5-jähriges Jubiläum der besonderen Art
Epilepsie-SHG Reutlingen, 12.4.2012

Epilepsie

Warum ist sie so unheimlich?
Therapiemöglichkeiten?
Unwägbarkeiten und Neuigkeiten
Zum heutigen Stand der Epileptologie

Günter Krämer
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Epilepsie

- **Was ist Epilepsie ?** (Video-Beispiele)
  Anfall ≠ epileptischer Anfall ≠ Epilepsie
- **Warum ist sie so unheimlich?**
  Vorstellungen und Vorurteile
- **Therapiemöglichkeiten?**
  Von Mittelalter bis heute
- **Unwägbarkeiten und Neuigkeiten**
- **Zum heutigen Stand der Epileptologie**

Was ist Epilepsie ?
Neue Definition 2005

„**Epilepsie** ist eine Störung des Gehirns, die durch eine **dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle** sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen **Konsequenzen** dieses Zustands gekennzeichnet ist.“

Die Diagnose einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens **eines** epileptischen Anfalls voraus.

- Was ist «dauerhaft»?
- Viele Menschen mit Epilepsie haben keine oder nur wenige Störungen außer Anfällen
- Wieso Epilepsie und nicht Epilepsien?

Fisher RS et al. *Epilepsia* 2005; 46: 470-2

Neue Epilepsiedefinition 2005

Zerebrale Läsion?

„Hinweise auf dauerhafte Veränderung des Gehirns, die die Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle (stark) erhöht“

Fisher RS et al. *Epilepsia* 2005; 46: 470-2

Neue Epilepsiedefinition 2005

Zerebrale Läsion?

„Hinweise auf dauerhafte Veränderung des Gehirns, die die Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle (stark) erhöht“

Nein	Ja
weiterhin zwei epileptische Anfälle erforderlich	nur noch <u>ein</u> epileptischer Anfall erforderlich !

Fisher RS et al. *Epilepsia* 2005; 46: 470-2

Wie genau sind Beobachtungen von Augenzeugen ?

- 20 Probanden
  - Mediziner (10 Studenten und 4 neurol. Ass.-Ärzte)
  - Nichtmediziner (6 Studenten)
- Einmalige Präsentation eines Anfallsvideos
- Anfall mit acht Schlüsselmerkmalen
- 1 Pluspunkt für jedes korrekt erkannte Merkmal
- 1 Minuspunkt für jedes falsch beschriebene Merkmal

Mannan JB, Wieshmann UC. How accurate are witness descriptions of epileptic seizures? Seizure 2003; 12: 444-447

Wie genau sind Beobachtungen von Augenzeugen ?

1. Kurze Dauer (~ 3 min.)
2. Augen offen
3. Aura (Patient ruft Schwester mit Klingel)
4. Bewusstseinsverlust (reagiert nicht auf Ansprache der Schwester)
5. Kopfdrehung nach links
6. Dystone Haltung (posturing) rechter Arm
7. Unilaterale gestische Automatismen linker Arm
8. Im weiteren Verlauf bilaterale Kloni

Mannan JB, Wieshmann UC. How accurate are witness descriptions of epileptic seizures? Seizure 2003; 12: 444-447

Wie genau sind Beobachtungen von Augenzeugen ?

Medizinstudent (Epil.-Schulung mit Video)	6
Student (Freund mit Epilepsie)	5
Medizinstudent (Epil.-Schulung ohne Video)	4
Medizinstudent (Epil.-Schulung mit Video)	4
Medizinstudent (noch nie Anfälle gesehen)	4
Neurologischer Assistenzarzt	4
Student (nie Anfälle gesehen)	4
Student (Anfälle gesehen)	4
Medizinstudent (Epil.-Schulung ohne Video)	3
Neurologischer Assistenzarzt	3

Mannan JB, Wieshmann UC. How accurate are witness descriptions of epileptic seizures? Seizure 2003; 12: 444-447

Wie genau sind Beobachtungen von Augenzeugen ?

Medizinstudent (keine Epil.-Schulung)		2
Neurologischer Asssistenzarzt	1 neg	2
Student (nie Anfälle gesehen)	1 neg	2
Student (nie Anfälle gesehen)	2 neg	3
Stduent (nie Anfälle gesehen)		2
Med.-Student (Epil.-Schul. mit Video)	2 neg	1
Med.-Student (Epil.-Schul. mit Video)	1 neg	1
Med.-Student (Epil.-Schul., Anf. ges.)	3 neg	1
Med.-Student (Epil.-Schul., Anf. ges.)	2 neg	1
Neurologischer Assistenzarzt	3 neg	1

Mannan JB, Wieshmann UC. How accurate are witness descriptions of epileptic seizures? Seizure 2003; 12: 444-447

Wie genau sind Beobachtungen von Patienten ?

Videodokumentiert vs. Patientendokumentation; n =91

Hoppe et al., Arch Neurol, (2008)

Patienten mit vollständiger Anfallsregistrierung

einfach-fokal (32): 41% (wach: 48% — Schlaf: 25%)

komplex-fokal (71): 25% (wach: 38% — Schlaf: 14%)

Grand mal (28): 50% (wach: 59% — Schlaf: 50%)

2/3 aller Anfälle wurden nicht registriert !!!

Diagnose einer Epilepsie
Häufige Stolperfallen

- Gleichsetzen eines „Anfalls“ mit einer Epilepsie
  - nichtepileptischer Anfall
  - akuter, provozierter, symptomatischer Anfall
  - „Gelegenheitsanfall“
  - unprovozierter Anfall
- Keine ausreichende Sicherung einer Verdachts-diagnose auch bei rezidivierenden Ereignissen
  - Gefahr der Überbehandlung
- Unkritische Übernahme von Diagnosen
  - Kritik auch „Koryphäen“ gegenüber!

MRI (T2-gewichtet axial) eines lateralen Zungenbisses

van der Sluijs BM et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:718

Epilepsie:
Warum ist sie so unheimlich ?

Christian Franz Paullini

25.2.1643-
10.6.1712

FLAGELLUM SALUTIS,

Das ist:

Curieuse Erzählung/

Wie mit

Schlägen

Allerhand schwere/ langweilige /und fast unheylbare Kranckheiten offt / bald und wohl curiret worden.

Durch und durch mit allerley annehmlichen und

Lustigen Historien/

Selbsteignen Anmerckungen/ auch andern feinen Merckwürdigkeiten/

Bewährt und erläutert.

Von

Kristian Frantz Paullini.

Franckfurt am Mäyn/

In Verlegung Friederich Knochens.

M. DC. XCVIII.

Flagellum Salutis (1698)

Das. V. Capitel.

Von der fallenden Sucht.

EIn Frantzösischer Cavallier hatte sich geraume Zeit mit der schweren Noth geschleppt / doch konte ihm kein Medicus in seiner Heymat helffen. Ward also schlüssig in Italien zugehen / und daselbst guter Leute Raths sich zubedienen. Wie er nu auf der Reise war / ertappten ihn etliche Spanische Soldaten / und verwundeten ihn dermassen / daß er vor todt liegen blieb. Doch ward er noch ins nechste Dorff gebracht / und einem Barbirer anvertrauet. Von der Zeit an aber fühlte er keinen weitern Anstoß von der Schweren Noth.

