

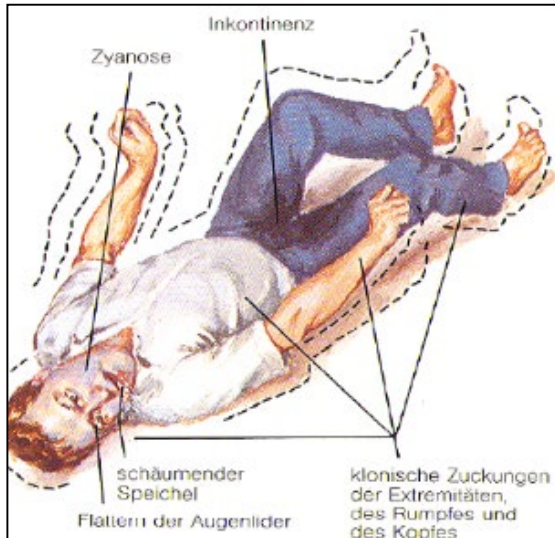


Epilepsien

Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage
Epilepsiezentrum, Neurozentrum
Vorlesung SS 2025

Wie sieht ein epileptischer Anfall aus?

Bilateral tonisch-klonische Anfälle



- Beeinträchtigung von motorischer Kontrolle und Bewusstsein
- Stereotyper Ablauf:
 - Initialschrei
 - Tonisierung aller Extremitäten / Sturz
 - Übergang in Kloni
 - Speichelfluss, Zyanose

} Dauer
1-1,5 min

- Im Anfall Areaktivität, retrograde Amnesie
- Postiktal Umdämmerung, ggf. Enuresis, lateraler Zungenbiss, Muskelkater, Petechien
- Labor: postiktale CK-Erhöhung nach

Klassifikation epileptischer Anfälle

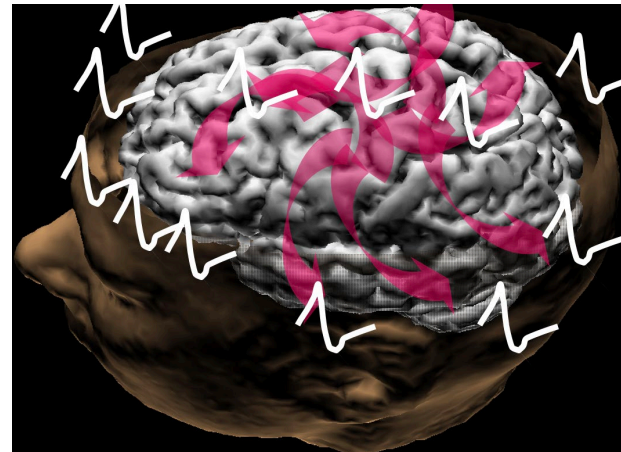
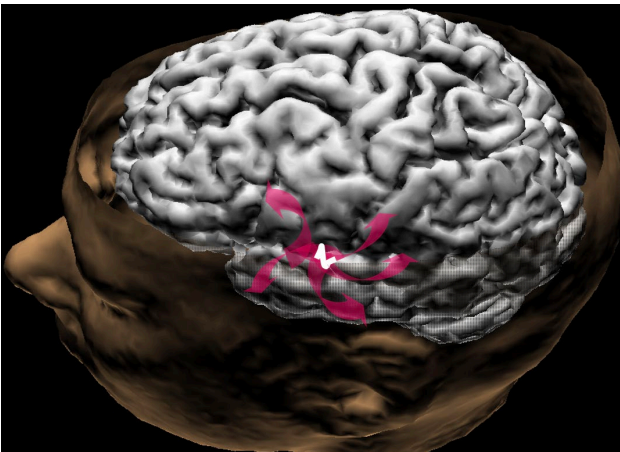
gem. ILAE 2017

Fokal

Generalisiert

Ursprung in einem
umschriebenen Hirnareal
einer Hemisphäre
(„epileptischer Fokus“)

Nahezu gleichzeitige
frühe Involvierung
beider Hemisphären



Klassifikation epileptischer Anfälle

gem. ILAE 2017

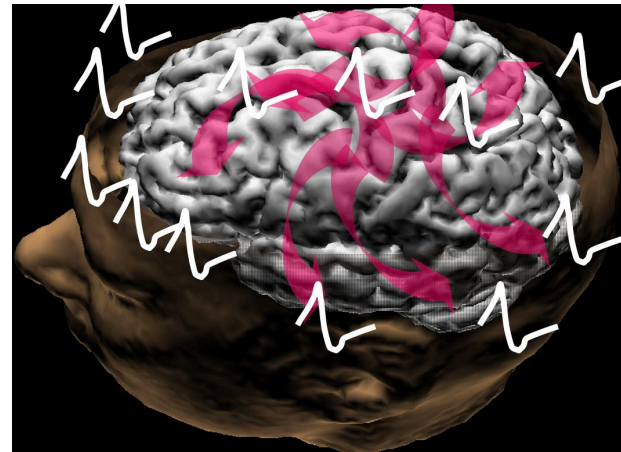
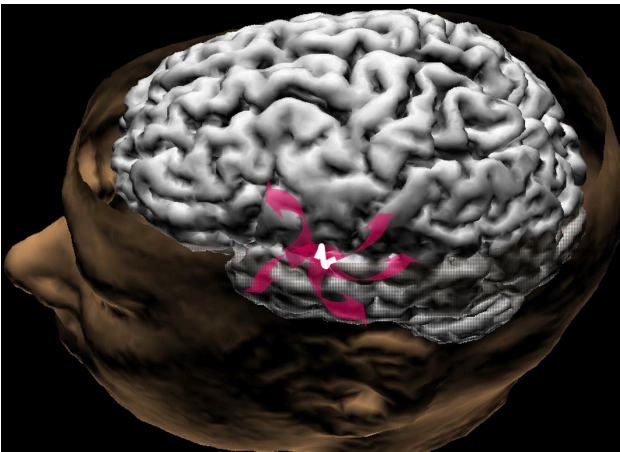
Fokal

Generalisiert

Unklarer
Beginn

Ursprung in einem
umschriebenen Hirnareal
einer Hemisphäre
(„epileptischer Fokus“)

Nahezu gleichzeitige
frühe Involvierung
beider Hemisphären



Klassifikation epileptischer Anfälle

gem. ILAE 2017

Fokal

bewusst/nicht bewusst erlebt

- Bei fokalen Anfällen kann das Bewusstsein erhalten oder beeinträchtigt sein.
- Bei erhaltenem Bewusstsein spricht man auch von „bewusst erlebten Anfällen“.
- Handelt es sich um Anfälle mit reinen subjektiven Wahrnehmungsänderungen (z.B. visuellen oder auditorischen Halluzinationen oder Parästhesien), spricht man auch von epileptischen **Auren**.
- Auch Anfälle mit motorischen Elementen können ohne Bewusstseinsstörung ablaufen.

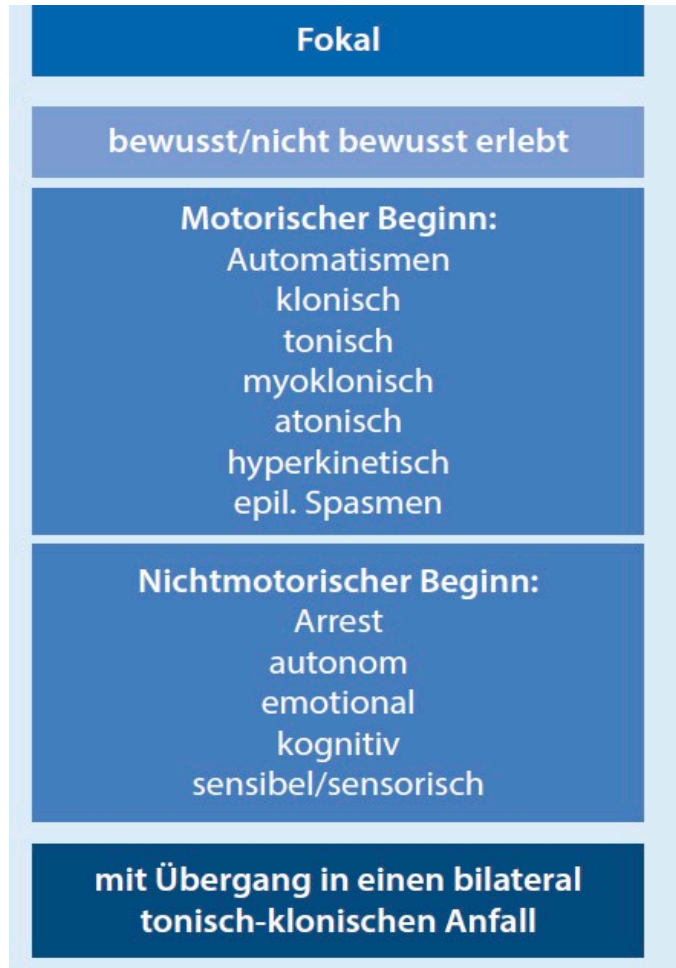
Klassifikation epileptischer Anfälle

gem. ILAE 2017

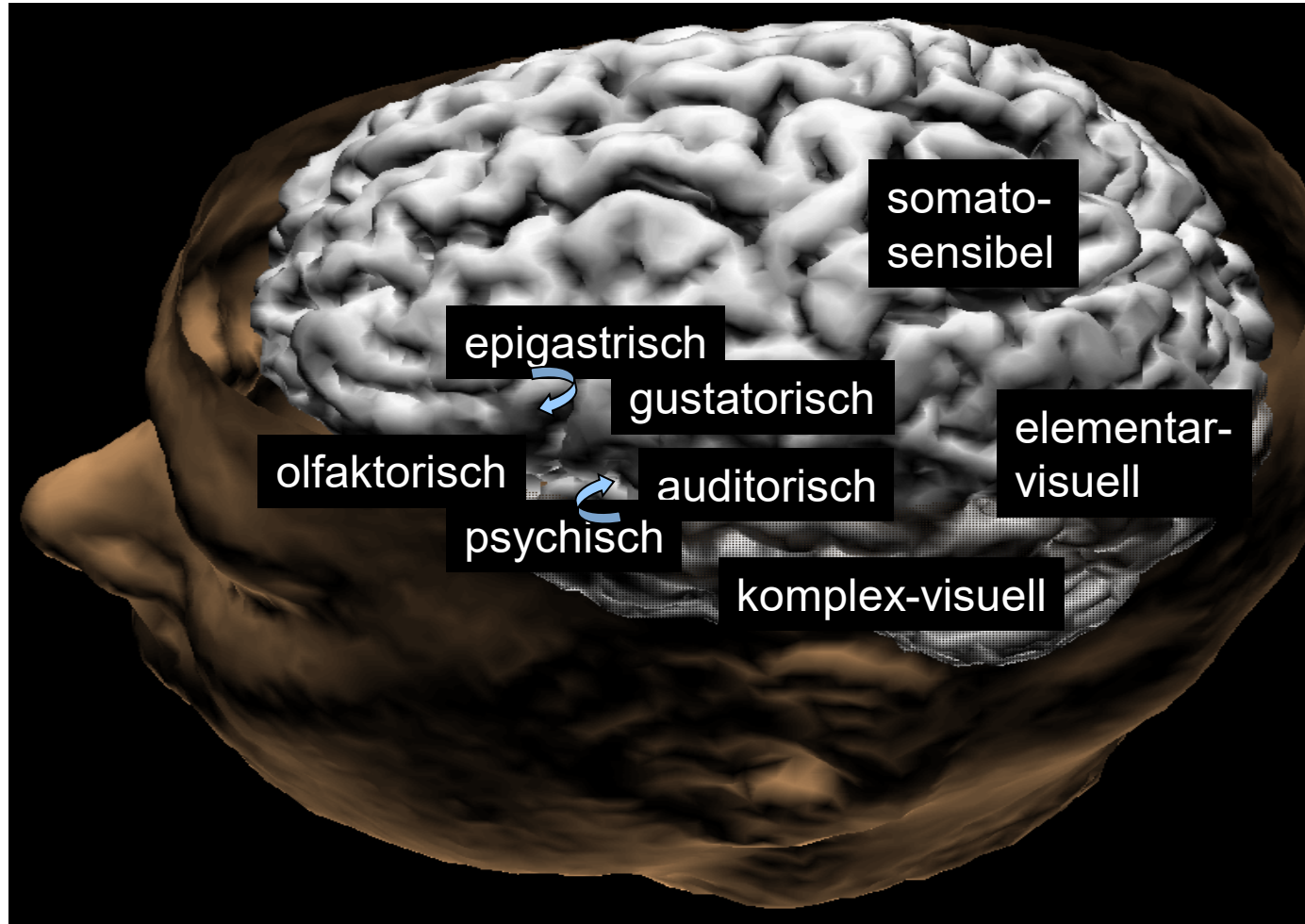


Klassifikation epileptischer Anfälle

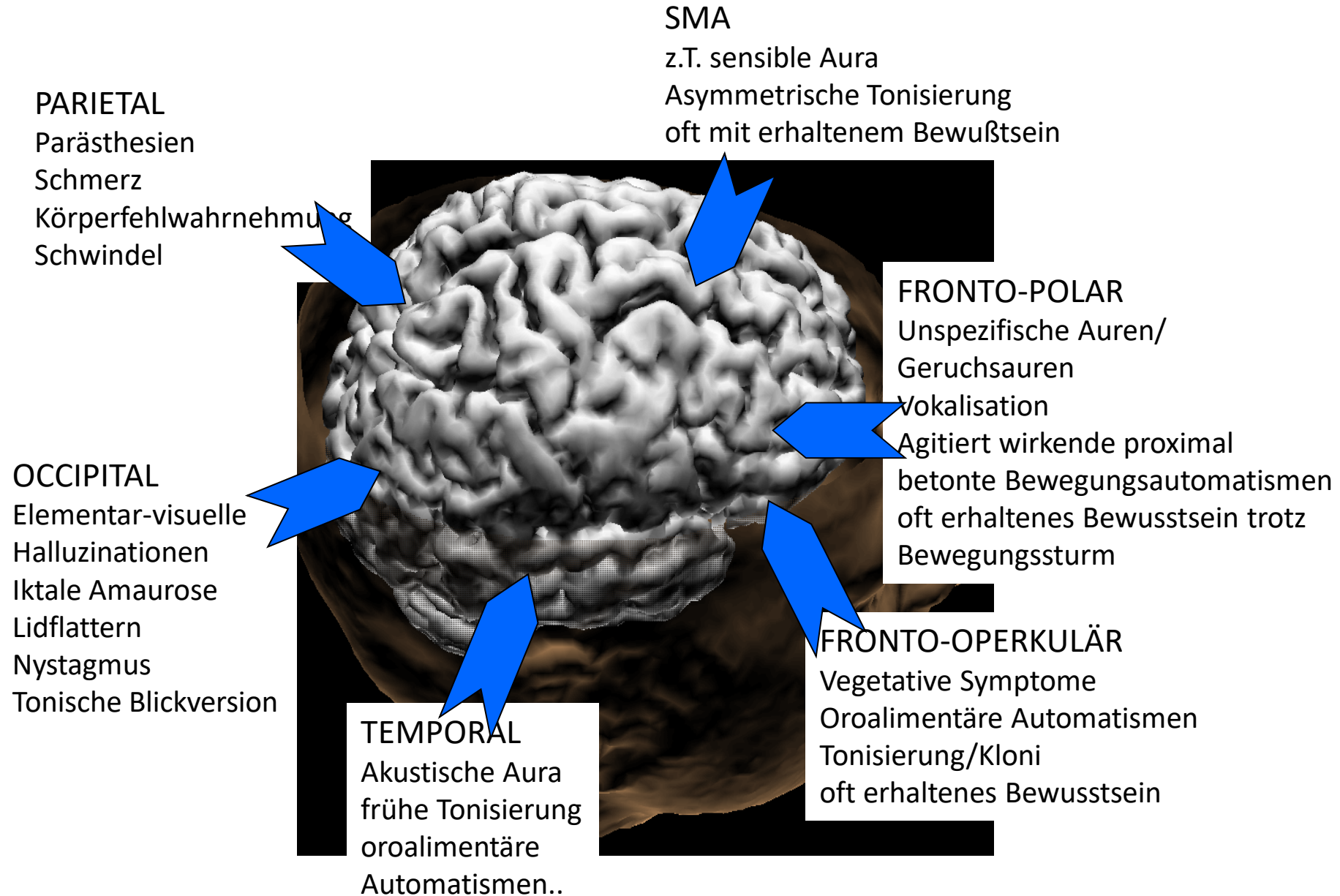
gem. ILAE 2017



Anfälle mit ausschließlich subjektiven Symptomen: Epileptische **Aura**



Die Anfallssemiologie spiegelt die Funktion involvierter Areale wider



Which seizure elements do patients memorize? A comparison of history and seizure documentation

Helena Mielke¹ | Sonja Meissner¹ | Kathrin Wagner¹ | Andreas Joss^{2,3} | Andreas Schulze-Bonhage¹

¹Epilepsy Center, University Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany
²Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Freiburg, Freiburg, Germany
³Department of Psychogeriatrics, Neurologie, Klinisches Schizophrenie-Gebäude, Gießen, Germany

Correspondence:
 Andrea Schulze-Bonhage, Epilepsy Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany.
 Email: andrea.schulze-bonhage@uniklinik-freiburg.de

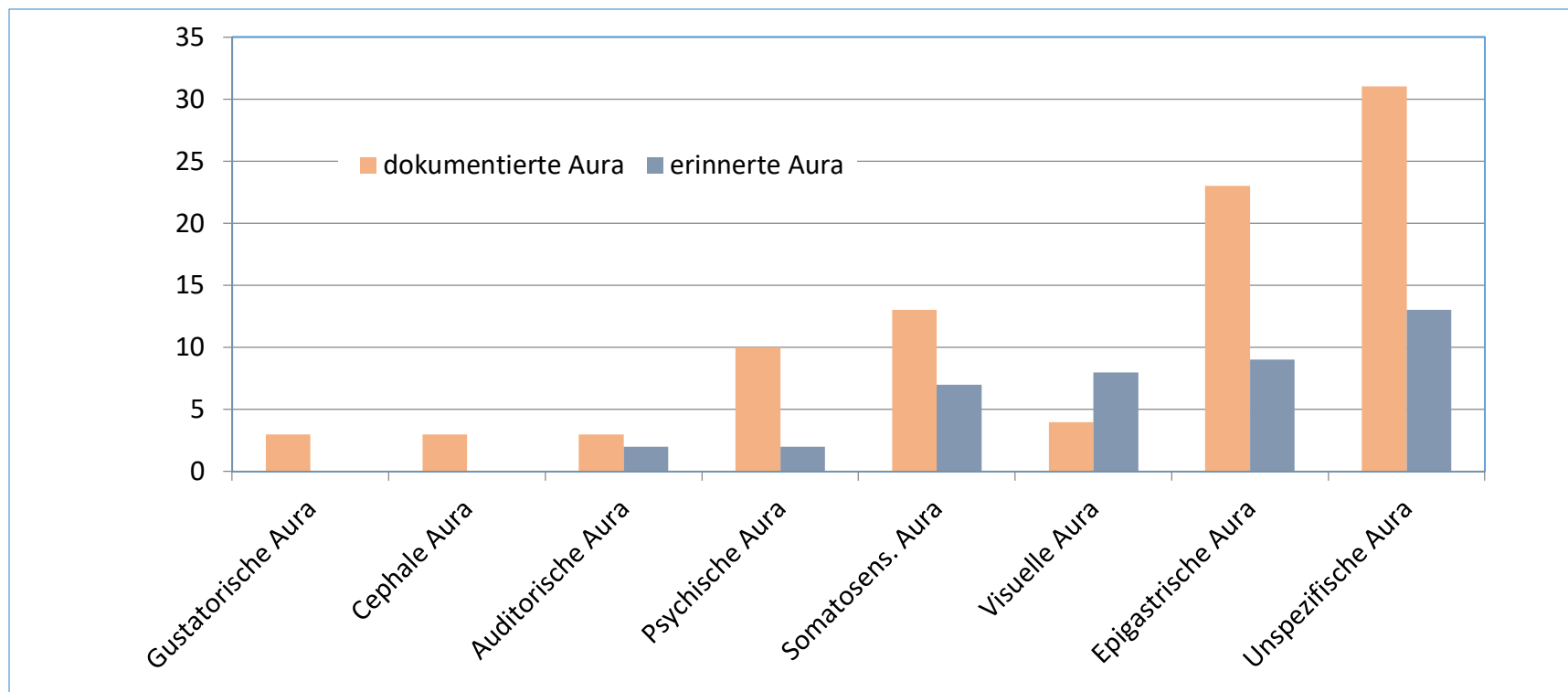
Abstract

Objective: People with epilepsy (PWE) are frequently unable to recall the core manifestation of their disease, epileptic seizures. This means that seizure frequency is often underestimated by practitioners and that seizure classification based on reports of patients or their relatives is difficult because seizure semiology remains unclear. The purpose of this study, therefore, was to prospectively explore patients' memory regarding seizure elements and to assess the role of seizure types.

