatt der STIFTUNG MICHAEL 2016/2017. Bad Honnef: Hippocampus Verlag 2020.
- Strzelczyk A, Zschebek G, Bauer S, Baumgartner C, Grond M, Hermsen A, et al. Predictors of and attitudes toward counseling about SUDEP and other epilepsy risk factors among Austrian, German and Swiss neurologists and neuropsychiatrists. *Epilepsia* 2016;57:612–620.
- Surges R, Conrad S, Hamer HM, Schulze-Bonhage A, Staack AM, Steinhoff BH, Strzelczyk A, Trinka E. SUDEP kompakt – praxisrelevante Erkenntnisse und Empfehlungen zum plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie. *Nervenarzt* 2021;92:809–815.
- Surges R. Wearables bei Epilepsien. *Klinische Neurophysiologie* 2021;52:29–38.

- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–17.
- Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology* 2020;94:419–429.
- Tang V, Poon WS, Kwan P. Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: An assessor-blinded randomized trial. *Neurology* 2015;85:1100–1107.
- Thompson ME, Langer J, Kinfe M. Seizure detection watch improves quality of life for adolescents and their families. *Epilepsy Behav* 2019;98:188–194.
- Thorbecke R, Coban I, Schierbaum D, Specht U. Gefährdungsbeurteilung bei Epilepsie. DGUV Information 250-00: Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall. *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2017;52:814–816.
- Thorbecke R, Dröge C, Brandt C. Sport bei Epilepsie. Stiftung Michael Schriften über Epilepsie, Bd. V, 2021.
- Thorbecke R, François R. Private Versicherung und Haftungsfragen bei Epilepsie. *Epileptol.* 2019;33:74–81.
- Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, Ebner A, Bien CG, Specht U. Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment two years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2014; 55:725–733.
- Thorbecke R, Pfäfflin M, Balsmeier D, Stephani U, Coban I, May TW. Einstellungen zu Epilepsie in Deutschland 1967 – 2008. *Epileptol* 2010;23:82–97.
- Thorbecke R, Pfäfflin M, Bien CG, Hamer HM, Holtkamp M, Rating D, et al. Have attitudes toward epilepsy improved in Germany over the last 50 years? *Epilepsy Behav* 2023;138:108982.
- Thorbecke R, Pfäfflin M. Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol* 2012;108:983–999.
- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17–26.
- Tombini M, Assenza G, Quintiliani L, Ricci L, Lanzone J, Di Lazzaro V. Epilepsy and quality of life: What does really matter? *Neurol Sci* 2021;42:3757–3765.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21:497–517.
- Trenite DK-N, Genton P, Brandt C, Reed RC. The ‘Photosensitivity Model’ is (also) a model for focal (partial) seizures. *Epilepsy Res* 2017;133:113–120.
- Trenité DK-N. The importance of photosensitivity for epilepsy. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2021.

- Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 2013;54:495–501.
- Tychsen L, Thio LL. Concern of photosensitive seizures evoked by 3D video displays or virtual reality headsets in children: Current perspective. *Eye Brain* 2020;12:45–48.
- Vaughn BV, Ali I. Sleep and epilepsy: Opportunities for diagnosis and treatment. *Neurol Clin* 2012;30:1.249–1.274.
- Volpato N, Kobashigawa J, Yasuda CL, Kishimoto ST, Fernandes PT, Cendes F. Level of physical activity and aerobic capacity associate with quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2017;12:e0181505.
- Wadle NE, Schwab C, Seifart C, von Podewils F, Knake S, Willems LM. Prospective, longitudinal, multicenter study on the provision of information regarding sudden unexpected death in epilepsy to adults with epilepsy. *Epilepsia* 2023;64:406-419.
- Willems LM, Kondziela JM, Knake S, Schulz J, Neif B, Schade B et al. Counseling and social work for people with epilepsy in Germany: A cross-sectional multicenter study on demand, frequent content, patient satisfaction and burden-of-disease. *Epilepsy Behav* 2019a;92:114–120.
- Willems LM, Reif PS, Knake S, Hamer HM, Willems C, Krämer G, Rosenow F, Strzelczyk A. Noncompliance of patients with driving restrictions due to uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019b;91:86–89.
- Williams J, Myson V, Steward S, Jones G, Wilson JF, Kerr MP, et al. Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: Detection by hair analysis. *Epilepsia* 2002;43:824–831.
- Wo MC, Lim KS, Choo WY, Tan CT. Employability in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res* 2015;116:67–78.
- Zhao S, Tang Z, Xie Q, Wang J, Luo L, Liu Y, Zhu Z, Luo J, Zhao Z. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: A meta-analysis. *Seizure* 2019;65:80–88.
- Zis P, Shafiq F, Mitsikostas DD. Nocebo effect in refractory partial epilepsy during pre-surgical monitoring: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Seizure* 2017;45:95–99.

## Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

### Kommission Leitlinien der DGN

#### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

#### Mitglieder

Dr. med. Klaus Gehring (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Matthias Klein  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann (DGN-Präsident)  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

### Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C  
10117 Berlin

Kontakt: leitlinien@dgn.org

**Versionsnummer:** 6.0  
**Erstveröffentlichung:** 06/2002  
**Überarbeitung von:** 09/2023  
**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2028

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