Schwere Noth.

(i)

Heilsame Dreck-Apotheke;

Wie nemlich mit

Koth und Urin

Fast alle / ja auch die schwerste / gifftige Kranckheiten / und bezauberte Schaden / vom Haupt biß zun Füssen / inn- und äusserlich / glücklich curirt worden;

Durch und durch mit allerhand curieusen / so nutz- als ergetzlichen / Historien / und andern feinen Denckwürdigkeiten / bewährt und erläutert

von

Kristian Frantz Paullini.

(o)

Franckfurt am Mayn /
In Verlegung Friedrich Knochens.

M DC XCVI.

Heilsame Dreck-Apotheke (1696)

Nimm Menschen-Mist (Weblühmt Occidentalischer Schwefel genannt) eines feines gesunden Jünglings / so viel du willst / tröge ihn in der Lufft / oder Backofen fein langsamb / hernach destillire ihn Anfangs mit langsamen Feur / so wird sich ein phlegma sehen lassen / darauff endlich / bey verstärcktem Feuer / ein Oel folgen wird. Rectificire beedes und brauchs. Das Wasser dient innerlich wieder die fallende Sucht. (o) Gregorius Waldmann / ein

Menschen-koth.

21.4.1799- 23.7.1875	Sir Charles Locock, englischer Gynäkologe, hatte seit 1825 für lange Zeit eine der bestgehendsten Praxen in London
seit 1840	Leibarzt von Königin Victoria zeitweise Präsident der “Royal Medical and Chirurgical Society”
11.5.1857	im Rahmen einer im Lancet publizierten Vortragsdiskussion wies er erstmals auf die positive Wirkung von Brom als Antiepileptikum hin

The Lancet 1857; I (May 23): 528

Medical Societies - Royal Medical & Chirurgical Society
Sir C. Locock, President, in the Chair

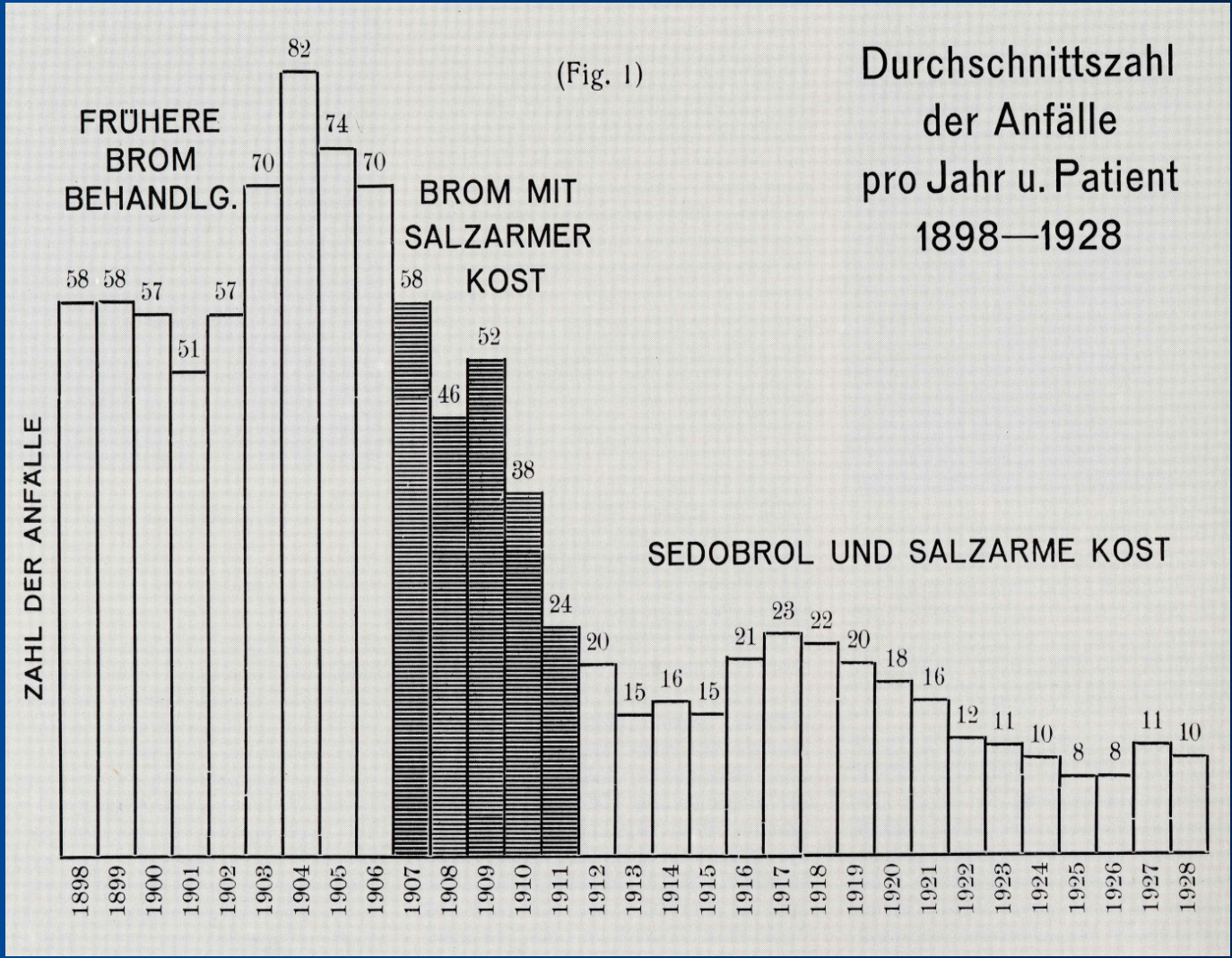
ANALYSIS OF FIFTY-TWO CASES OF EPILEPSY OBSERVED BY THE AUTHOR

by Edward H. Sieveking, M.D., F.R.C.P.

.....

Sir Charles Locock... „A great number of cases of epilepsy, both in boys and girls, arose from the practice of onanism. This was a cause commonly overlooked... Some years since he had read... an account of some experiments performed by a German on himself with bromide of potassium... produced temporary impotency... He determined to try this remedy in cases of hysteria in young women, unaccompanied by epilepsy...
Out of fourteen or fifteen cases treated by this medicine, only one had remained uncured“