Method: Ninety patients diagnosed with focal epilepsy undergoing diagnostic electroencephalography (EEG)-video monitoring were included. The ability to memorize individual seizure elements was assessed using a questionnaire. Patient knowledge was then compared to the findings of subsequent seizure documentation during EEG-video monitoring. Seizure elements were categorized in four groups: subjective, motor, autonomic, and postictal elements.

Results: In all categories, the number of documented seizure elements during monitoring strongly exceeded the number of elements that were recalled. Only 45.6% of subjective elements, 5.4% of motor phenomena, 11.9% of autonomic findings, and 2.1% of postictal impairments were recalled. The ability to recall seizure elements varied significantly depending on seizure types (secondarily generalized tonic-clonic seizures [SGTCS] < complex partial seizures [CPS] < simple partial seizures [SPS]), but not on the relative timing of the element during the seizure.

Bewusst erlebte Anfallsabschnitte werden z.T. nicht enkodiert



Weniger als 50% der Video-dokumentierten, von Patienten gemeldeten Auren sind den Patienten bei einer Anamneseerhebung rememberlich

Autonome Manifestationen epileptischer Anfälle

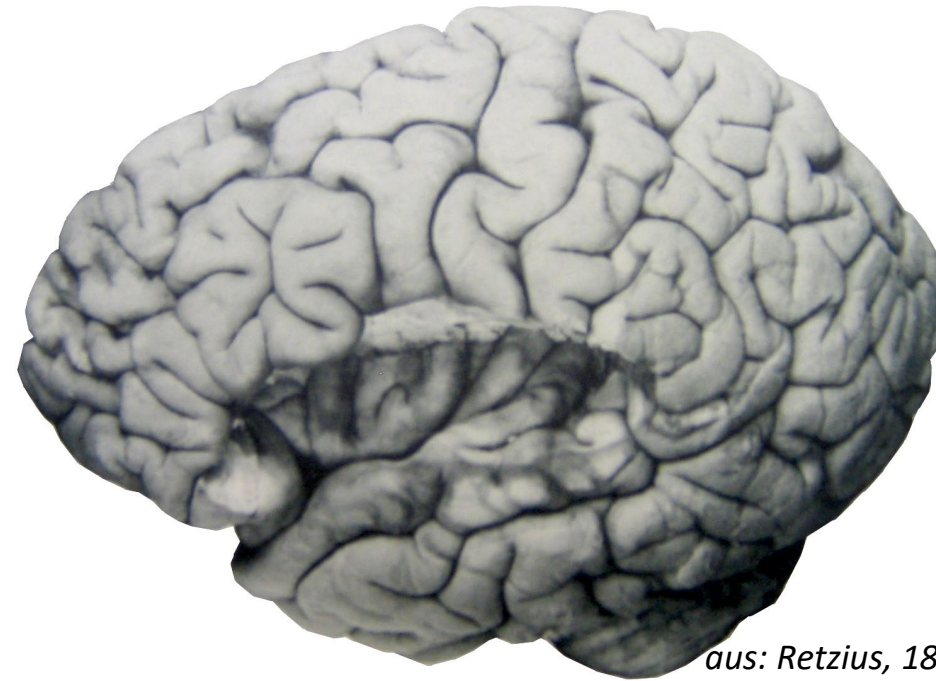
Projektionen temporaler Aktivität
oder primäre Generierung



Inselrinde



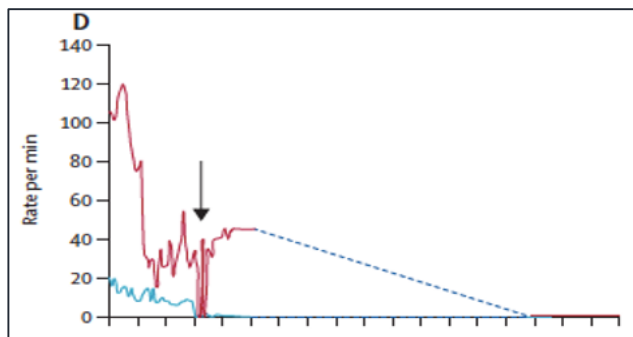
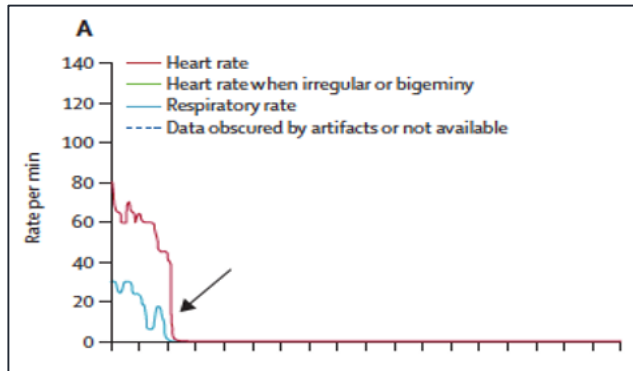
Hypothalamus



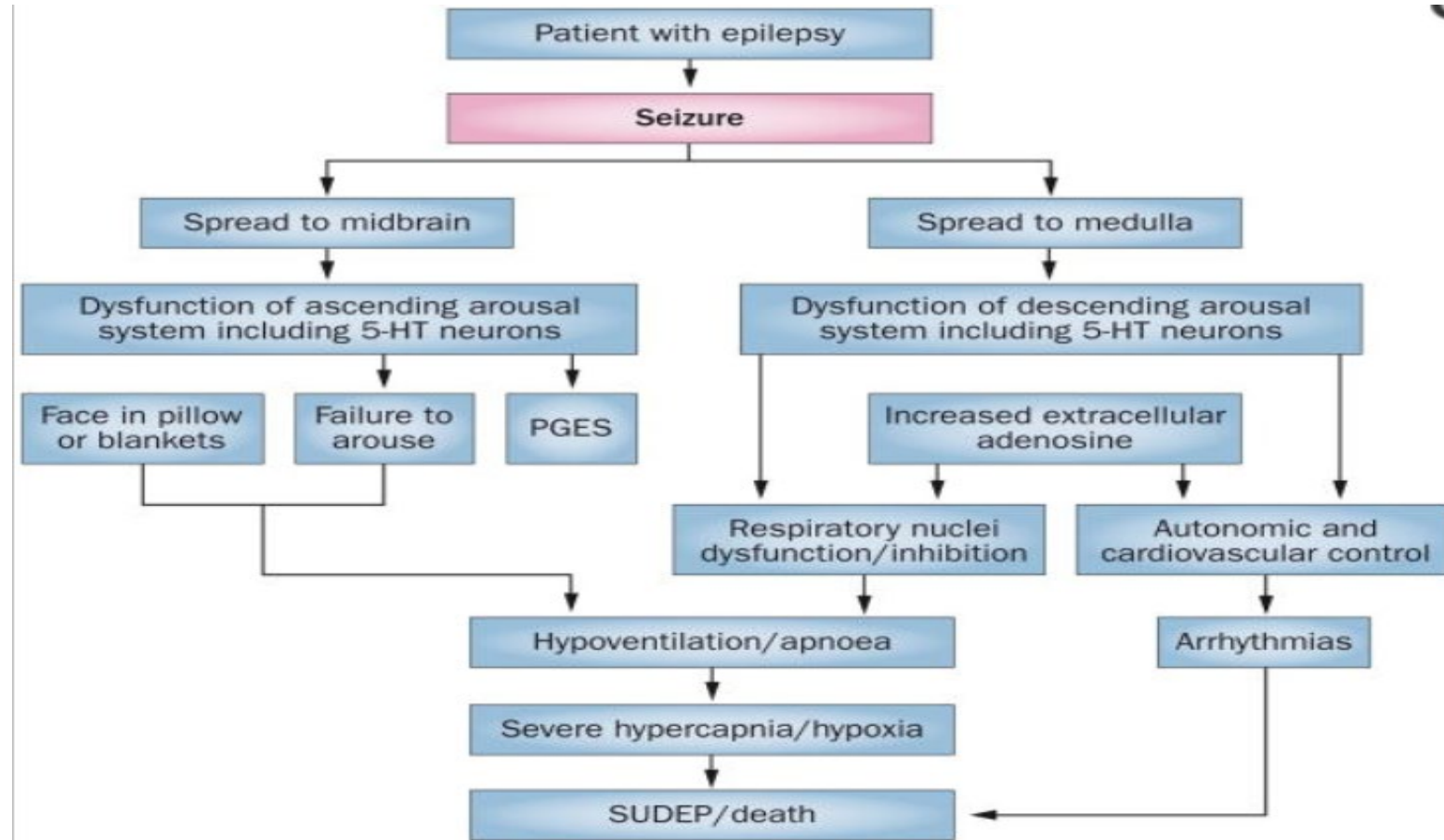
aus: Retzius, 1896

Links-hemisphärisch / dominant *	Symptom	Rechts-hemisphärisch / non-dominant *
X (Devinsky et al. 1997)	Bradykardie	
X (Stefan et al. 2002)	Gänsehaut/Kältegefühl	
	Erbrechen	X* (Devinsky et al. 1995)
	Tachykardie	X (Marshall et al. 1983..)
	Harndrang	X* (Baumgartner et al. 2000)
	Postiktale Trinken	X (Trinka et al. 2003)

SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) : Mechanismen



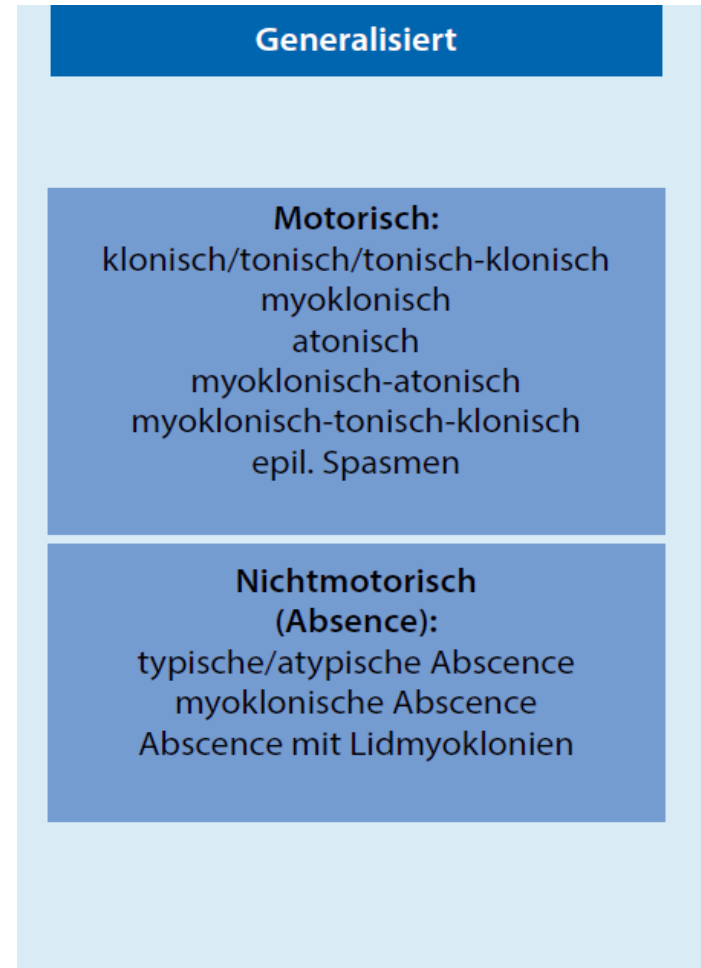
Ryvlin et al., Lancet Neurol 2013



Massay SUDEP Mechanisms: The pathway to prevention Nat Rev Neurol 2014

Klassifikation epileptischer Anfälle

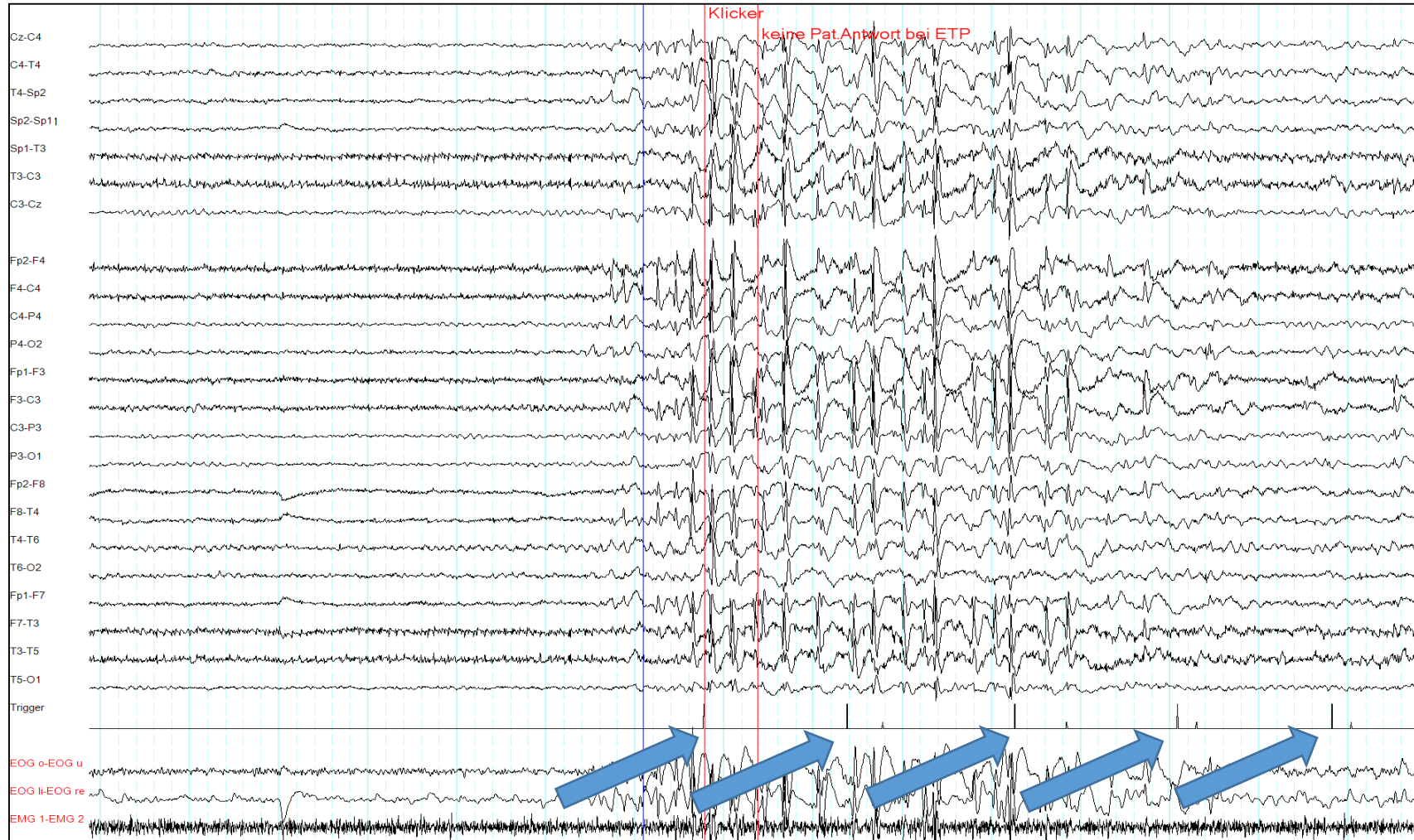
gem. ILAE 2017



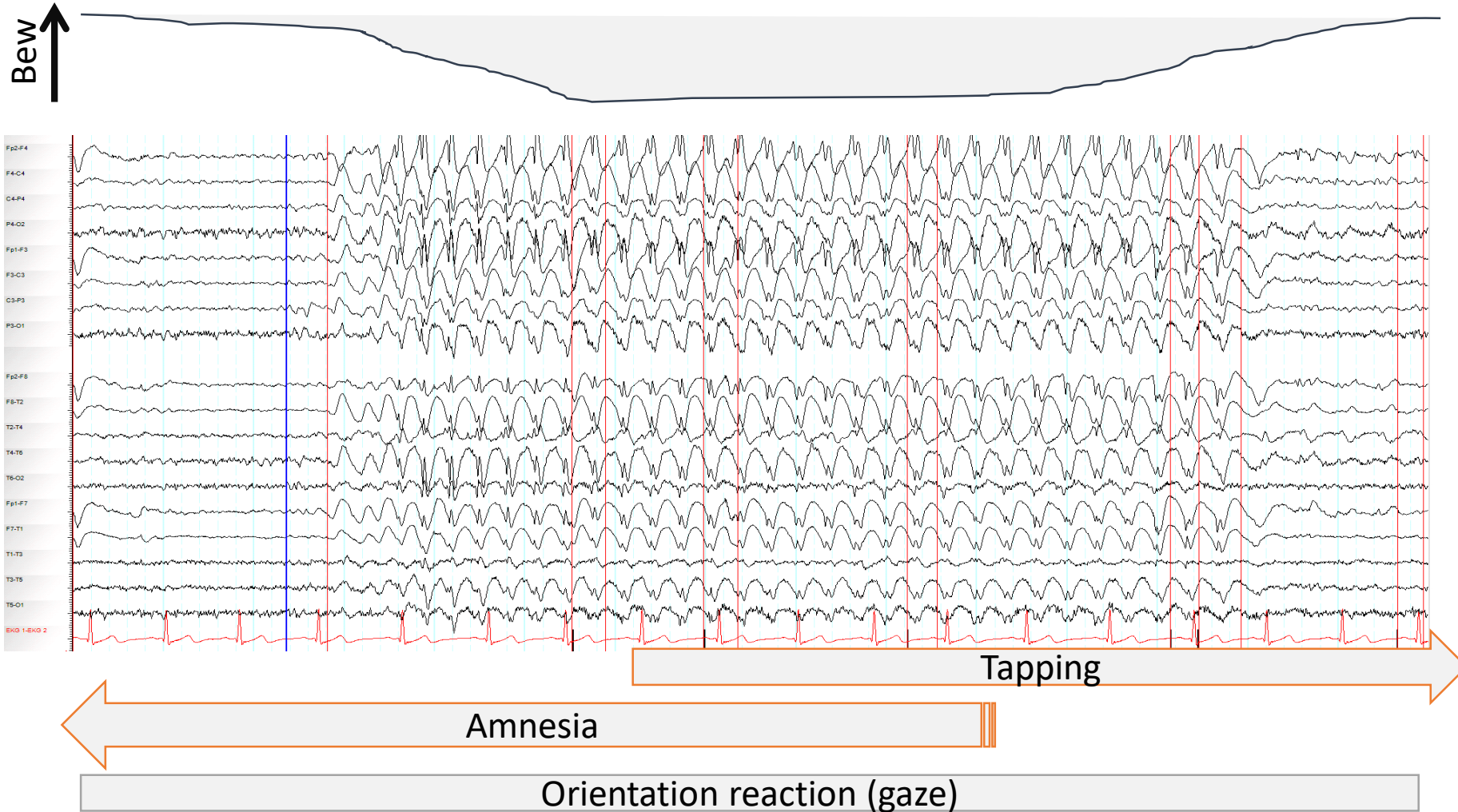
Absence: Verlauf der Reaktivität während spike-wave Entladungen („Klickertest“)

(„Klickertest“)

Auditorischer Stimulus



Generalisierte SW-Entladungen: Reaktivität und Gedächtnis



n. Blumenfeld: Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? Prog Brain Res 2005

Klassifikation epileptischer Anfälle

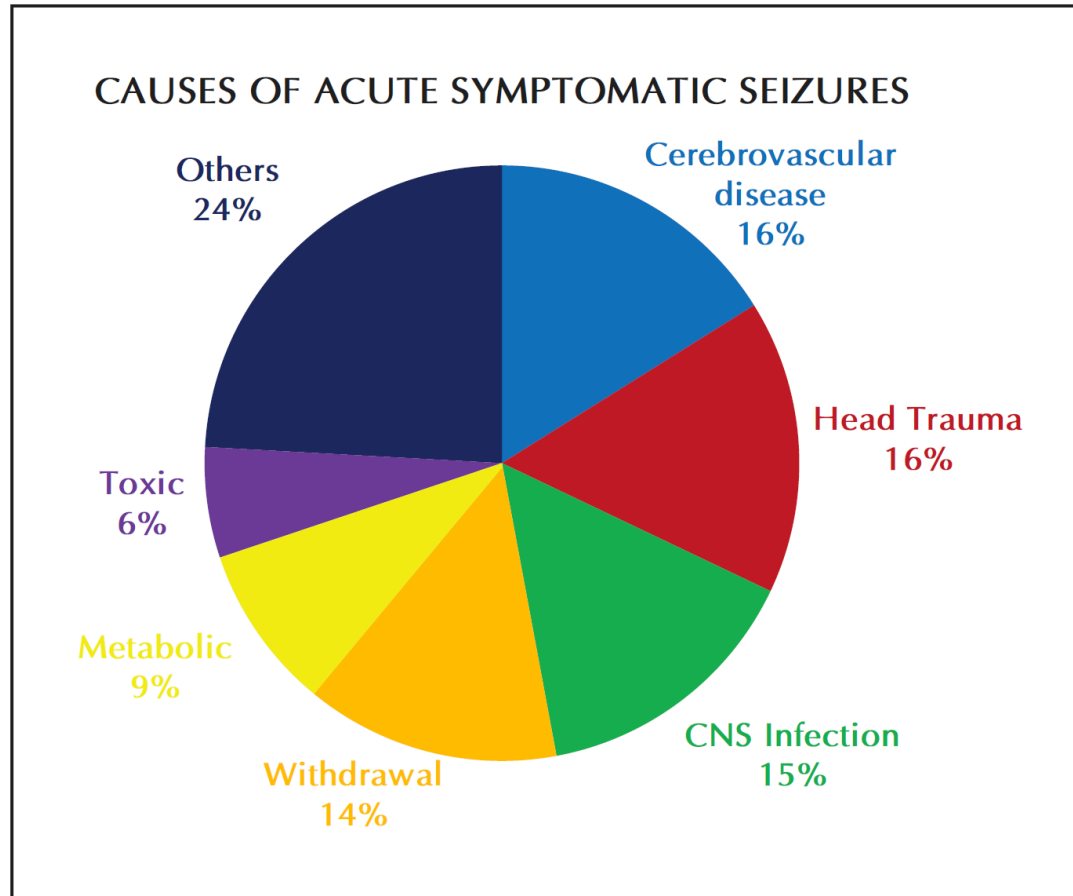
gem. ILAE 2017

Fokal	Generalisiert	Unklarer Beginn
bewusst/nicht bewusst erlebt		
Motorischer Beginn: Automatismen klonisch tonisch myoklonisch atonisch hyperkinetisch epil. Spasmen	Motorisch: klonisch/tonisch/tonisch-klonisch myoklonisch atonisch myoklonisch-atonisch myoklonisch-tonisch-klonisch epil. Spasmen	Motorisch: tonisch-klonisch epil. Spasmen
Nichtmotorischer Beginn: Arrest autonom emotional kognitiv sensibel/sensorisch	Nichtmotorisch (Absence): typische/atypische Absence myoklonische Absence Absence mit Lidmyoklonien	Nicht-motorisch: Arrest
mit Übergang in einen bilateral tonisch-klonischen Anfall		

Differentialdiagnose paroxysmaler neurologischer Symptome

	Synkope	Dissoziativer Anfall	Epil. Anfall
Altersbereich	jedes	jedes	jedes
Vorausgehendes Symptome	Häufig: Schwitzen, Übelkeit, unsystematischer Schwindel/Standunsicherheit; Schwarzwerden vor Augen	Selten, diffus	Häufig: Auren ggf. Initialschrei (BTKA) fragl. Prodromata
Trigger	aufrechte Stellung, cardiovaskuläre Belastung, Stress	emotionale Belastungen	Schlafmangel, Alkoholentzug, visuelle / spez. Trigger.
Beginn	allmählich	oft abrupt	allmählich (TLE) / abrupt (frontal)
Sturz	Allmählich, Pat. kann sich oft abfangen	Schneller, jedoch häufiges Abfangen	rapide, Verletzungen
Motorische Phänomene	- / Blässe; ggf. Mykotonien / Tonisierung <15s	Hypo- / hypermotorisch polymorph, asynchron	Tonisierung / Kloni / Version, oft einseitig
Augen	geöffnet	geschlossen	geöffnet
Dauer	Bewusstseinsstörung < 30s	Oft prolongiert > 10 min	Sekunden-3 min
postiktal	rasch reorientiert; ggf. Enuresis	oft allmählich	Prolongierte Beeinträchtigung bei TLE, BTKA; Zungenbiss/Enuresis/Muskelkater /Petechiale Hautblutungen

Akut symptomatische Anfälle I: epileptische Anfälle können unspezifisch durch corticale Funktionsstörungen bedingt sein



Nach Annegers et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36(4): 327-33

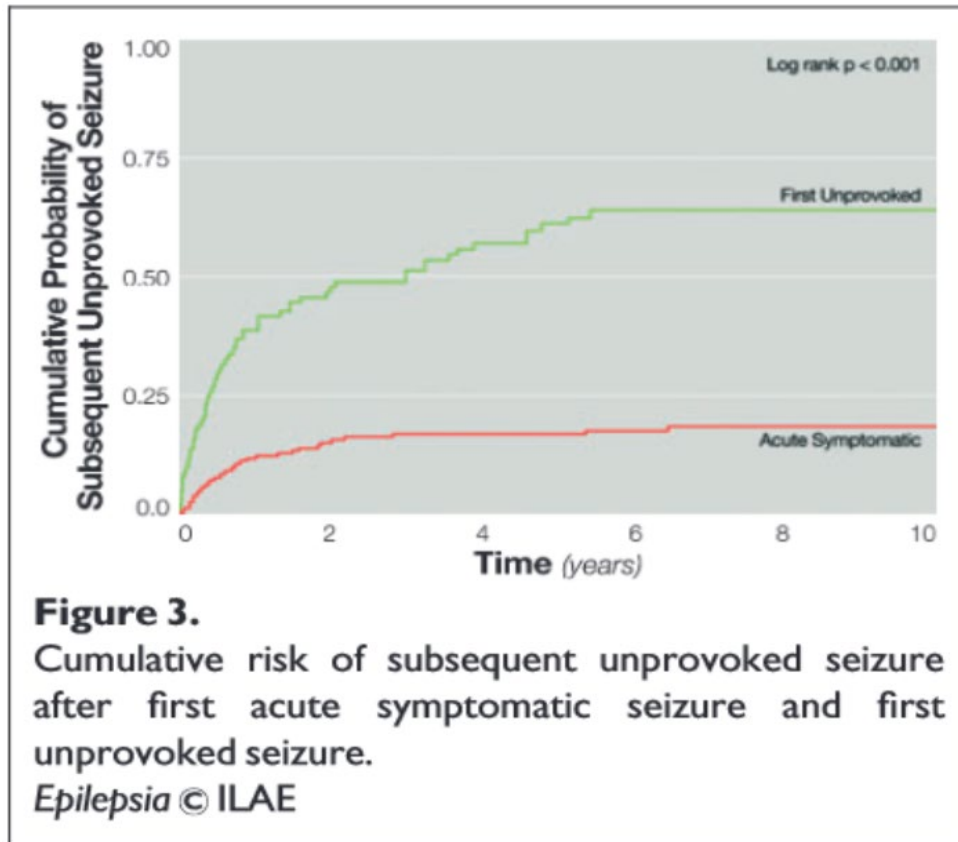
Etiology	Risk for acute symptomatic seizures	Risk factors
Ischemic stroke	Relatively low (3-6%)	Cortical lesion, lesion size, secondary haemorrhagic transformation, clinical severity, infections, premorbid status, large-artery atherosclerosis
Haemorrhagic stroke	High (10-18%)	Cortical lesion, bleeding volume, midline shift, clinical severity, MCA aneurysm in SAH
Cerebral venous thrombosis	Very high (up to 40%)	Haemorrhagic lesions, thrombosis of superior sagittal sinus and cortical veins, motor deficits
Viral encephalitis	Very high (40-60%)	Depressed level of consciousness, cortical lesions, younger age, herpes-simplex virus 1
Bacterial meningitis	High (17-27%)	Depressed level of consciousness, streptococcus pneumoniae, focal abnormalities on brain imaging
Autoimmune encephalitis	Very high (33%-100%)	Antibodies against NMDA, GABA A, GABA B, LGI1 receptor
Brain trauma	Moderate (2-15%)	Skull fracture, penetrating injury, intracranial haemorrhage, younger age, need for neurosurgical intervention
Hyponatremia	Relatively low (5%)	Lower levels of serum sodium, acuteness of development
PRES	Very high (60-75%)	
Anoxie encephalopathy	Very high (up to one third)	Hypothermia, rewarming

Mauritz et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord.* 2022;24:26-49

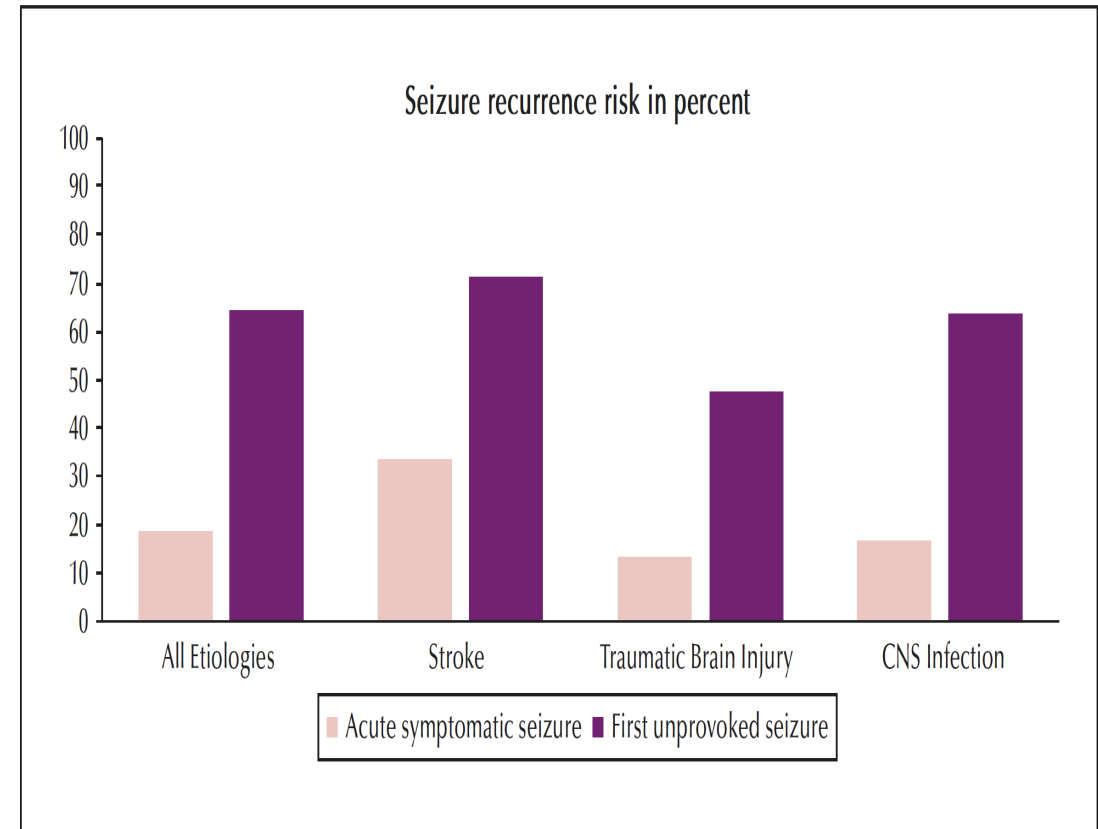
Akut symptomatische Anfälle II: unspezifische Folge corticaler Funktionsstörungen

Pathogenese	Beispiele	Besonderheit	ggf. spezifische Therapie
Metabolisch (hypoglykämisch, hepatisch/renal)	Glc < 36 mmol/l, Na < 115 mmol/l, Ca < 1,2 mmol/l, Mg < 0,3 mmol/l Crea > 10mg/dl, Harnstoff > 100mg/dl		
Eklampsie			Magnesium-Gabe
Alkohol-Entzug			
Medikamentös - toxisch	Bupropion, Clozapin Cephalosporine, Ciprofloxazin, Penicillin Carbapeneme Cocain...		
Inflammatorisch	Erregerbedingt Immunologisch (paraneoplastisch, AI- Encephalitis, Hashimoto-Thyreoiditis*) MS; Vaskulitiden (LE, M. Wegener., CP)		*SREAT: Steroid-Therapie
Kontusionell	^offen/hämorrhagisch/		
Ischämisch / anoxisch		Anoxisch: Myoklonische Anfälle	

Anfallsrekurrenzzrisiko bei akut symptomatischen vs. (späteren) unprovokierten Anfällen



Hesdorffer et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy?
Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50:1102-8



Mauritz et al. Acute symptomatic seizures: an educational,
evidence-based review. *Epileptic Disord.* 2022;24:26-49

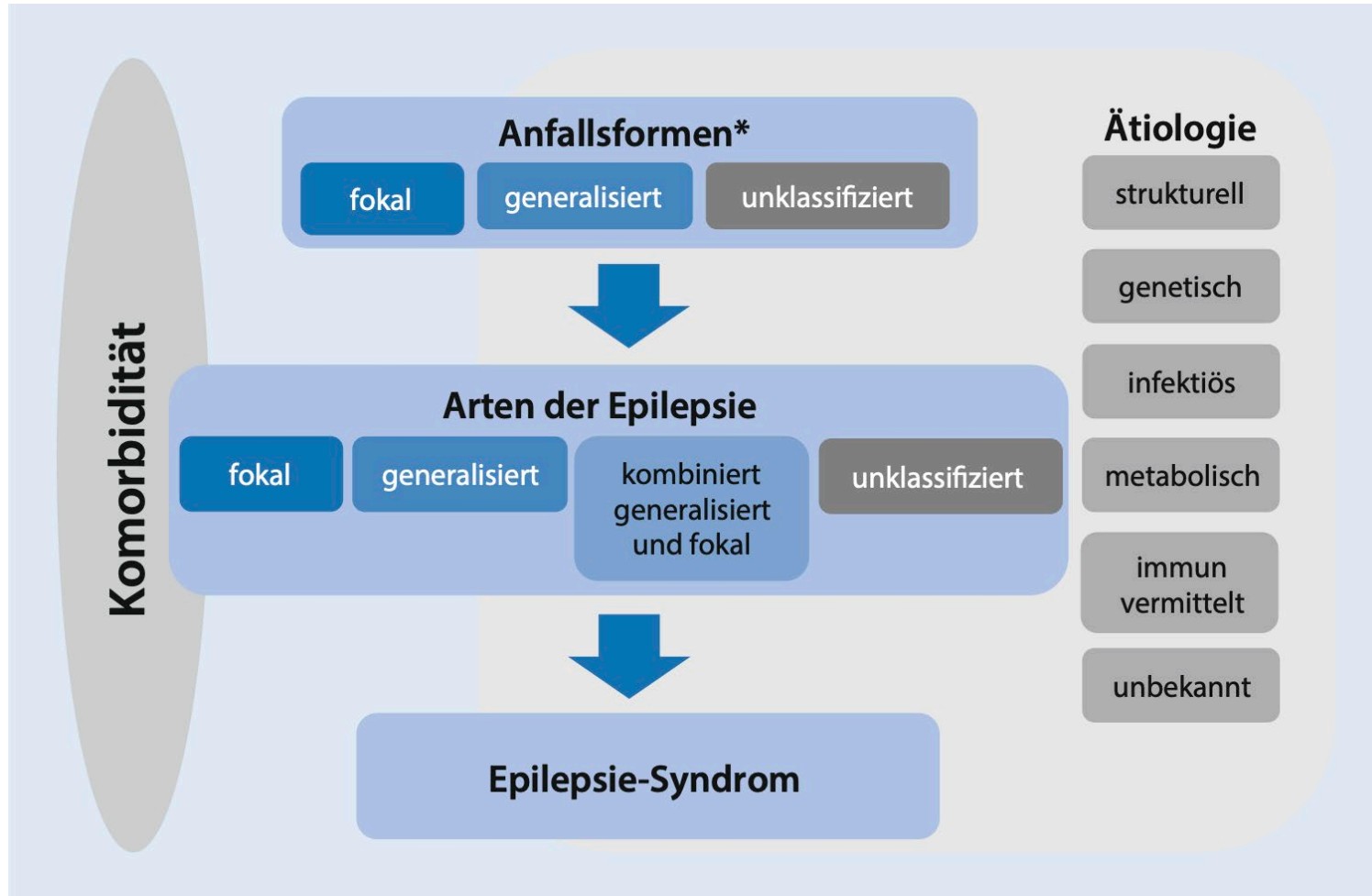
Definition „Epilepsie“

- **Epilepsie** ist eine Hirnerkrankung mit einer Disposition zur Generierung epileptischer Anfälle

und hieraus resultierenden neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Folgen.

Für die Diagnose einer Epilepsie ist das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls mit einer Wiederholungswahrscheinlichkeit von >60% innerhalb von 5 Jahren erforderlich.

Klassifikation der Epilepsien



Epilepsien

genetisch

z. B.