Erfolg der Bromtherapie an der Schweizerischen Anstalt für Epileptische



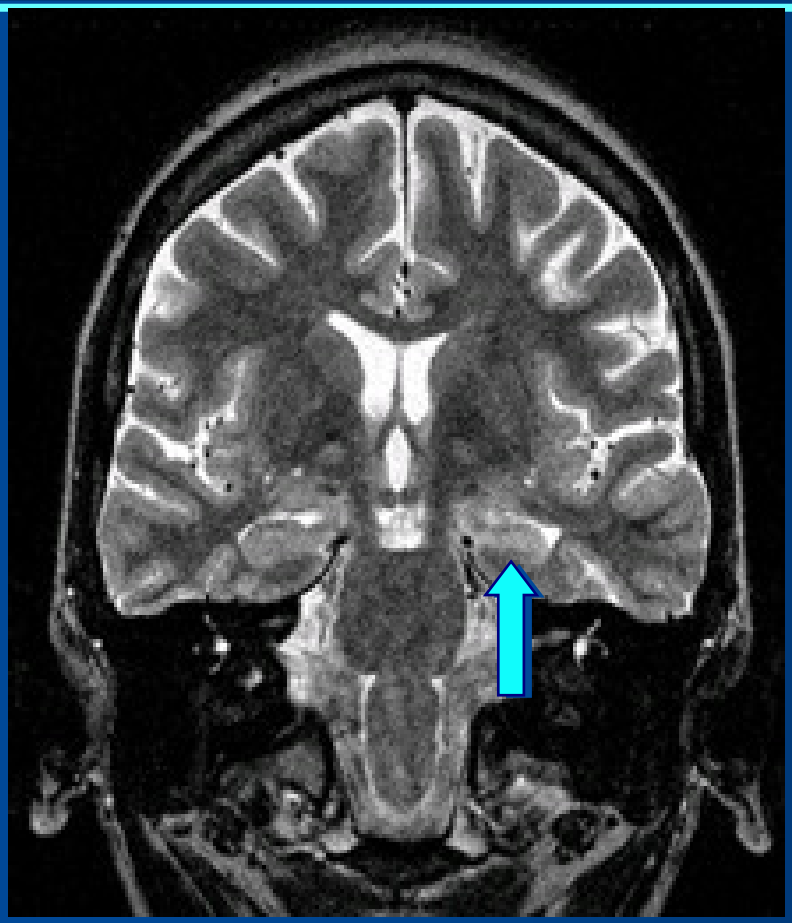
Trends in der antiepileptischen Pharmakotherapie

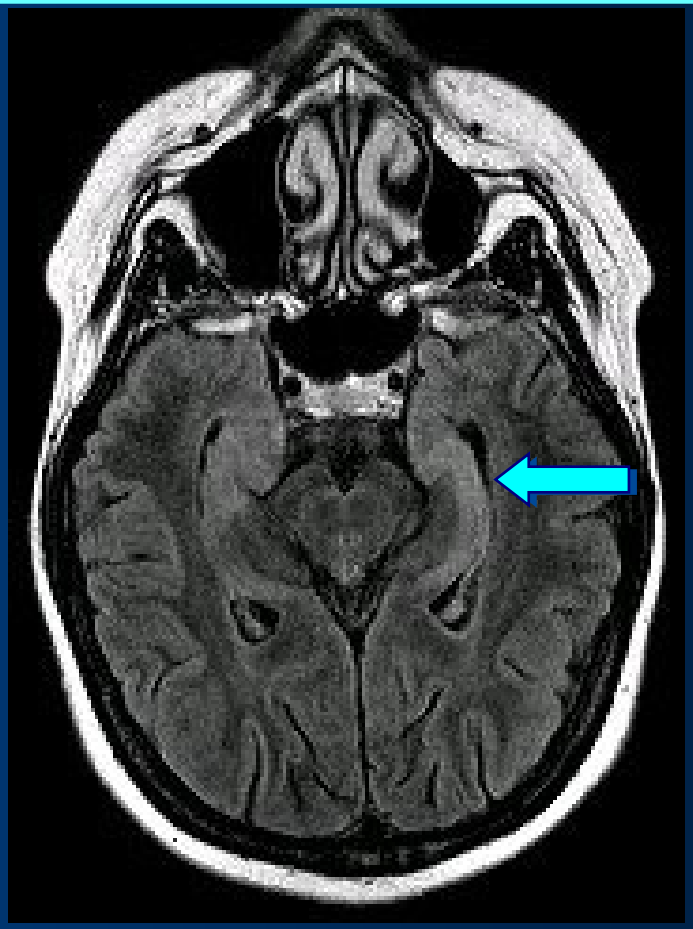
- 1857 - 1940 **„Alles erlaubt“ Bromide, Barbiturate, Phenytoin**
- 1940 – 1970 **Unkritische Polytherapie z.B. Phenobarbital *plus* Phenytoin**
- 1970 - 1990 **Dogmatische Monotherapie z.B. Carbamazepin *oder* Valproinsäure**
- Seit 1991 **Zurück zur Kombinationstherapie**

Epilepsie

- **Was ist Epilepsie ?** (Video-Beispiele)
  Anfall ≠ epileptischer Anfall ≠ Epilepsie
- **Warum ist sie so unheimlich?**
  Vorstellungen und Vorurteile
- **Therapiemöglichkeiten?**
  Von Mittelalter bis heute
- **Unwägbarkeiten und Neuigkeiten**
- **Zum heutigen Stand der Epileptologie**

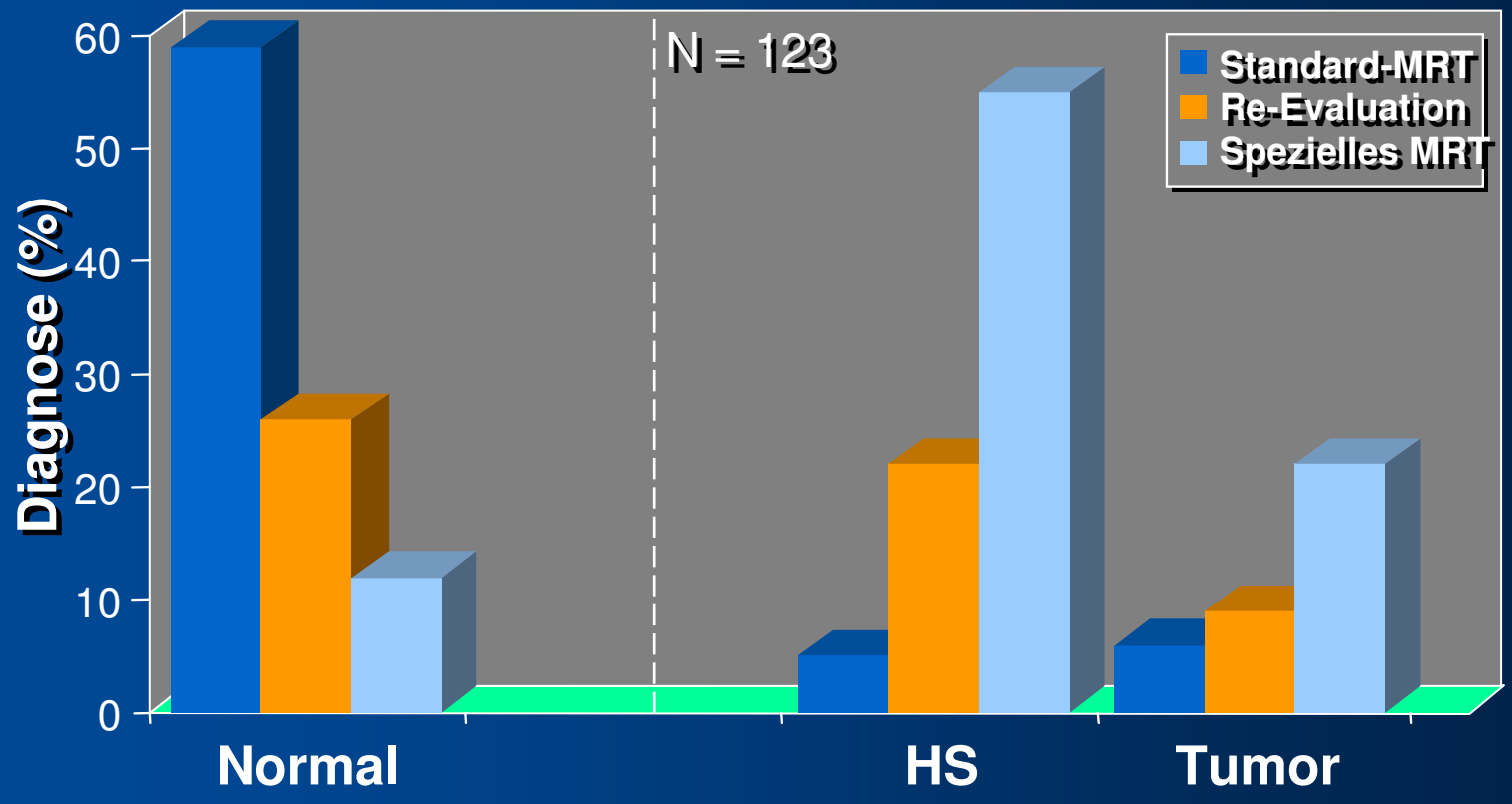
Hippokampus-Sklerose





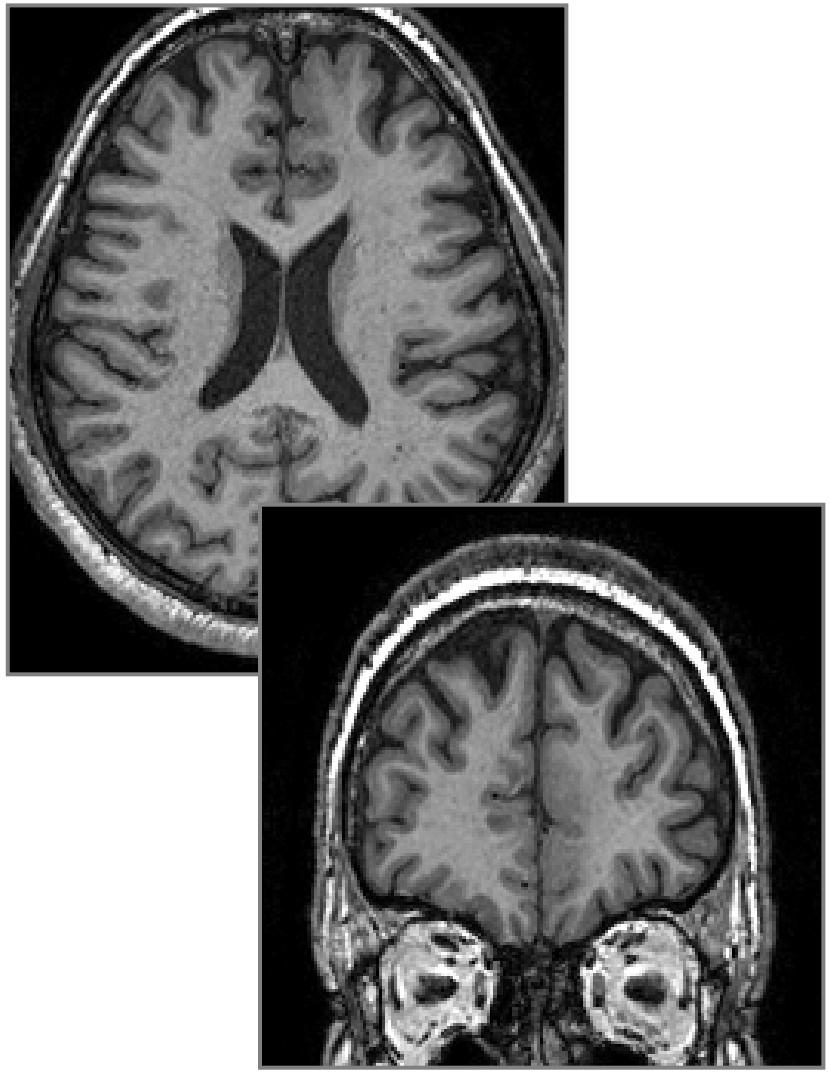
Magnetresonanztomographie
Hat der Patient eine Läsion ?

Probleme mit der Qualität und Beurteilung



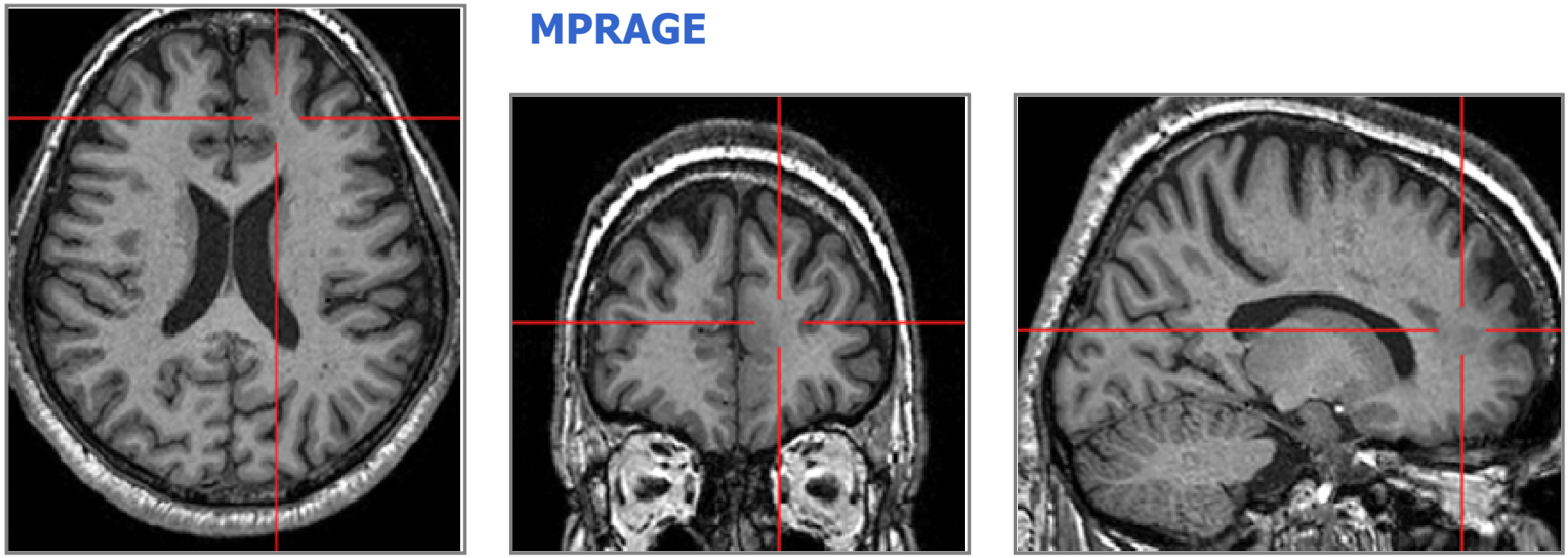
von Oertzen J et al., JNNP 2002; 73: 643-647