- Dravet-Syndrom
- Familiäre Temporallappenepilepsie
- ADNFLE (autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie)
- Progressive Myoklonus-Epilepsien
- Rett-Syndrom
- Angelman-Syndrom
- ...

strukturell – metabolisch

z. B. basierend auf einer/m

- Migrationsstörung
- Hippocampusklerose
- Enzephalitis
- Tumor
- vaskulären Malformation
- Hirninfarkt
- intrazerebralen Blutung
- Hirnkontusion
- Tuberösen Sklerose
- ...

unbekannter Ätiologie

aufgrund fehlender wissenschaftl. Kenntnisse oder aufgrund inadäquater Diagnostik

Klassifikation der Epilepsien

fokal

Anfallsursprung
in umschriebenen Hirnregionen
(„Fokus“)

Ursachen:

strukturell

genetisch

infektiös

metabolisch

immun
vermittelt

generalisiert

Sehr rasche Involvierung
beider Hemisphären ($\ll 1s$)

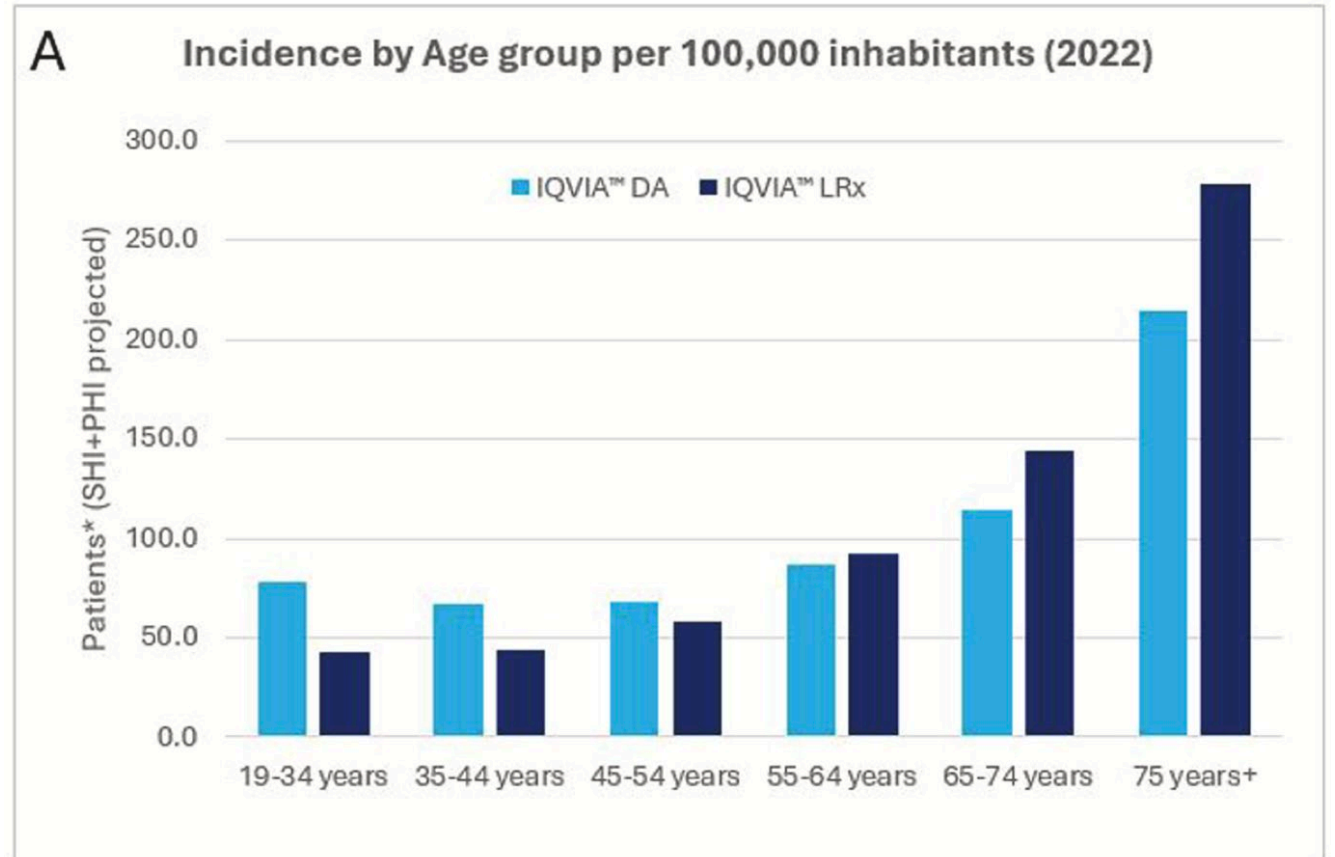
Ursachen:

genetisch

(IGE)

Epidemiologie

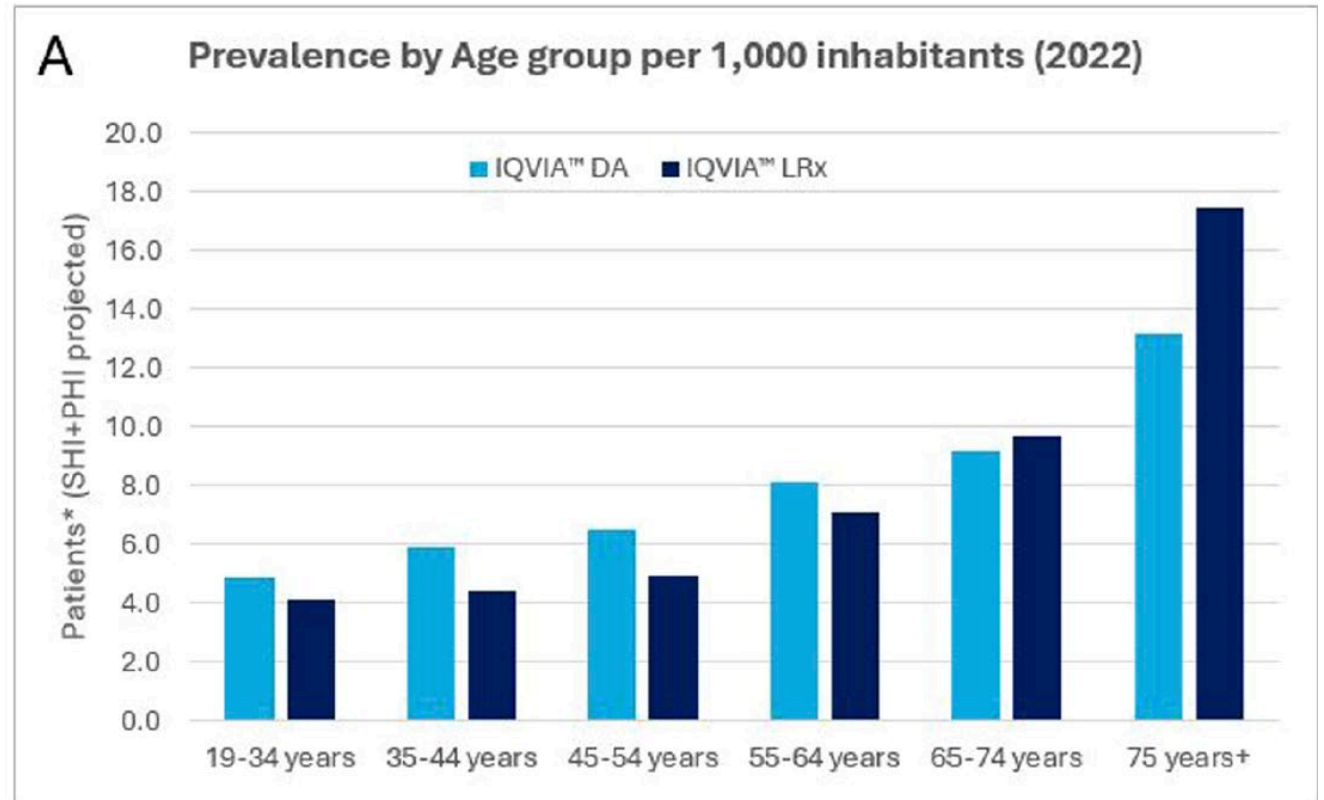
- Die Prävalenz von Epilepsien liegt in Industrieländern bei ca. 0,8% der Bevölkerung (>650.000 in Deutschland)
- Die Inzidenz ist zweigipflig mit Maxima im Kindesalter und im Alter ab 65 Jahren



Strzelczyk A, Margraf NG, Faber SC, Fulgeri N, Schulze-Bonhage A. Demographics and care of epilepsy in older adults in Germany. *Seizure*. 2025 Feb 11:S1059-1311(25)00036-6.

Epidemiologie

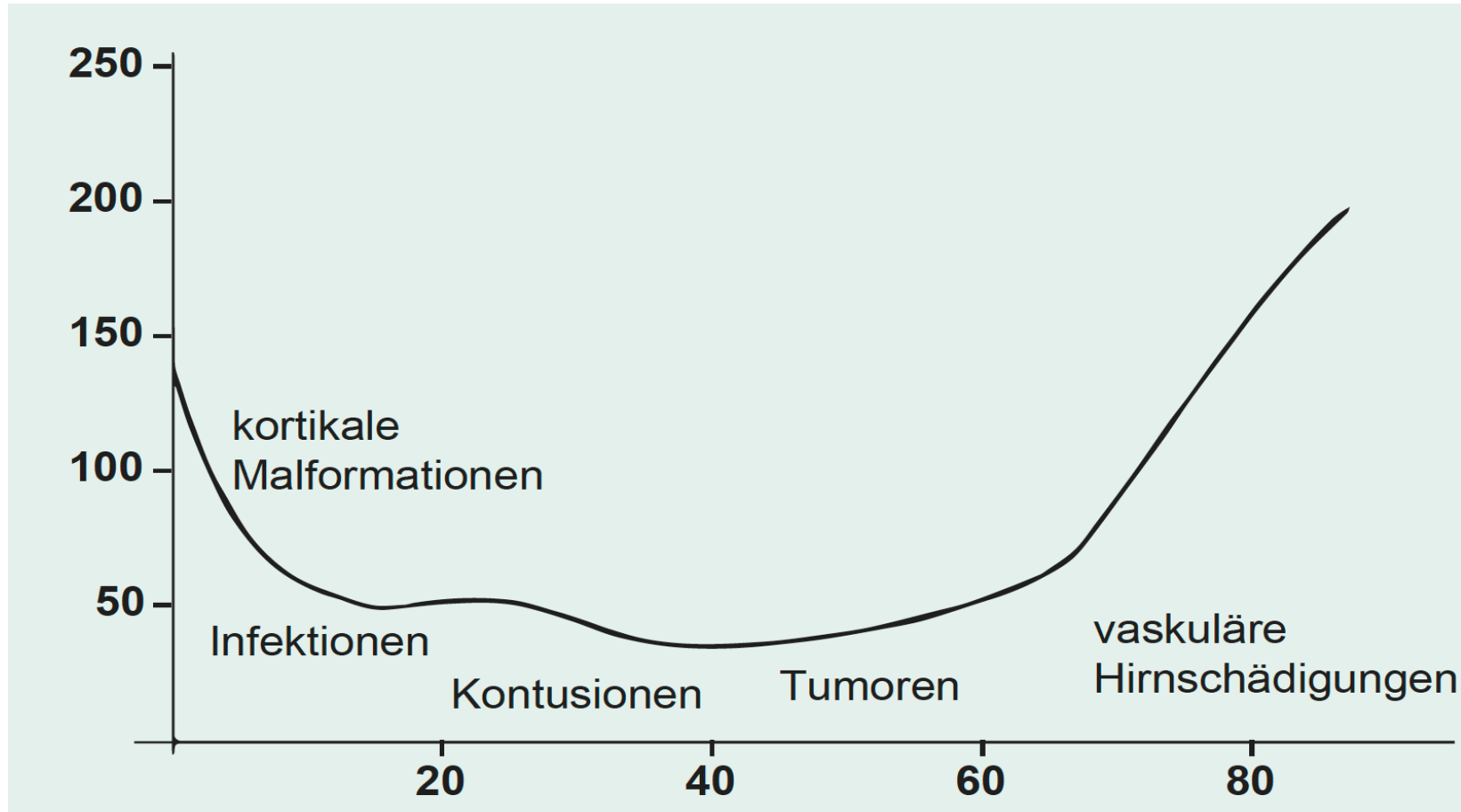
- Die Prävalenz von Epilepsien liegt in Industrieländern bei ca. 0,8% der Bevölkerung (>650.000 in Deutschland)
- Die Inzidenz ist zweigipflig mit Maxima im Kindesalter und im Alter ab 65 Jahren



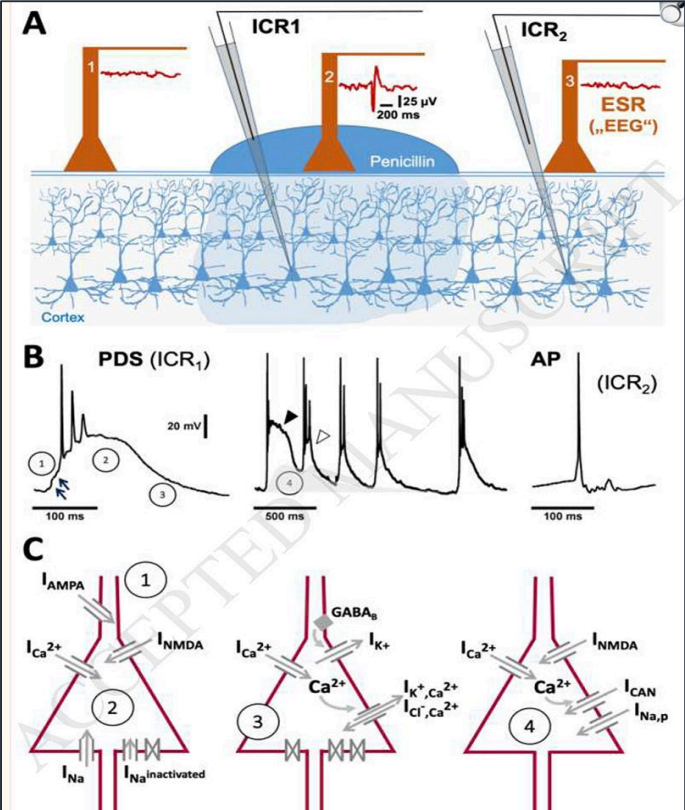
Strzelczyk A, Margraf NG, Faber SC, Fulgeri N, Schulze-Bonhage A. Demographics and care of epilepsy

In older adults in Germany. *Seizure*. 2025 Feb 11:S1059-1311(25)00036-6.

Altersabhängig prädominante Ätiologien struktureller Epilepsien

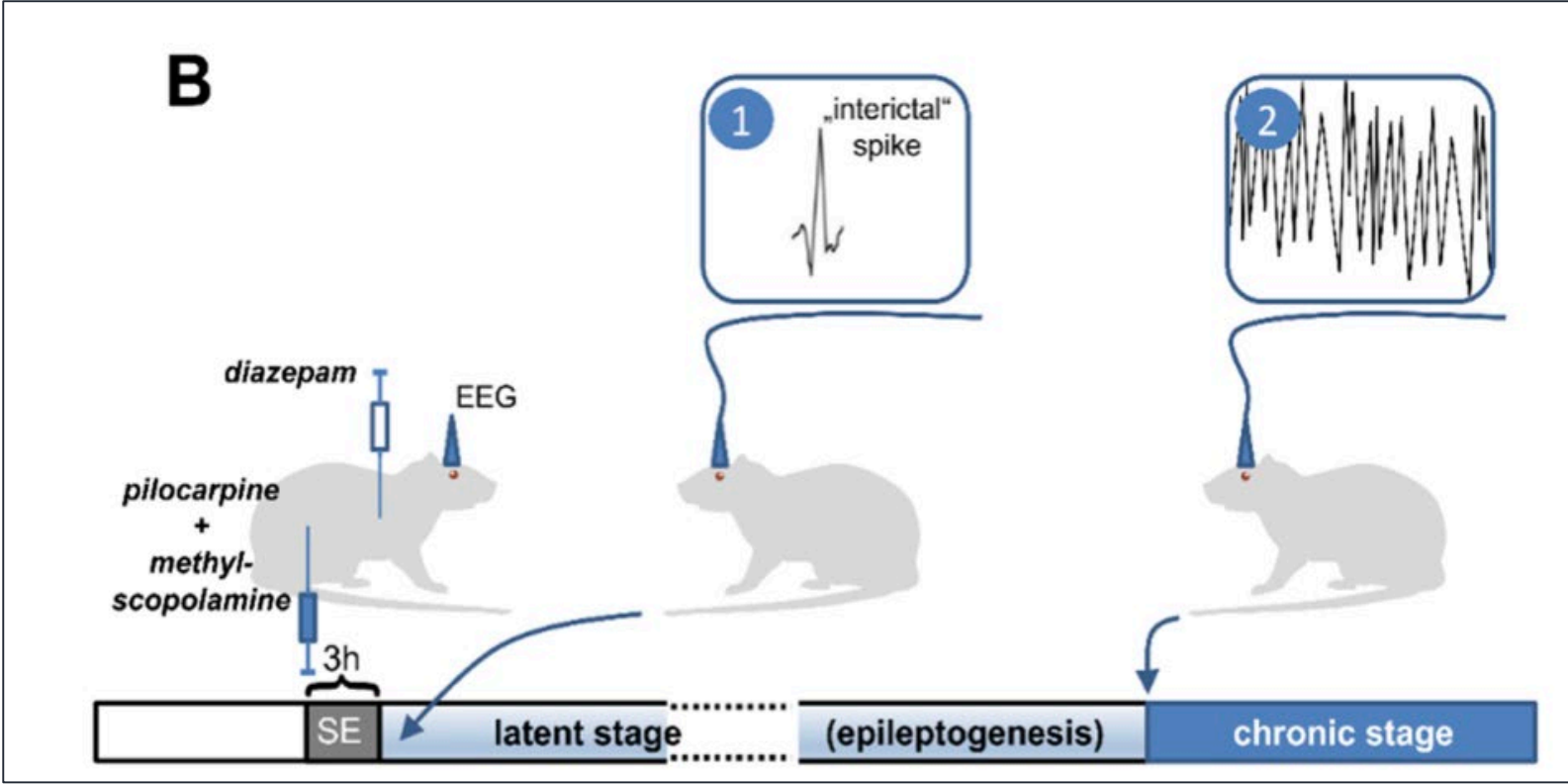


Pathophysiologie



Neuronale paroxysmale Depolarisationen (PDS) in epileptischen Foci

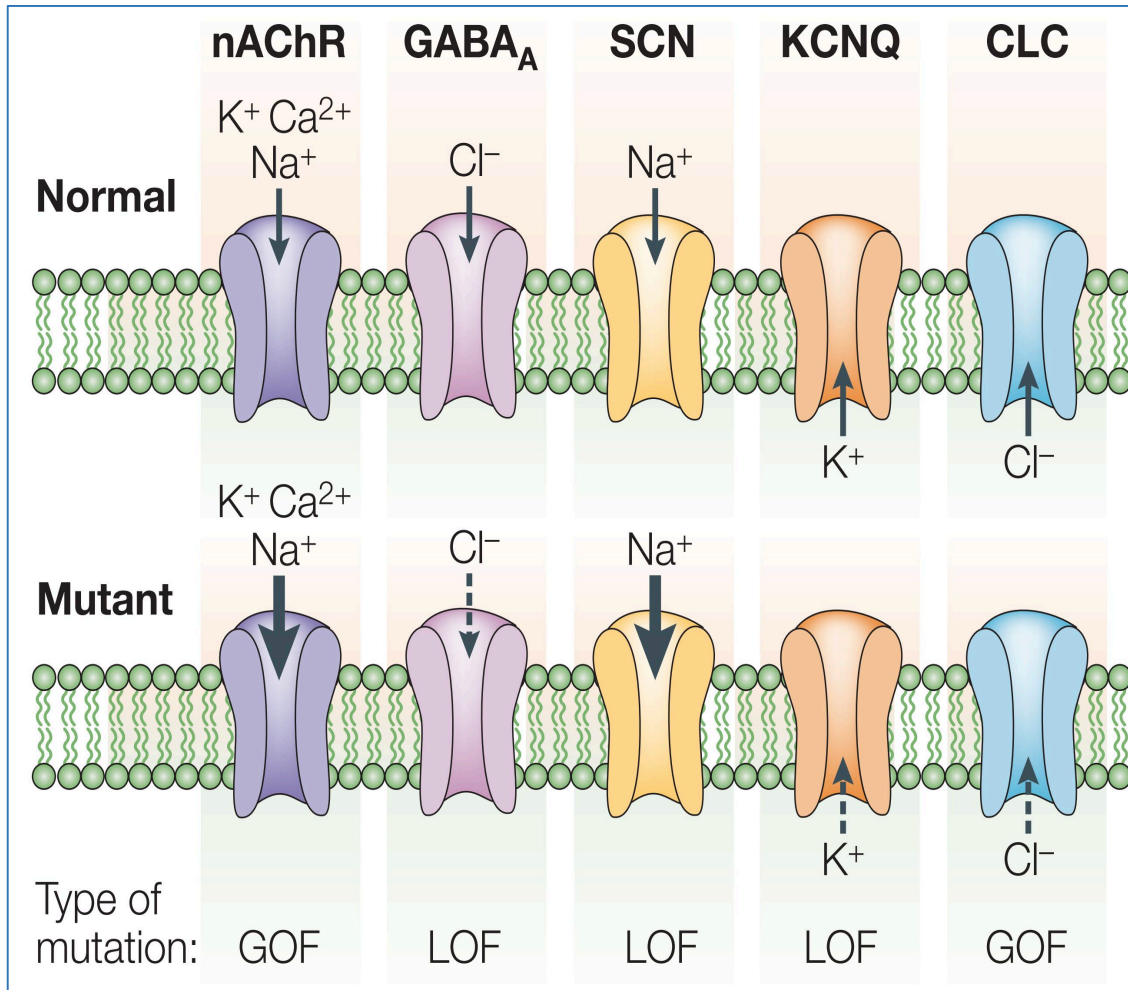
Hotka M, Kubista H. The paroxysmal depolarization shift in epilepsy research. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;107:77-81.