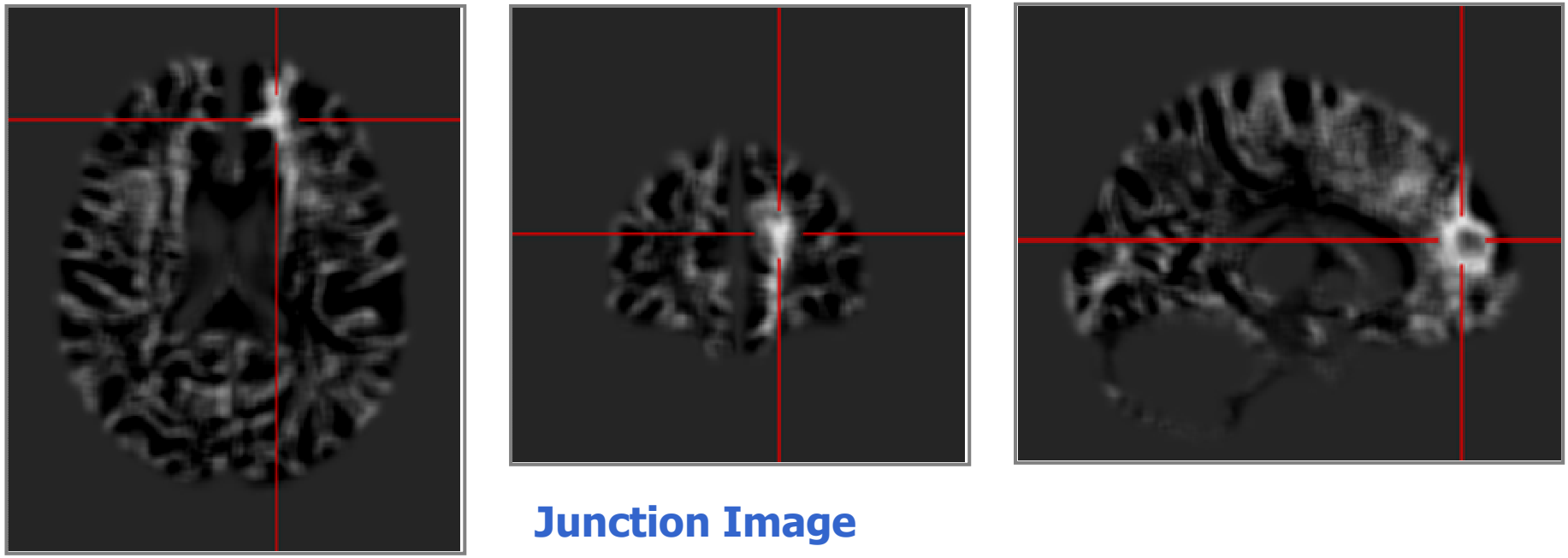
Beispiel: M.M.



- Therapieresistente Epilepsie mit EFA und KFA (nächtliche hypermotorische Anfälle), Beginn mit 34 Jahren
- EEG: interiktal und iktal nicht lokalisierend
- MRTs von 1991, 1993, 2002, 2004 und 2005, als unauffällig befundet

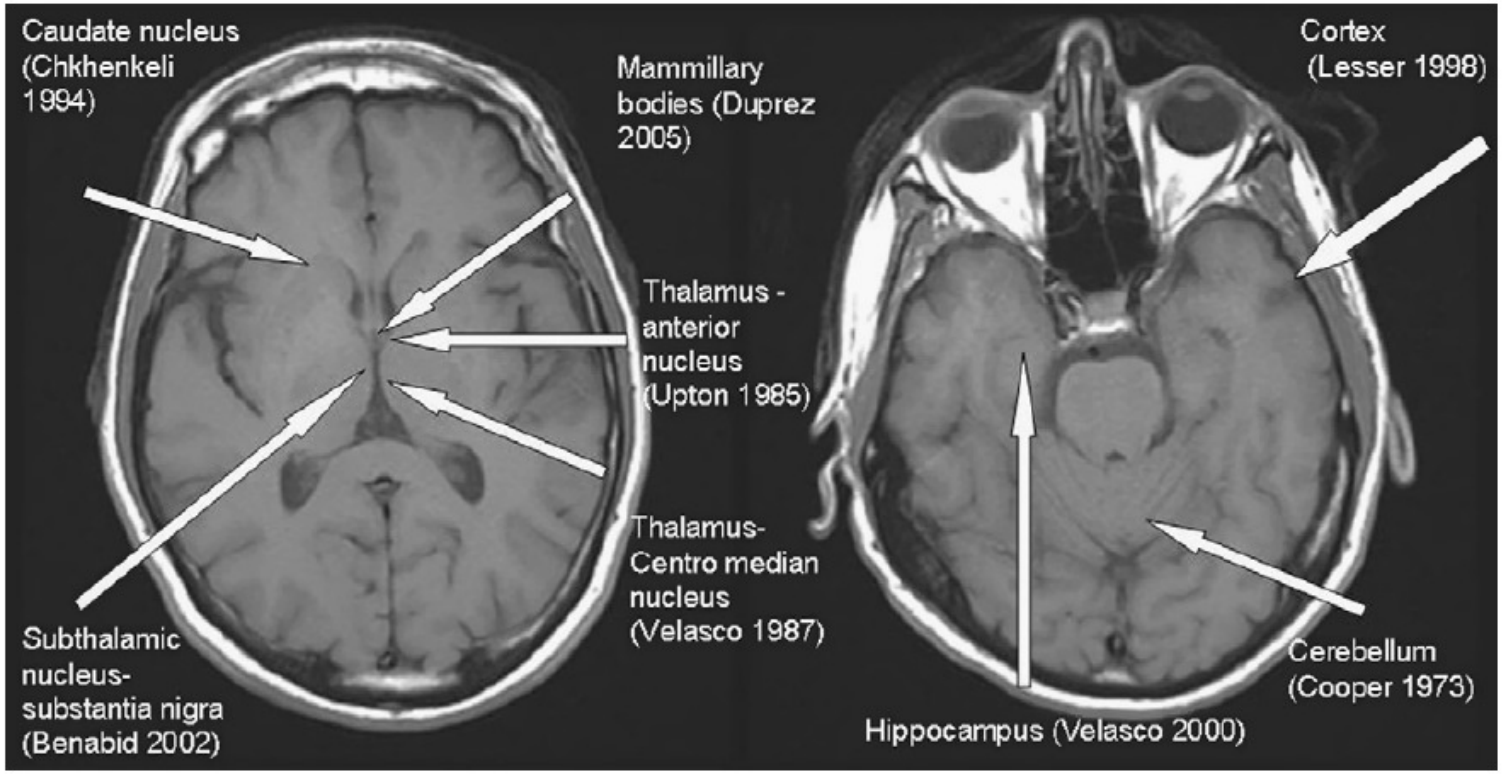
MPRAGE





Junction Image

Tiefe Hirnstimulation bei pharmakorefraktärer Epilepsie



Proposed targets for deep brain stimulation in epilepsy and the authors who suggested certain targets initially.