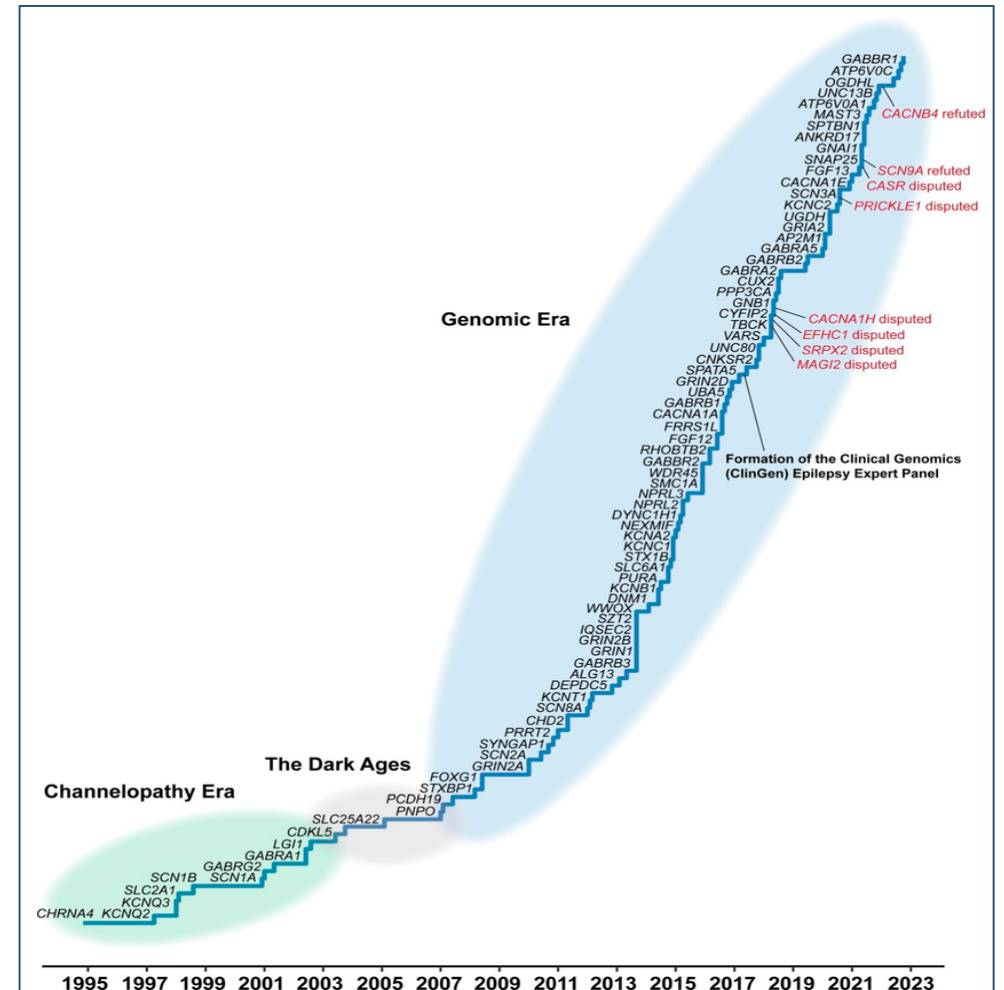
Abnorme Burst-entladungen von Neuronen führen in einem Latenzstadium zur Epileptogenese mit ausgedehnten abnormen Synchronisationen und manifesten epileptischen Anfällen

Kubista et al. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. *Int J Mol Sci* 2019; 29;20:577.

Genetische Defekte bei Epilepsien: Entwicklung und typische Kanalopathien



Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat Rev Neurosci. 2004;5:400-8.



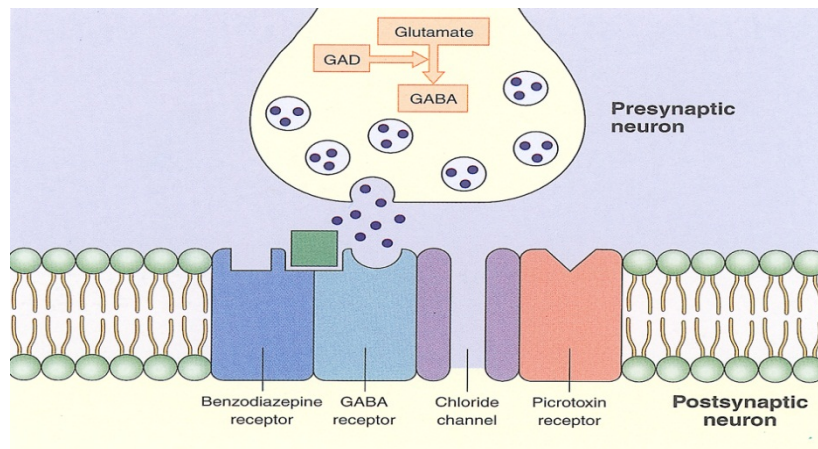
Di Matteo et al. KCNT1 Channel Blockers: A Medicinal Chemistry Perspective. Molecules 2024;29:2940.

Beispiele monogener Epilepsien

A: Generalisierte Epilepsie

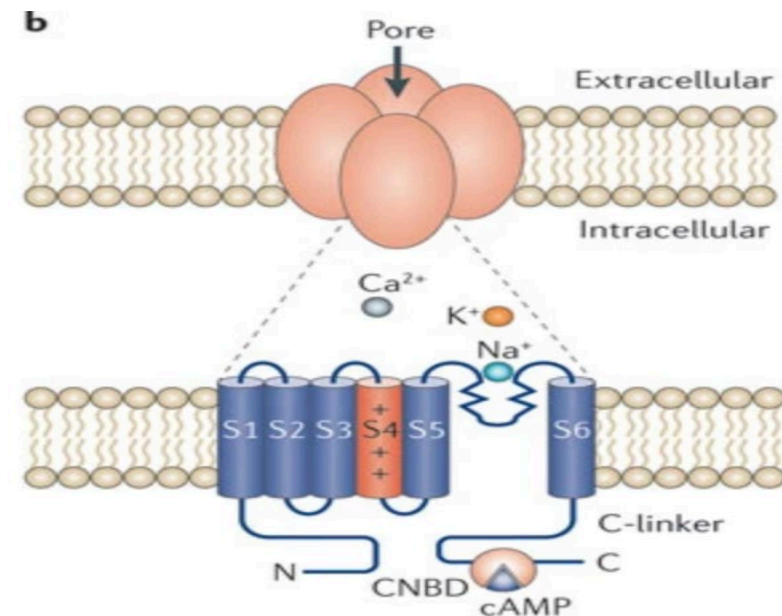
mit Fieberkrämpfen +

- Aut. Dominant, Chr. 5q34
- Loss of function: GABARG2



B: Generalisierte photosensitive Epilepsien

- Aut. dominant, polygen
- Gain of function: HCN2 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels)

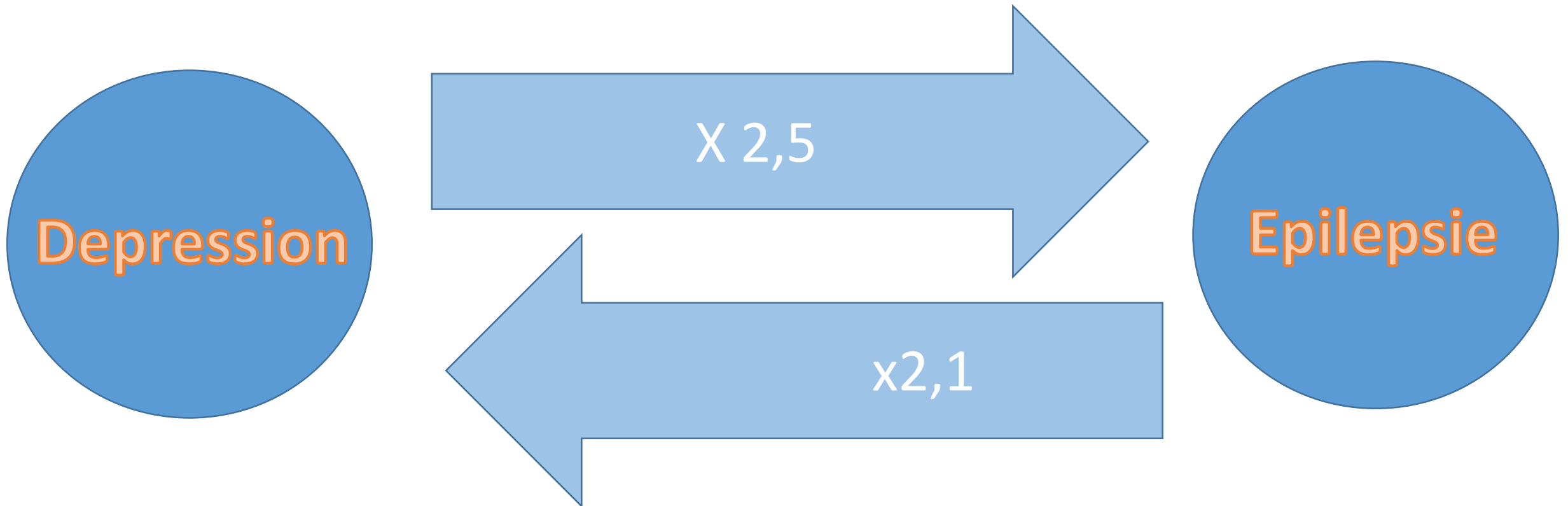


Komorbiditäten: psychiatrisch, kognitiv und internistisch

Psychiatric disorder	Prevalence
Major depressive disorder	24.2%
Post-traumatic stress disorder	14.2%
General Anxiety disorder	11.1%
Substance Abuse	7.9%
Bipolar disorder	6.2%
Psychotic disorders	5.7%
Obsessive compulsive disorders	3.8%

- Häufigste Komorbiditäten fokaler Epilepsien sind Depressionen und Angststörungen.
- Im Langzeitverlauf kann es zusätzlich zu Epilepsie-bedingten Psychosen und kognitiven Verschlechterungen kommen, insbesondere zu progredienten Gedächtnisverschlechterungen bei Temporallappenepilepsien
- Komorbiditäten können für Betroffene ebenso belastend sein wie die Epilepsie.

Komorbiditäten:
neurobiologisch bedingte
oder sekundäre Angststörungen und Depressionen



Josephson et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:533–539.

Soziale Folgen von Epilepsien

- Stigmatisierung
- Verminderte Mobilität:
12 Monate Anfallsfreiheit ist Voraussetzung
für das Führen von Kraftfahrzeugen
- Eingegrenztes berufliches Spektrum
(z.B. keine Arbeiten an gefährlichen Maschinen,
im Hochbau, mit alleiniger Verantwortung wie Nachtdienst)
- Verminderte Chancen auf Beziehungen
- Verminderte Fertilität

Diagnostik bei Epilepsieverdacht



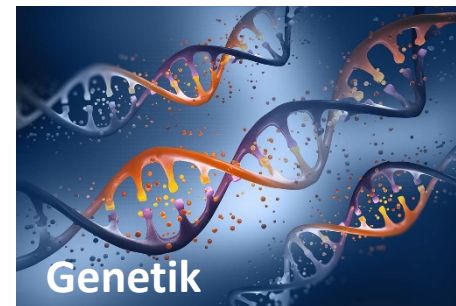
Anamnese



EEG /
Video-EEG



Labor



Genetik

Diagnostik

- **Eigen- und Fremdanamnese**
- **EEG**
- ***Hochauflösende* MRT-Bildgebung**
- **in Zweifelsfällen Video-EEG-Monitoring mit Anfallsdokumentation**
- Screening zu Komorbiditäten
- Ggf. Genetik
(insbesondere bei frühkindlichen Epilepsien mit kognitiven Beeinträchtigungen, sog. Entwicklungs- oder epileptischen „Enzephalopathien“)
- Labor
- Bei Hinweisen auf eine infektiöse oder immunologische Genese
Liquoruntersuchungen

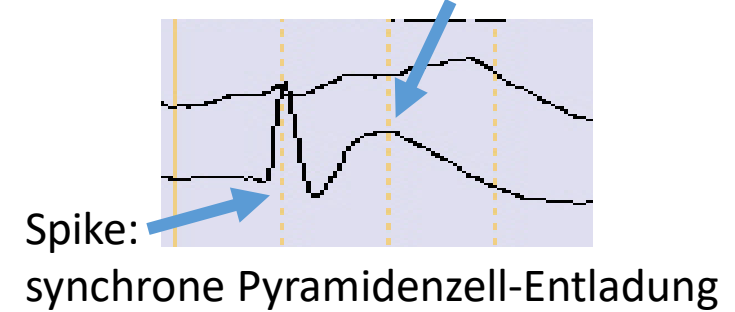
Anamnese

- **Risikofaktoren:**
perinatale Hypoxie, Fieberkrämpfe,
Enzephalitis, Hirnkontusion/-infarkt/-blutung, Hirntumore;
familiäre Belastung
- Alter bei **Erstmanifestation**
Gab es frühere, evtl. verkannte Anfallsformen?
- **Triggerfaktoren:** situativ / reflektorisch / circadian / katamenial?
- Anfallsbeginn: Subjektive Wahrnehmung einer **Aura**?
- **Anfallselemente:**
Erinnerung des Patienten / Fremdbeschreibung / Handy-Video
- **Anfallsverlauf:** Dauer / Abrupter Beginn & Ende?
- Hinweise auf bilateral **tonisch-klonische Anfälle:**
Verletzungen / lateraler Zungenbiss / postiktales Einnässen / Muskelkater?

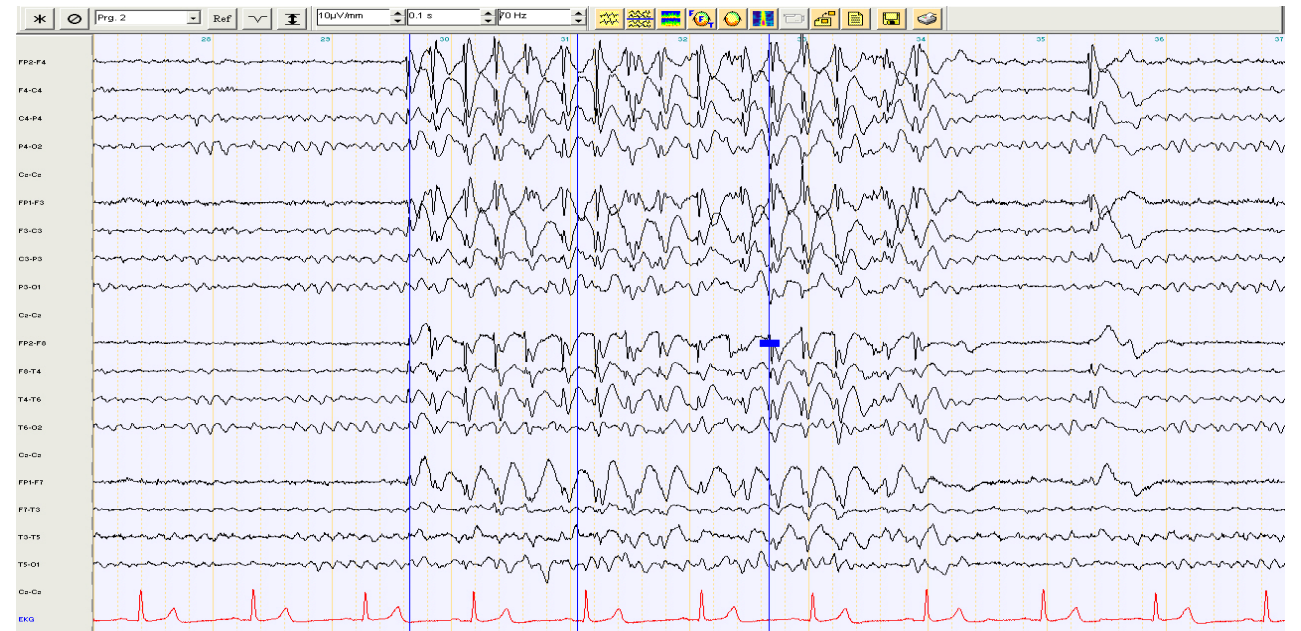


Elektroencephalogramm (EEG):
abnorme neuronale Synchronisation
zeigt sich zwischen Anfällen (interiktal)
in Form von „Spikes“ / Sharp waves

Wave:
reaktive Inhibition < Interneurone



Fokale Spikes



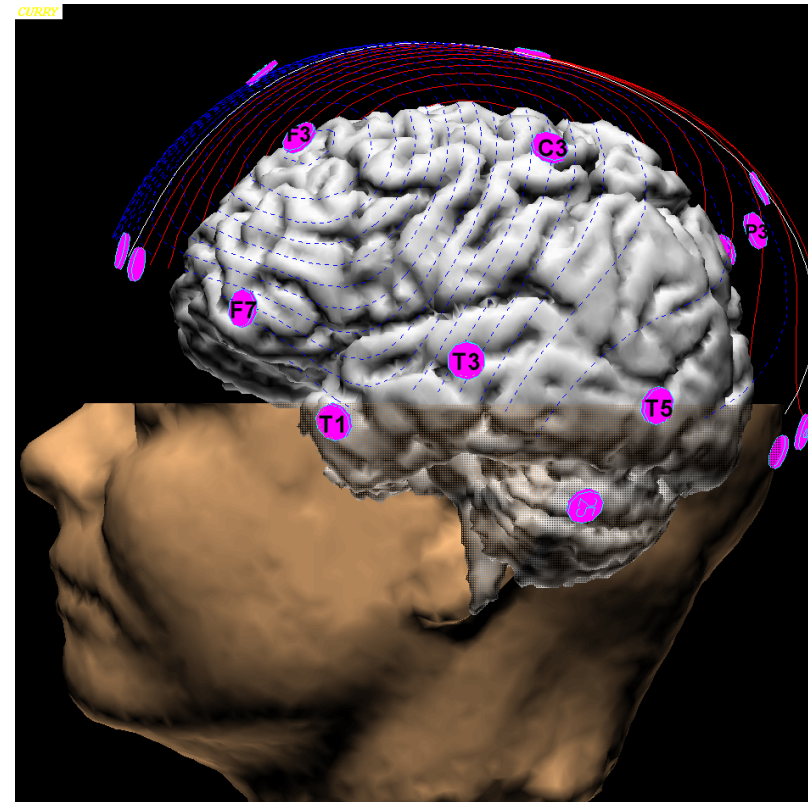
**Bilateral ausgedehnte
Spike-Wave-Komplexe**