Jobst B. *Epilepsy Res* 2010;89:154-61

Tiefenhirnstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie: SANTE®

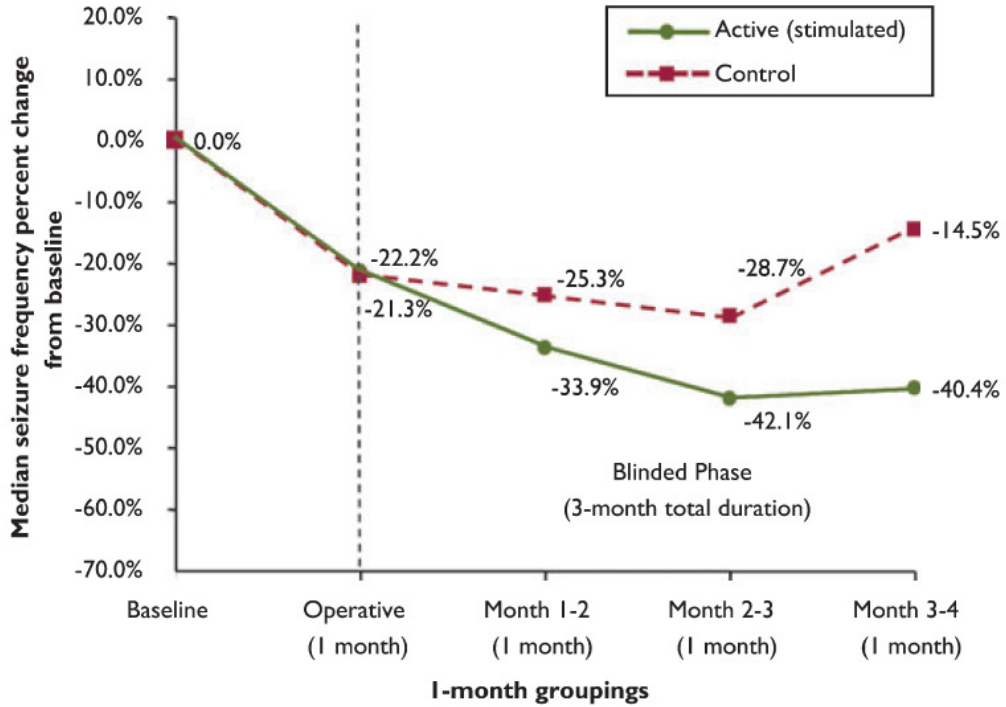
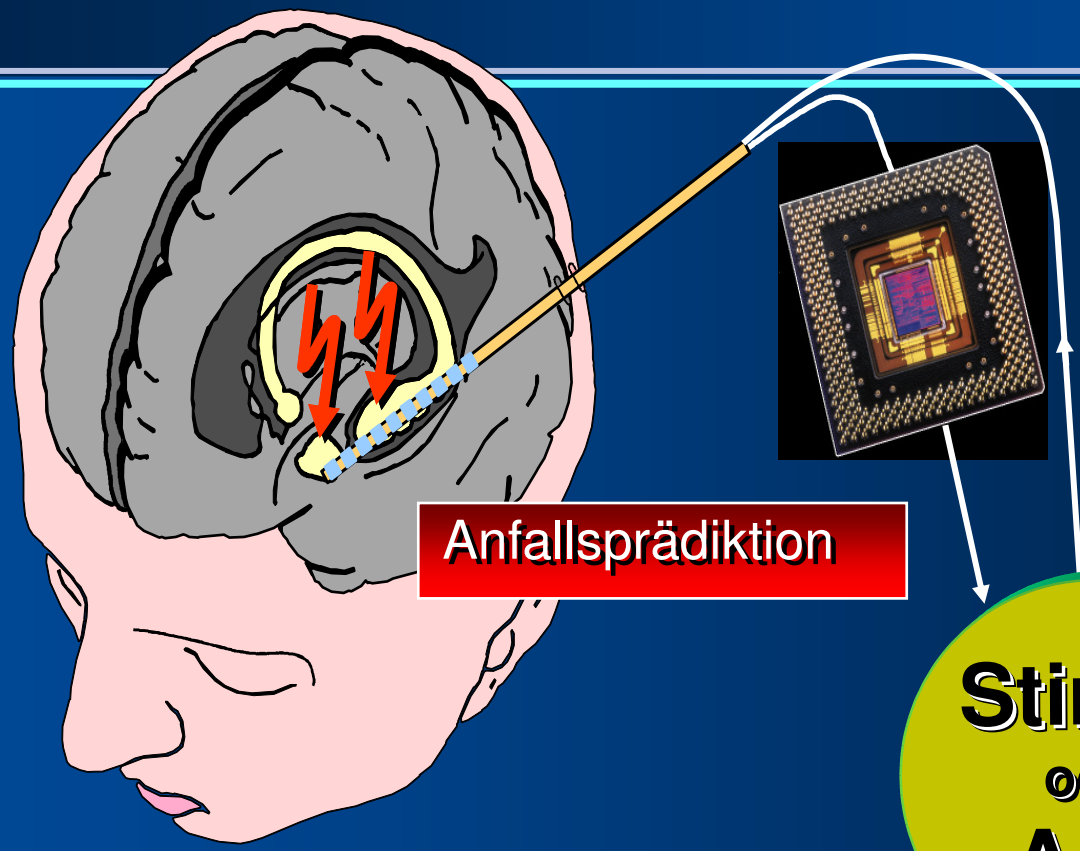


Figure 2.
Unadjusted median percent change (baseline thru blinded phase) in seizure frequency. The graph shows unadjusted median total seizure frequency percent change from baseline by 1-month groupings and treatment group during the blinded phase. Patients (n = 108) included in this graph were those with at least 70 diary days in the blinded phase (including the outlier). The operative datapoint contains cumulative data from hospital discharge to 1 month postimplantation but prior to randomization (no active stimulation). Month 1–2 contains cumulative data from month 1 visit to month 2 visit. Month 2–3 contains cumulative data from month 2 visit to month 3 visit. Month 3–4 contains cumulative data from month 3 visit to month 4 visit.
Epilepsia © ILAE