EEG

Sensitivität: ca. 85%

Spezifität: >98%

- Verwendung standardisierter Elektrodenpositionen (10-20-System), ggf. erweitert
- Ableitdauer von 30 min.
- Provokation epileptischer Aktivität durch Hyperventilation, Photostimulation
- Erhöhung der Sensitivität
 - durch postiktale Registrierungen
 - durch Schlaf-EEG (ggf. nach Schlafentzug)
 - durch Langzeit-Registrierungen

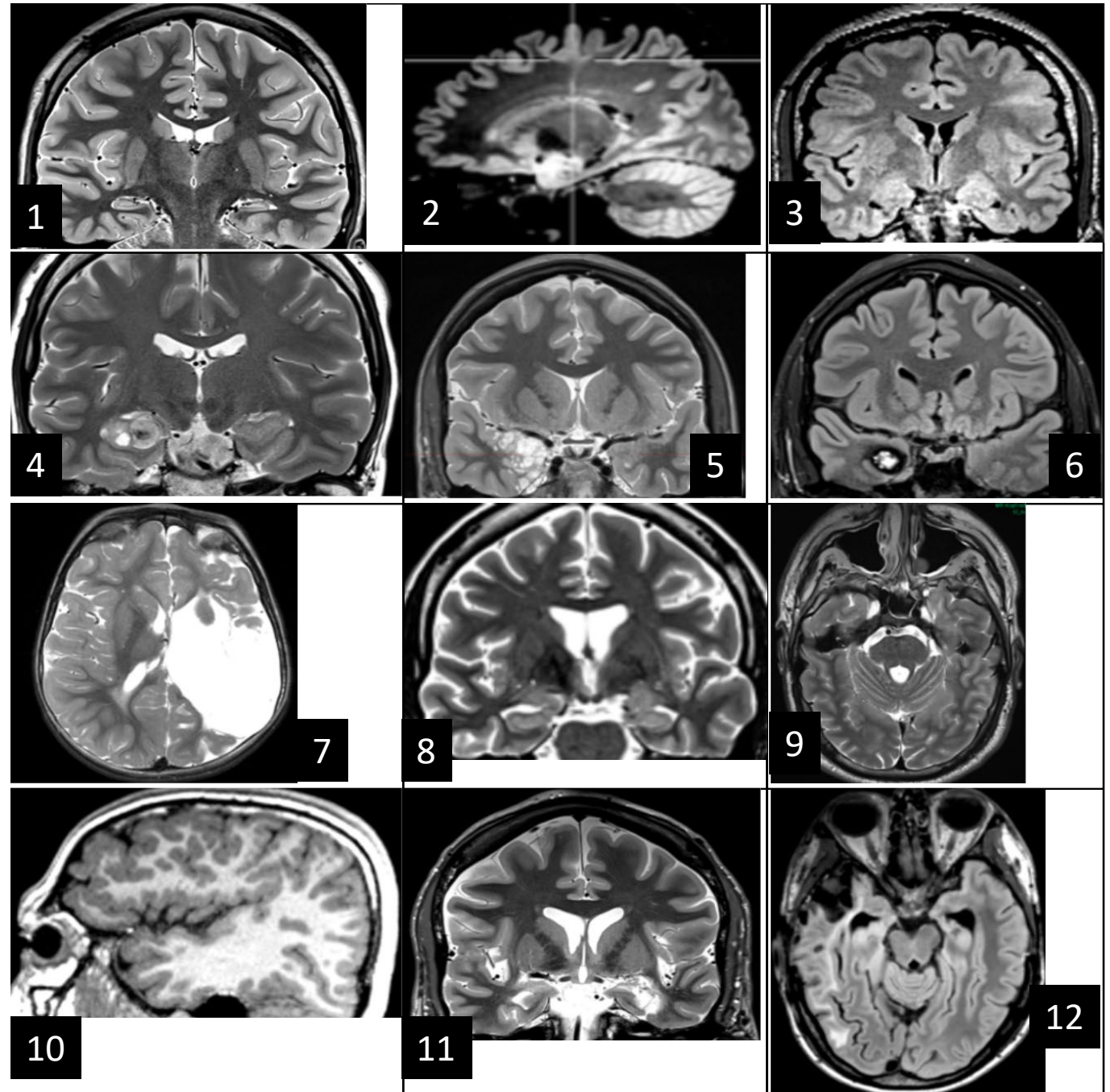


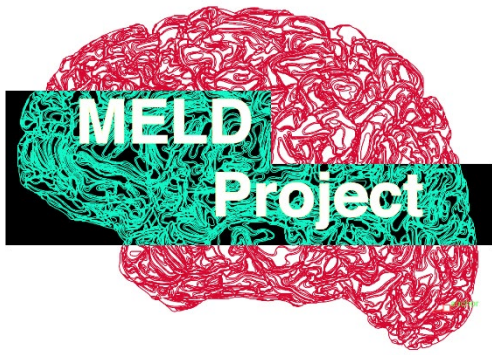
Hochauflösende MR-Bildgebung zur Aufdeckung typischer epileptogener Läsionen

Erforderlich:
Hochauflösende T2- und T1-3D-Datensätze

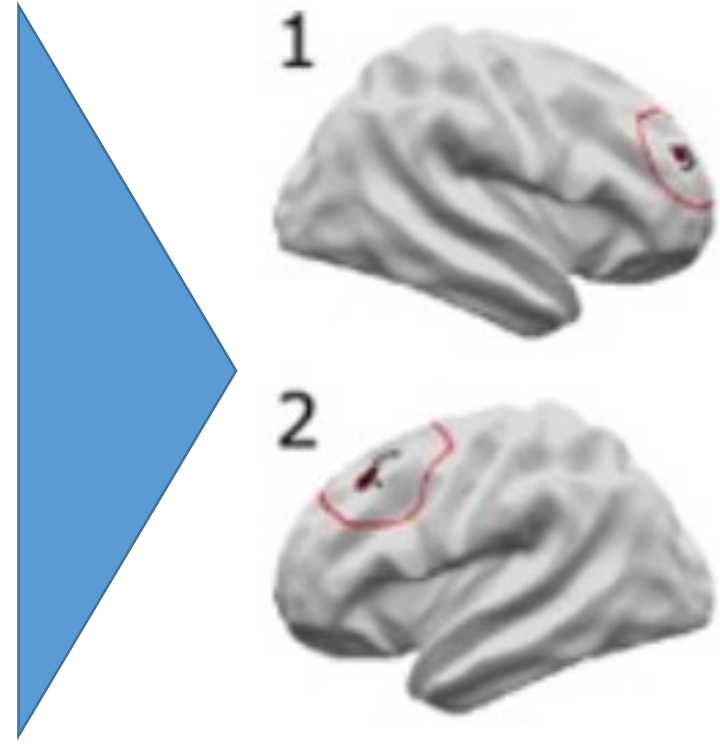
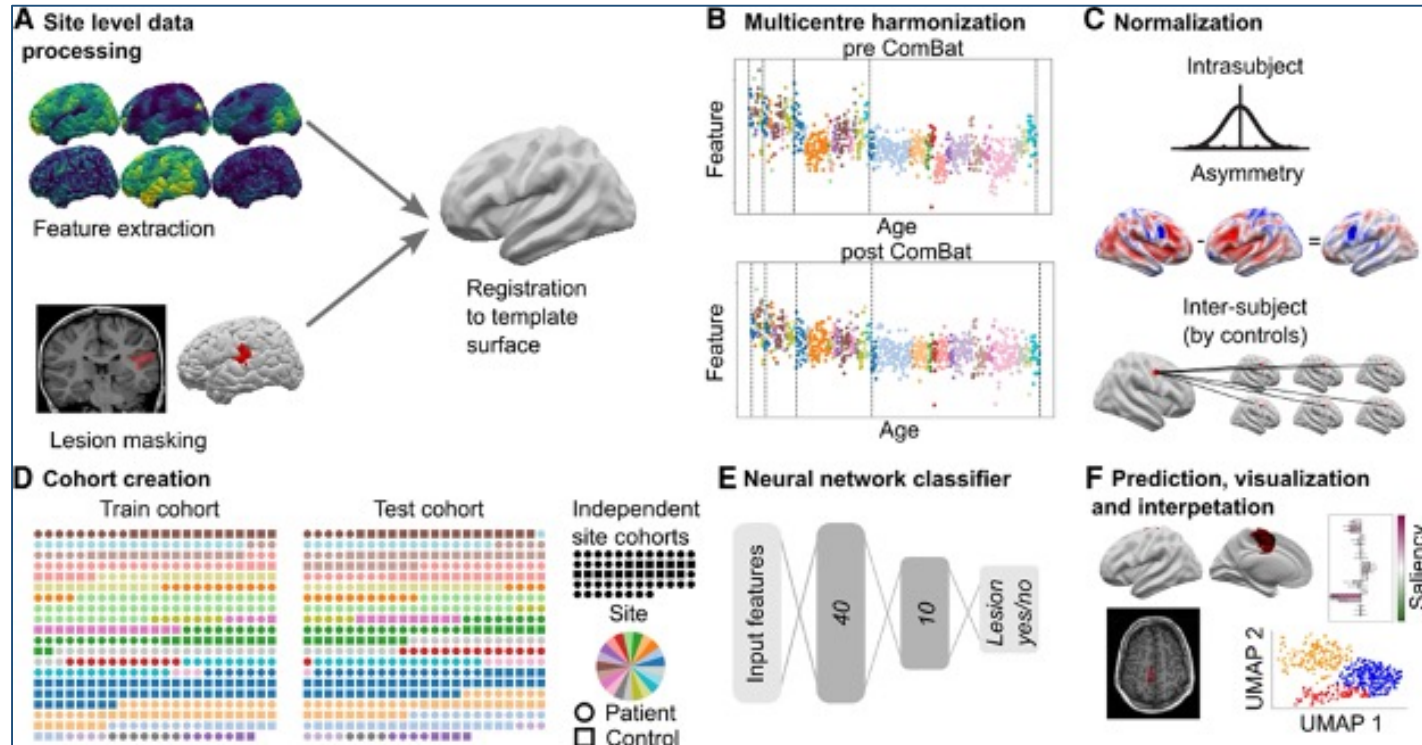
1. Hippocampussklerose links,
2. Fokale corticale Dysplasie mit Transmantel-Zeichen
3. Tuberoöse Sklerose mit multiplen Tubera
4. Gangliogliom (zystisch/kalzifiziert)
5. DNET (multivacuolär)
6. Cavernom
7. Postischämischer Defekt
8. Hypothalamisches Hamartom Typ II
9. Enzephalozele links temporal
10. Frontale Polymicrogyrie
11. Postencephalitische Defekte temporo-insulär,
12. Postcontusionelle Defekte rechts temporal

Schuele et al., under review





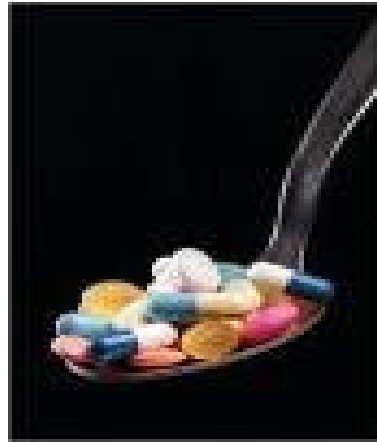
Erhöhung der Sensitivität durch MRT-Postprocessing mit Vergleich zu Normkollektiven



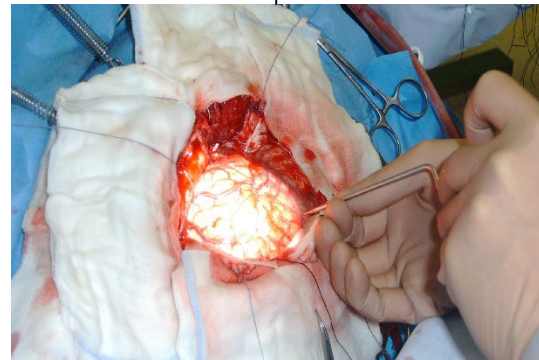
https://meldproject.github.io//studies/MELD_FCD/

Behandlungsprinzipien

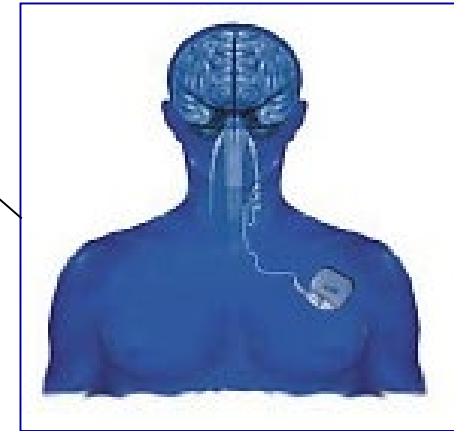
Verhalten: Vermeidung von Triggerfaktoren (Schlafmangel, Verschiebung des Schlafrhythmus, Alkohol, Discobesuch, Fiebers..)



**Anfallssuppressive
Medikamente:**
Langzeitprophylaxe;
Unterbrechung von Status
epileptici



Epilepsiechirurgie:
Resektion epileptogener
Hirnläsionen

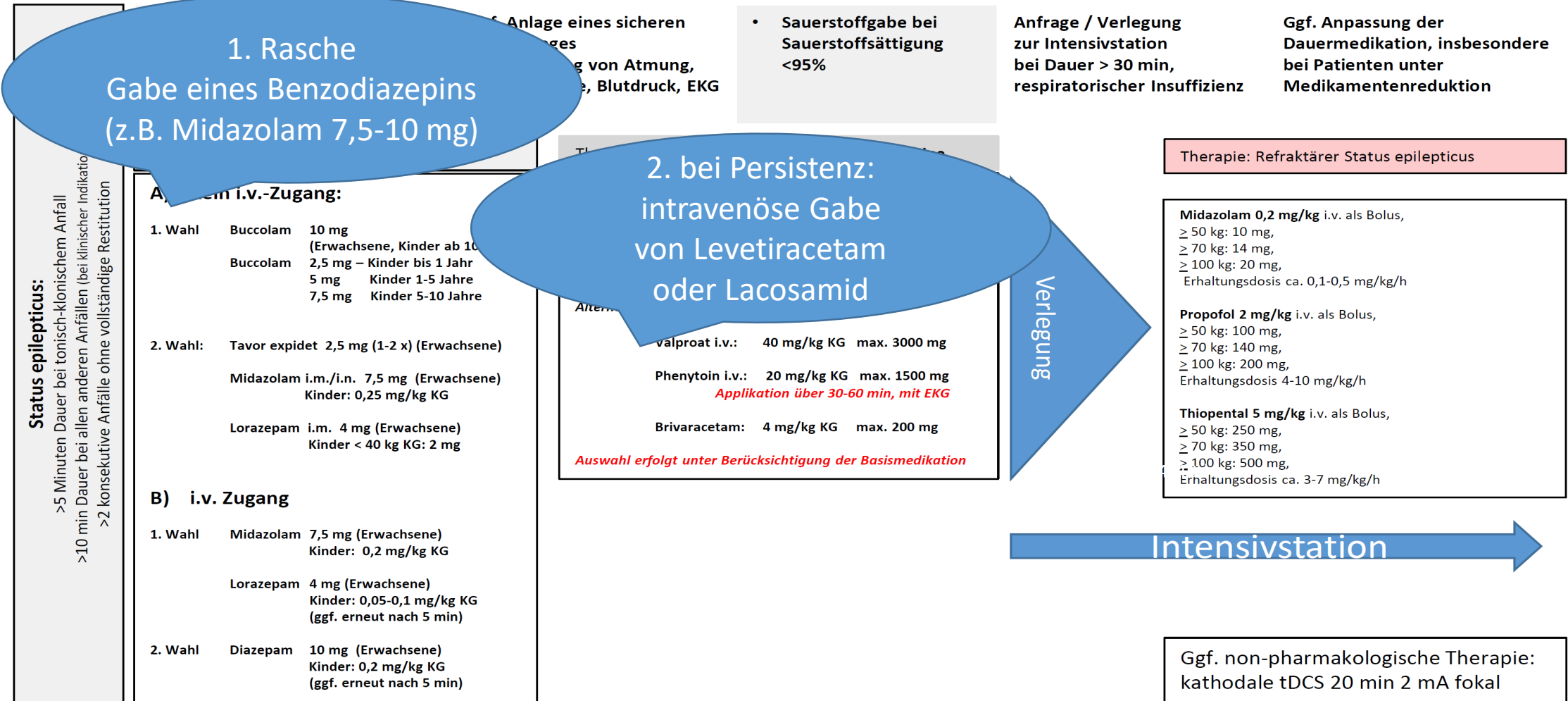


Neurostimulation:
Vagusnervstimulation,
tiefe Hirnstimulation,
Fokusstimulation

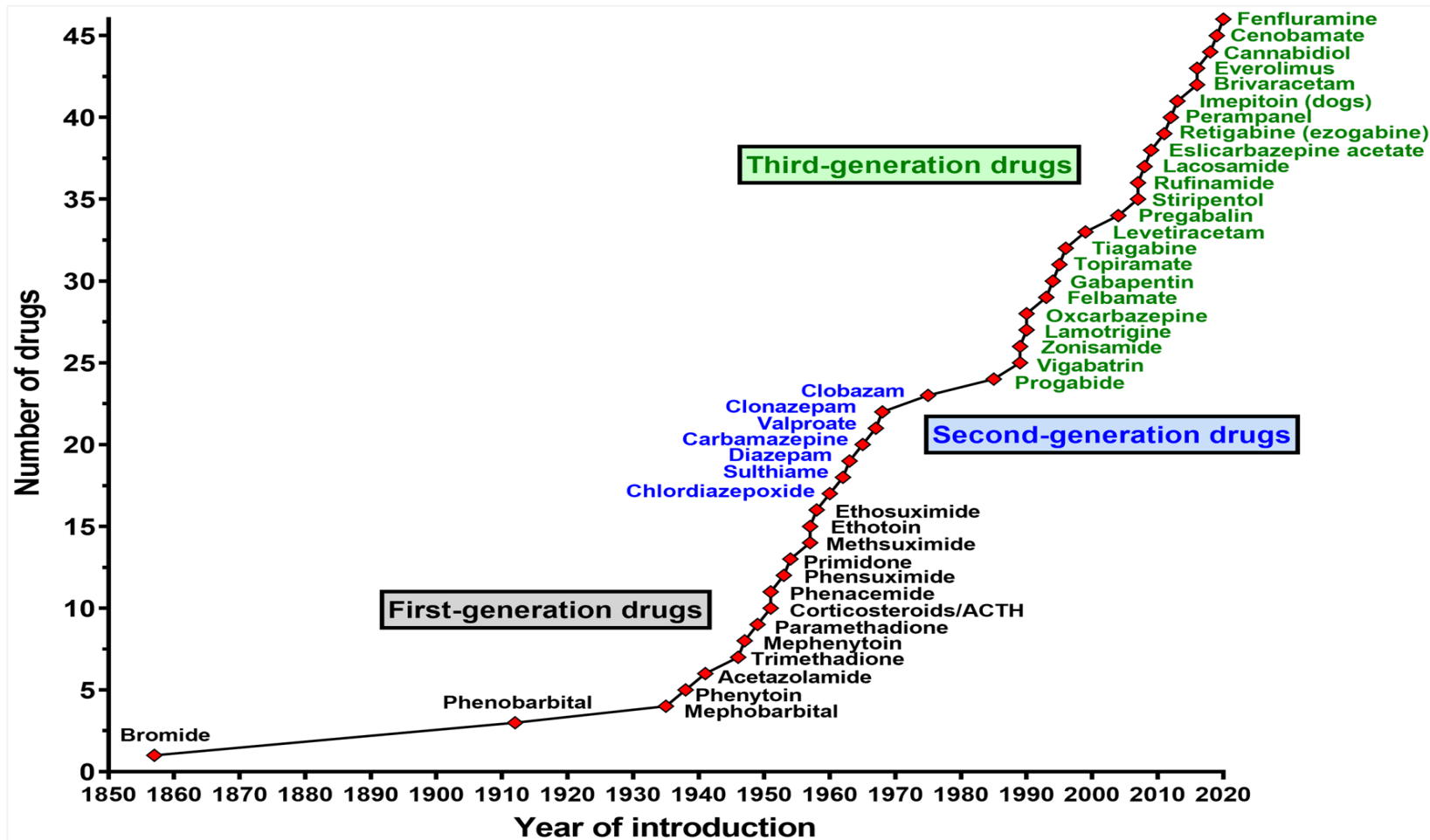
Anfallssuppressive Pharmakotherapie

- Pharmaka wirken symptomatisch als Prophylaxe vor Anfällen („Anhebung der Anfallsschwelle“)
- Da Anfälle spontan in 1-3 Minuten sistieren, gibt es keine sinnvolle akute Interventionsmöglichkeit
- Akute Behandlungen werden nur im Status epilepticus (Anfallsdauer >5-10 min) erforderlich
- Sonst erfolgt eine medikamentöse Dauerprophylaxe

Notfallbehandlung eines Status epilepticus (innerhalb 5 Min. nicht spontan endender Anfall)

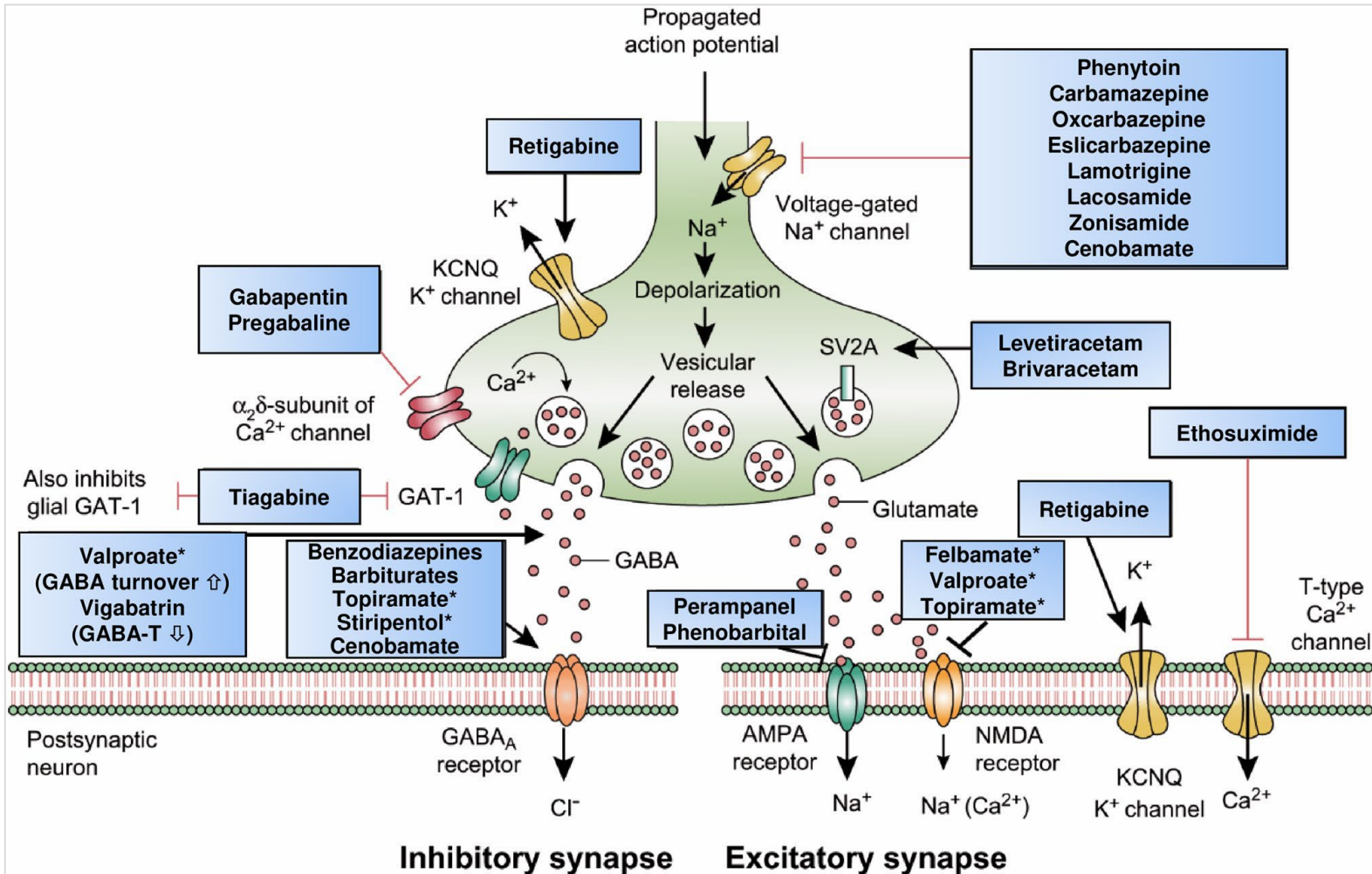


Pharmakotherapie: Anfallssuppressiva

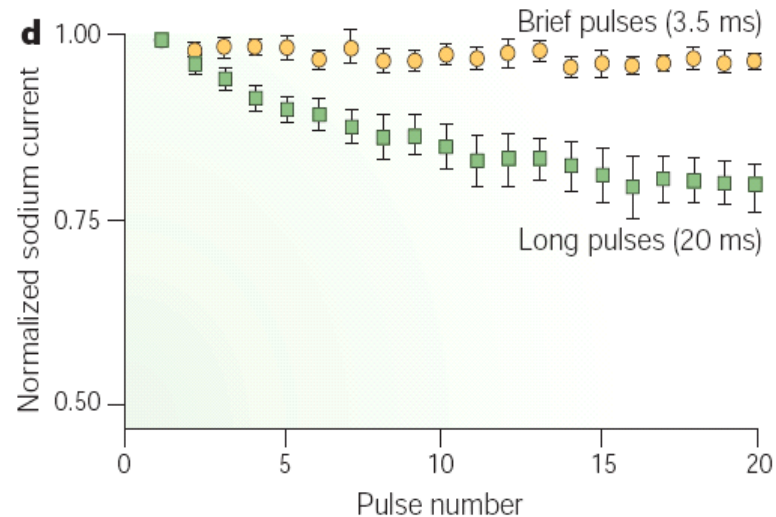
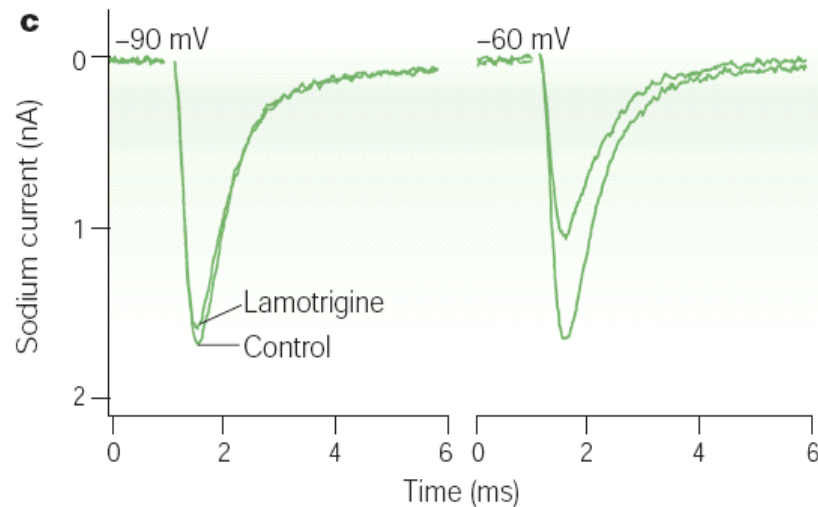
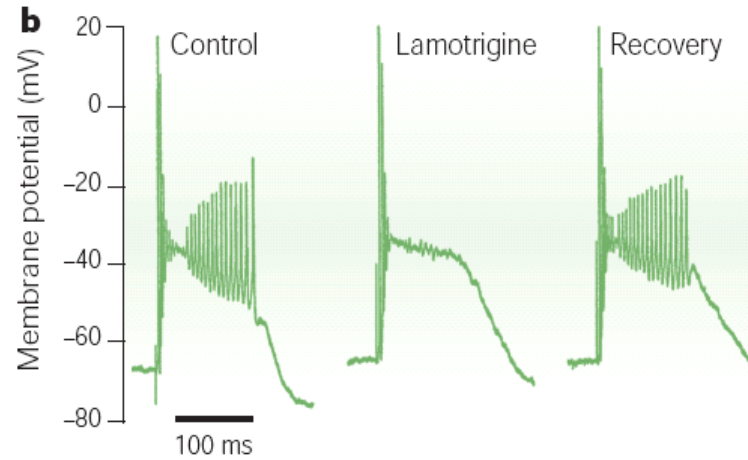
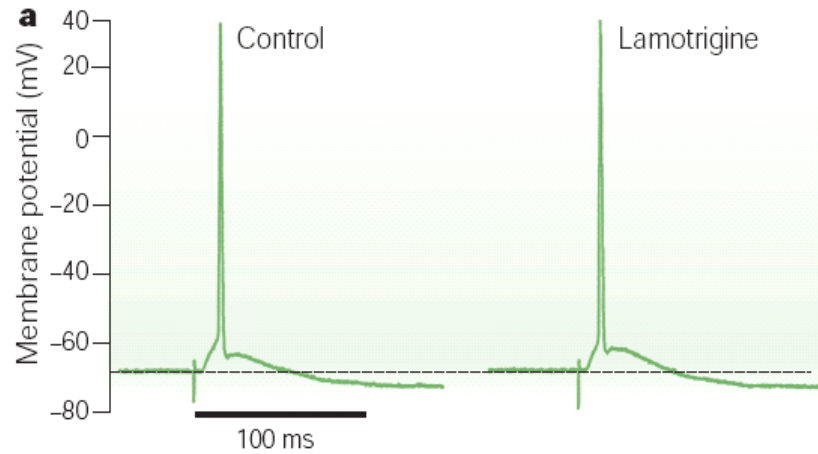


Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. CNS Drugs 2021;35:935-963.

Synaptische Wirkmechanismen von Anfallssuppressiva

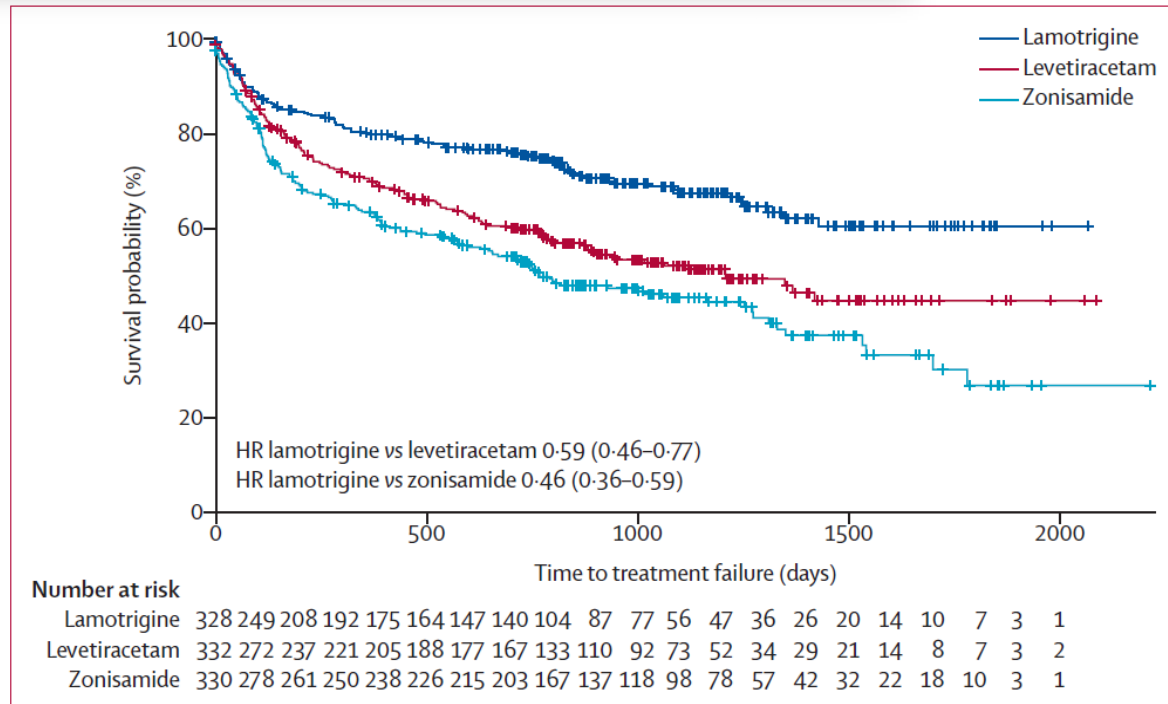
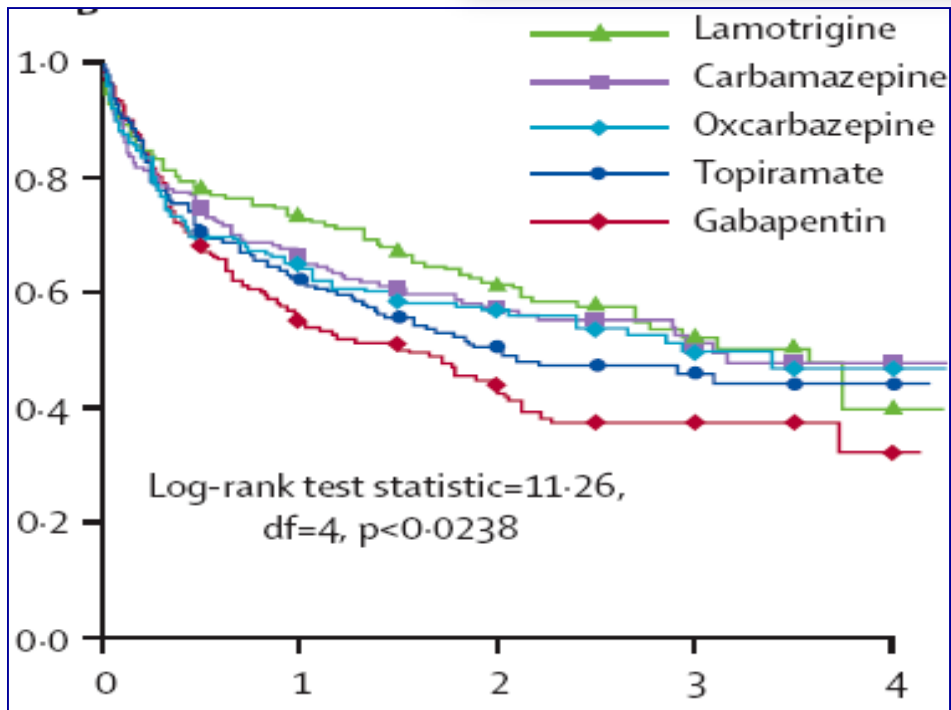


Wirkbeispiel von ASM: Suppression hochfrequenter Entladungen durch Natriumkanalblocker (hier: Lamotrigine)



Wirksamkeit von Anfallssuppressiva bei fokalen Epilepsien: Beste Langzeitretention bei Erstbehandlung mit Lamotrigin

**Erste Wahl von Anfallssuppressiva für fokale Epilepsien:
Lamotrigin > Levetiracetam, Lacosamid, Oxcarbazepin**



Marson et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000-15.

Marson 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* 2021;397(10282):1363-1374.

Wirksamkeit von Anfallssuppressiva bei generalisierten Epilepsien: Beste Wirksamkeit und Retention bei Valproat

**Erste Wahl generalisierte Epilepsien:
Valproat* > Lamotrigin, Levetiracetam**

***Vermeidung von Valproat
bei Schwangeren**

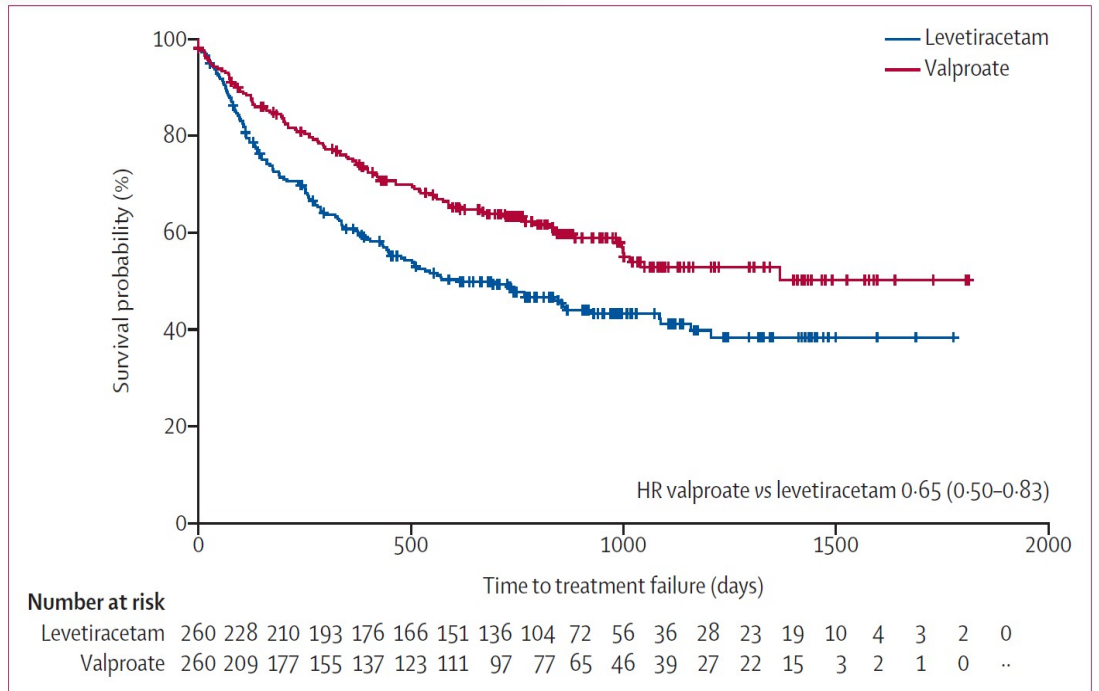
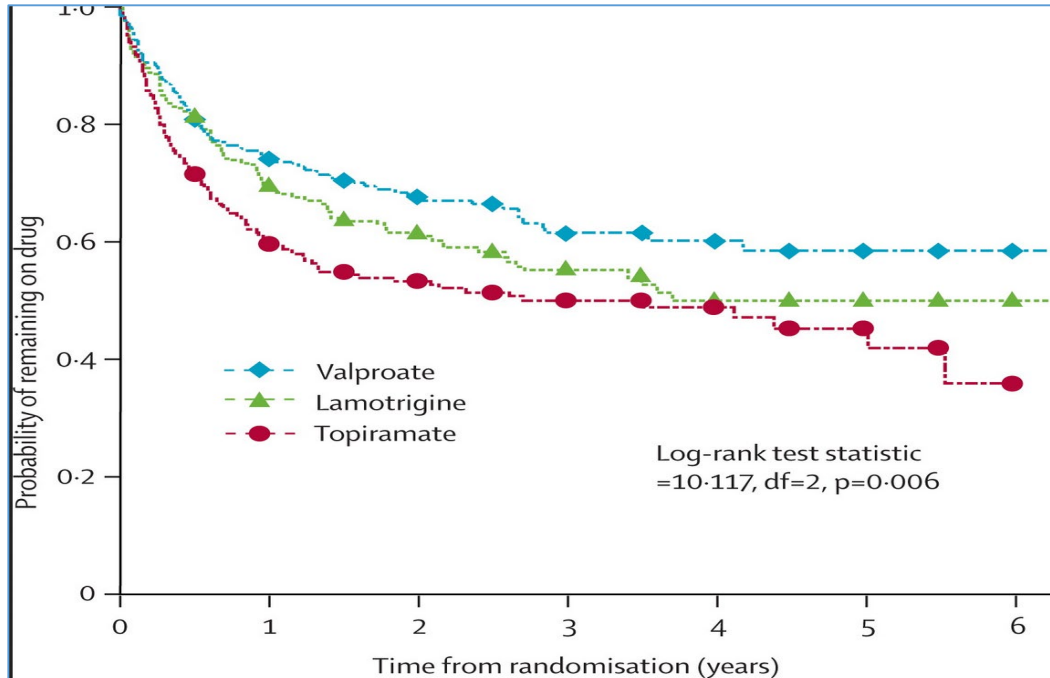