Fisher R, et al. *Epilepsia* 2010;51:899-908

Zukunftsperspektive



Anfallsbeginn-
erkennung

Anfallsprädiktion

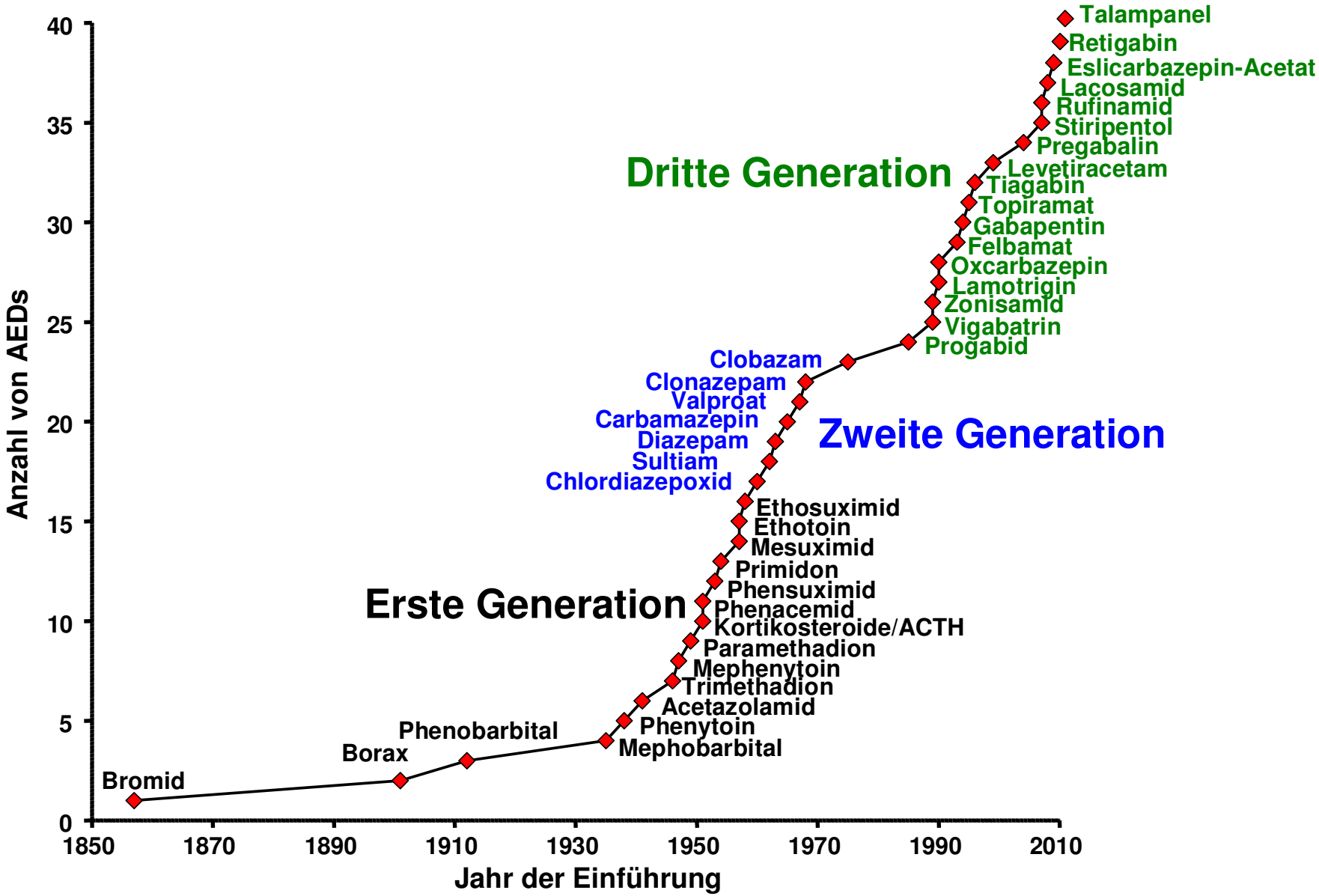
Stimul.
oder
AED

- Geschlossenes System -
„*Therapie bei Bedarf*“

Epilepsie

- **Was ist Epilepsie ?** (Video-Beispiele)
  Anfall ≠ epileptischer Anfall ≠ Epilepsie
- **Warum ist sie so unheimlich?**
  Vorstellungen und Vorurteile
- **Therapiemöglichkeiten?**
  Von Mittelalter bis heute
- **Unwägbarkeiten und Neuigkeiten**
- **Zum heutigen Stand der Epileptologie**

Drei Generationen von AEDs



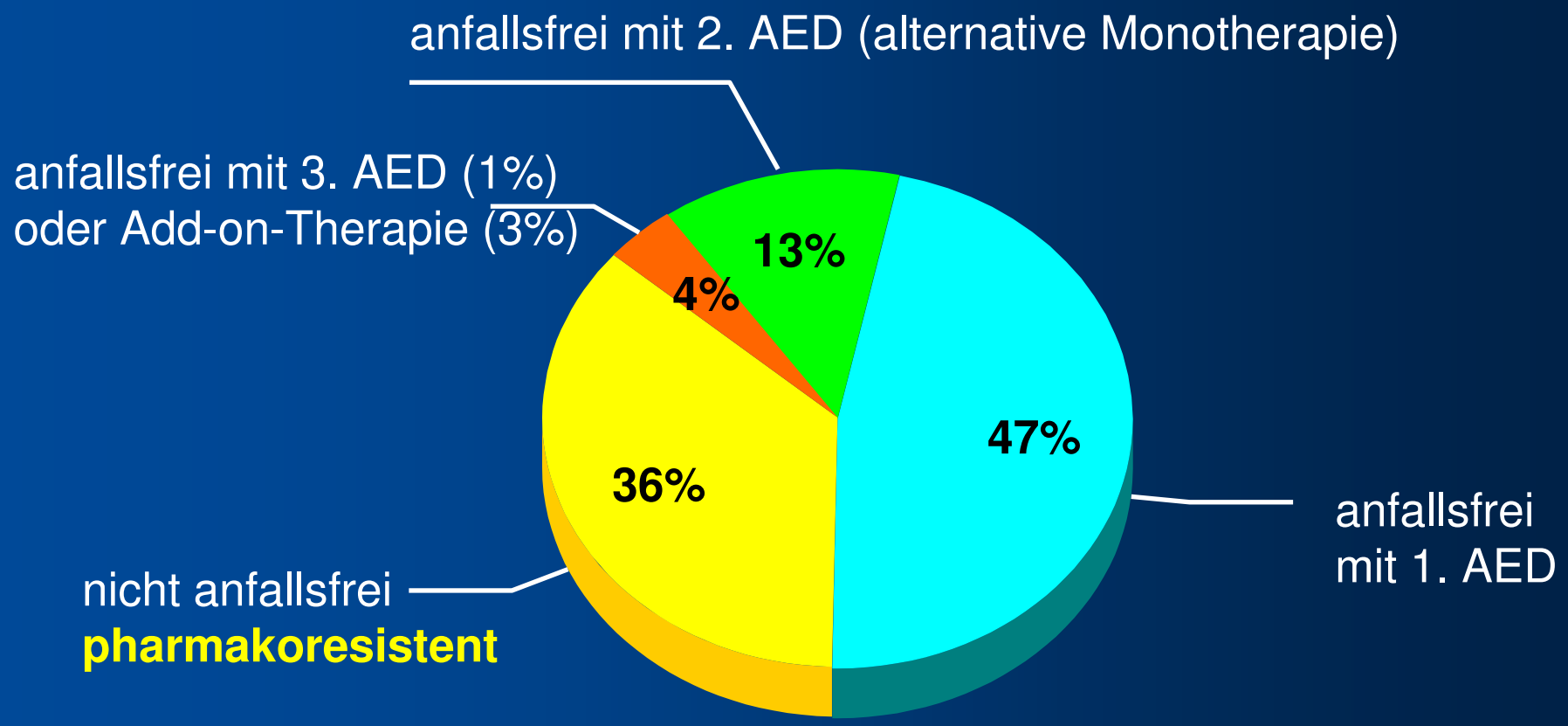
Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma; *Epilepsia.* 2011; 52(4): 657-678

Leitlinien erster epileptischer Anfall im Erwachsenenalter
- Konsequenzen aus der Definition -

Therapiebeginn bei Nachweis der
„erleicherten“ *Epileptogenität durch einen Anfall*
+ MRI oder EEG

Therapieende nur bei Wegfall der
„erleicherten“ *Epileptogenität (Überlegung)*

Anfallsfreiheit durch Antiepileptika
Frühe Behandlung



Kwan P, Brodie MJ. N Engl J Med 2000; 342: 314-319

Welche Leitlinien gibt es und stimmen sie überein ?

- American Epilepsy Society (AES) & American Academy of Neurology (2004)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE; UK, 2004)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Schottland, 2003)
- Internationale Liga gegen Epilepsie (2006)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005, 2008, 2011)

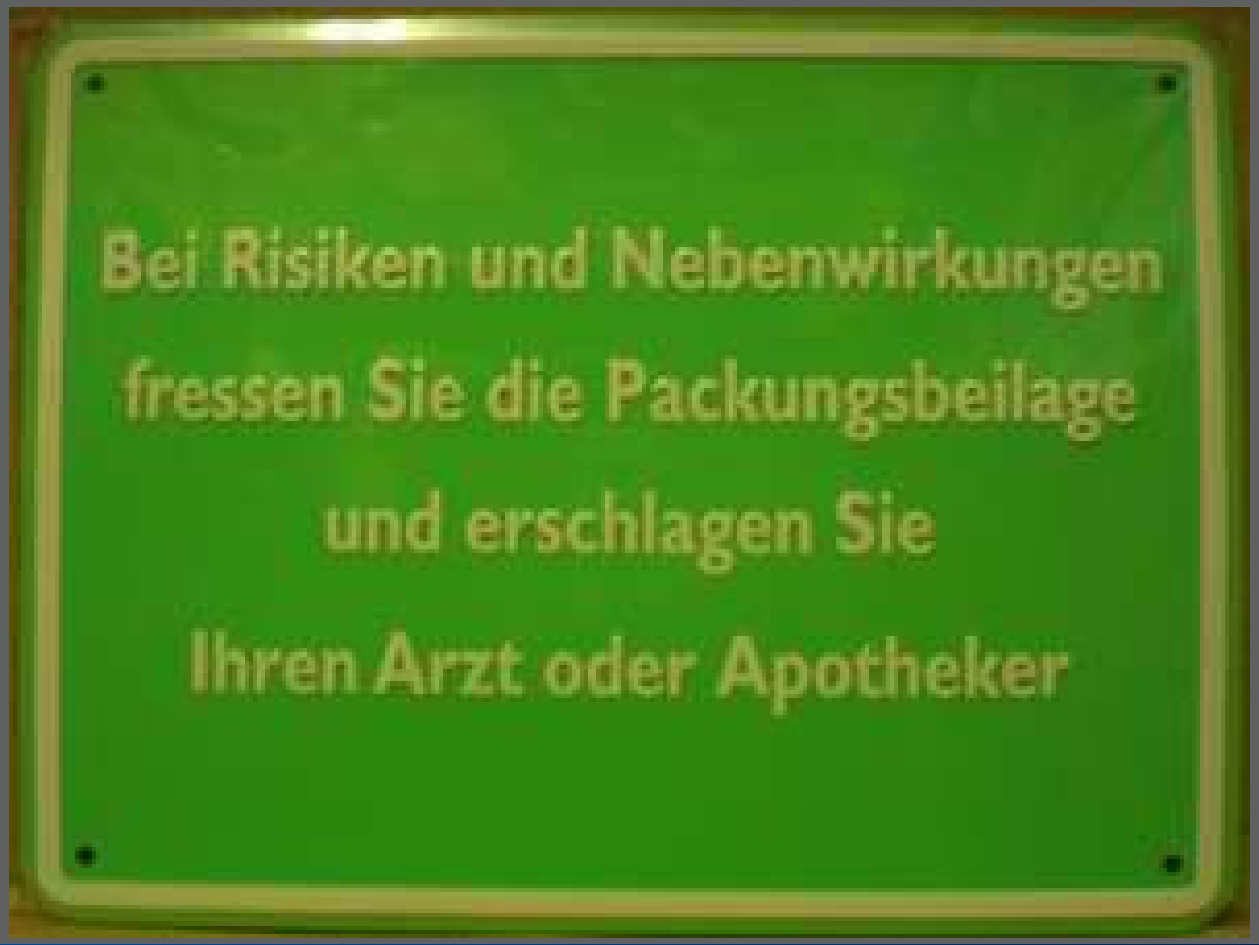
Monotherapie-Leitlinien (Erwachsene)
kryptogene / symptomatische fokale Epilepsie

AED	AES/AAN	NICE	SIGN	ILAE	DGN
Carbamazepin	1. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	A	1. Wahl
Clonazepam	-	-	-	D	-
Ethosuximid	-	-	-	-	-
Phenobarbital	1. Wahl	-	-	C	-
Phenytoin	1. Wahl	-	-	A	-
Primidon	-	-	-	D	-
Valproinsäure	1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	B	1. Wahl
Gabapentin	1. Wahl	-	-	C	1. Wahl
Lamotrigin	1. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	C	1. Wahl
Levetiracetam	-	-	-	-	1. Wahl
Oxcarbazepin	1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	C	1. Wahl
Topiramat	1. Wahl	2. Wahl	-	C	1. Wahl
Tiagabin	-	-	-	-	-
Vigabatrin	-	-	-	C	-
Zonisamid	-	-	-	-	-

Nach Payakachat N, et al. *J Manag Care Pharm* 2006;12:55-60 1. French JA, et al. *Neurology* 2004;62:1252-60. 2. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal 76, March 2004. 3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A national clinical guide, April 2003. 4. Glauser T, et al. *Epilepsia* 2006;47:1094-120. 5. Brodie MJ, et al. *Neurology* 2007;68:402-8. 6. Elger et al. 2008

Hauptwirkmechanismen (MoA) von Antiepileptika

Na^+-Kanal-Blocker - rasche Inaktivier.	Ca^{++}-Kanal.-Bl.	K^+-Kanal-Öffner	GABAerg	Sonstige MoA
Carbamazepin Eslicarbazepin Felbamat (u.a.) Lamotrigin Oxcarbazepin Phenytoin Rufinamid Topiramat (u.a.) Valproat (u.a.) Zonisamid (u.a.)	Ethosuximid Gabapentin Pregabalin	Retigabin	Benzodiazep. Kaliumbromid Phenobarbital Primidon Tiagabin Valproat (u.a.) Vigabatrin	Levetiracetam Sultiam Topiramat (u.a.) Zonisamid (u.a.)
- langsame Inaktiv. Lacosamid				


Bei Risiken und Nebenwirkungen
fressen Sie die Packungsbeilage
und erschlagen Sie
Ihren Arzt oder Apotheker

ICH MUSS GESTEHEN, DASS ICH IHNEN SEIT JAHREN EIN PLACEBO VERORDNE
MACHT NICHTS... ICH WERFE SEIT JAHREN IHRE REZEPTE UNBENUTZT WEG
94
TOMASCHOFF

Nie aufgeben !

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!