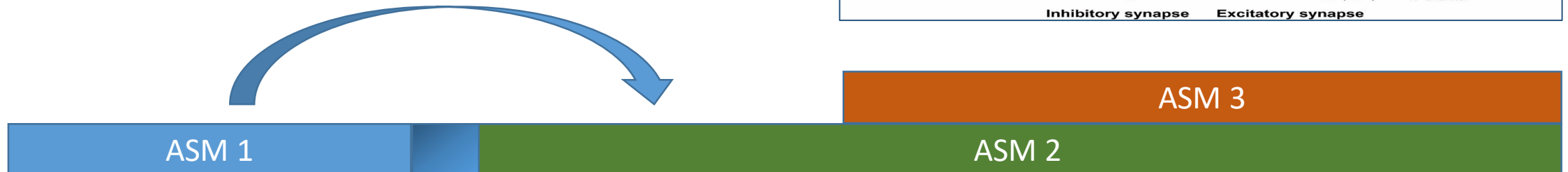
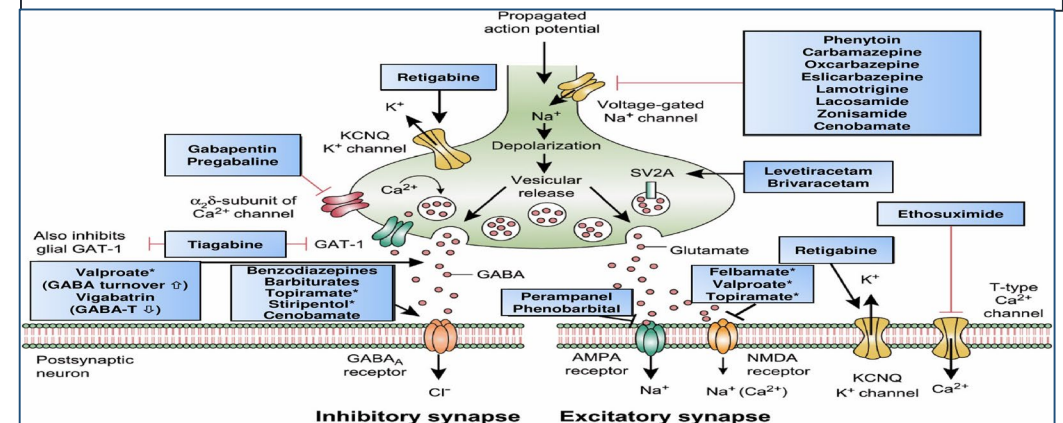
Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to treatment failure: levetiracetam versus valproate

Marson et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigin, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007;369(9566):1016-26.
Marson A 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 2021;397:1375-1386

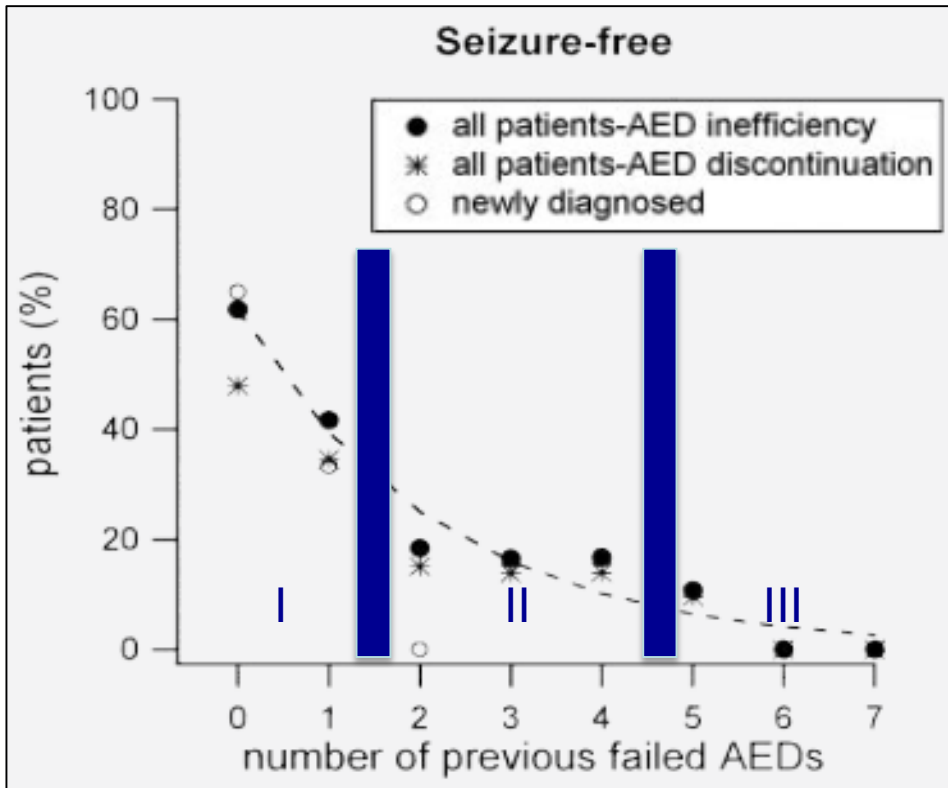
Anfallssuppressive Therapie: Monotherapien > Übergang zu Kombinationsbehandlungen

Erfolgreiche Anfallskontrolle
in 65 % aller Epilepsiepatienten

- Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen
zur überadditiven Wirksamkeit
und infraadditiven Nebenwirkungen



Pharmakoresistenz: geringeres Ansprechen auf weitere medikamentöse Therapien bei Versagen der ersten Anfallssuppressiva



Schiller & Najjar: Quantifying the response to antiepileptic drugs.
Effect of past treatment history. Neurology 2008

Epilepsia, 51(6):1069-1077, 2010
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

SPECIAL REPORT

Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies

*¹Patrick Kwan, †Alexis Arzimanoglou, ‡Anne T. Berg, §Martin J. Brodie,
¶W. Allen Hauser, #²Gary Mathern, **Solomon L. Moshé, ††Emilio Perucca, ‡‡Samuel Wiebe,
and §§²Jacqueline French

Von Pharmakoresistenz spricht man

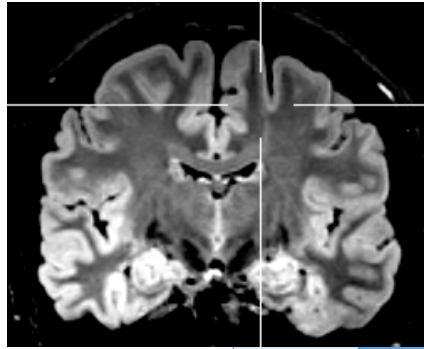
bei fehlender Anfallsfreiheit in einem
Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr

trotz Behandlung mit mindestens 2 geeigneten AED
in Monotherapie / Kombinationsbehandlung

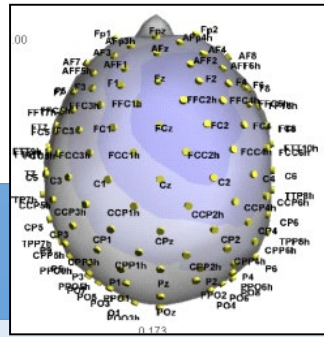
in individuell maximal verträglichen Dosen

> **Abklärung nicht-medikamentöser Behandlungen**

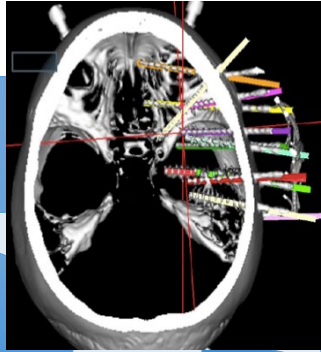
Methodenspektrum zur Fokuslokalisation



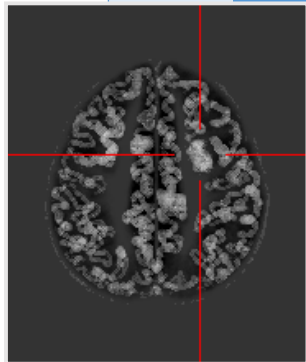
Epileptogene
Läsion



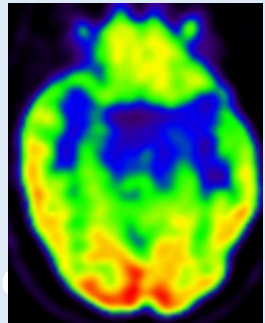
EEG-
Anfalls-
ursprung



Symptomatische
Areale



Die funktioneller Bereich



Irritative Zone



Epilepsiechirurgie: Spektrum resektiver und diskonnektierender Operationsverfahren

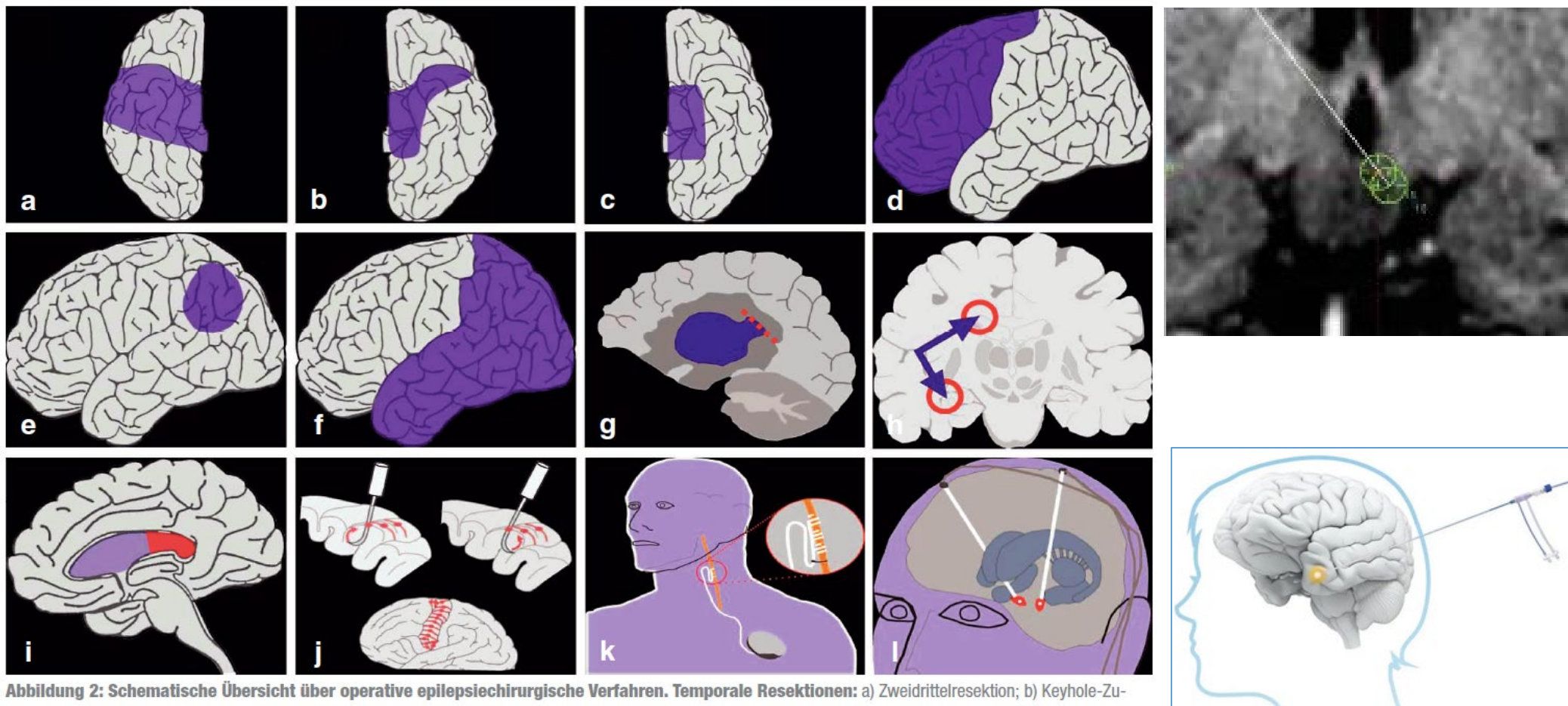
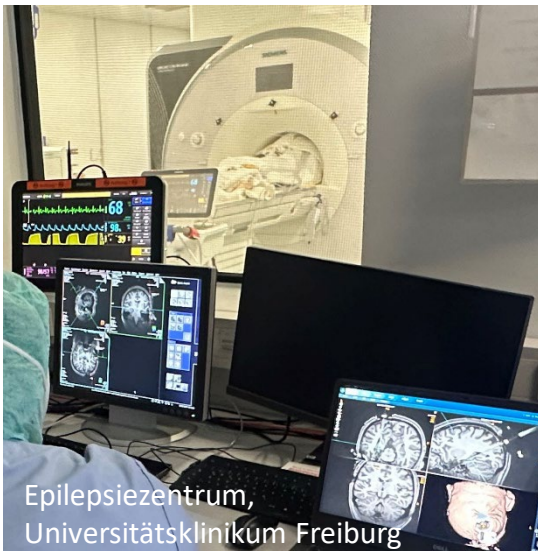


Abbildung 2: Schematische Übersicht über operative epilepsiechirurgische Verfahren. Temporale Resektionen: a) Zwerdrittelresektion; b) Keyhole-Zugang; c) selektive Amygdalohippocampektomie. **extratemporale Resektionen:** d) Lobektomie; e) Topektomie; f) Multilobektomie; g) Hemisphärektomie; h) Hemisphärotomie; i) Kallosotomie; j) multiple subpiale Transsektionen. **Stimulationsverfahren:** k) Vagusnervstimulation; l) tiefe Hirnstimulation

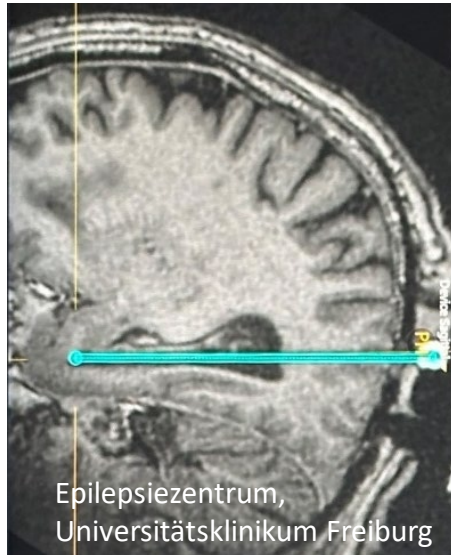
Schulze-Bonhage & Zentner: Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsieherapie. Deutsches Ärzteblatt 2014

Minimal invasive operative Verfahren: Laserablation (LITT) zur Epilepsieetherapie im MR-Scanner



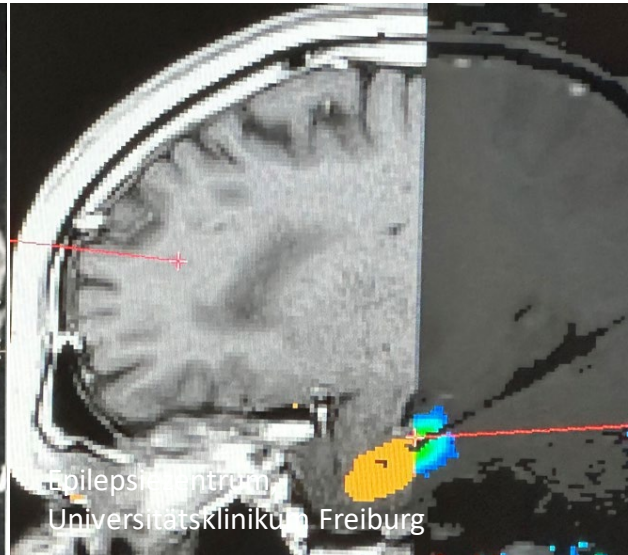
Epilepsiezentrum,
Universitätsklinikum Freiburg

Durchführung des Eingriffes
im Neuroradiologie-MRT
(Dir: Prof. Dr. Urbach)

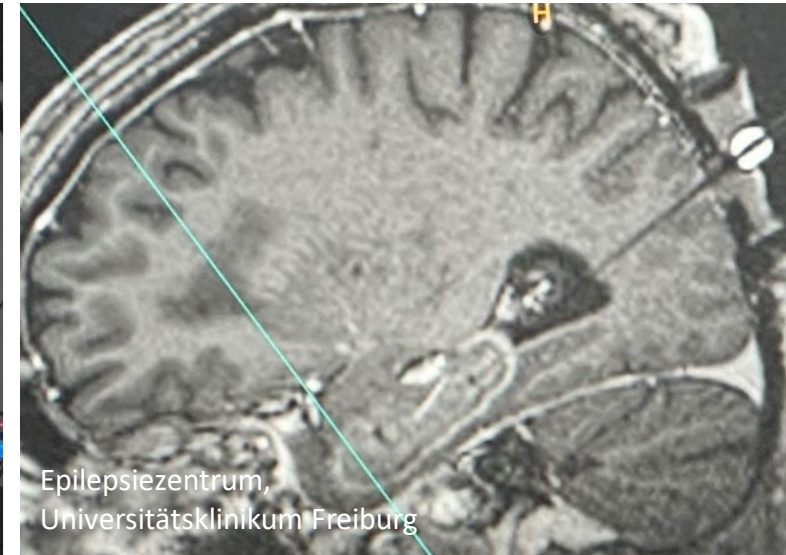


Epilepsiezentrum,
Universitätsklinikum Freiburg

Millimeter-genaue stereotaktische Einführung
und thermische Ausschaltung der Zielstruktur mittels Laser
(Prof. Dr. Coenen)



Epilepsiezentrum,
Universitätsklinikum Freiburg

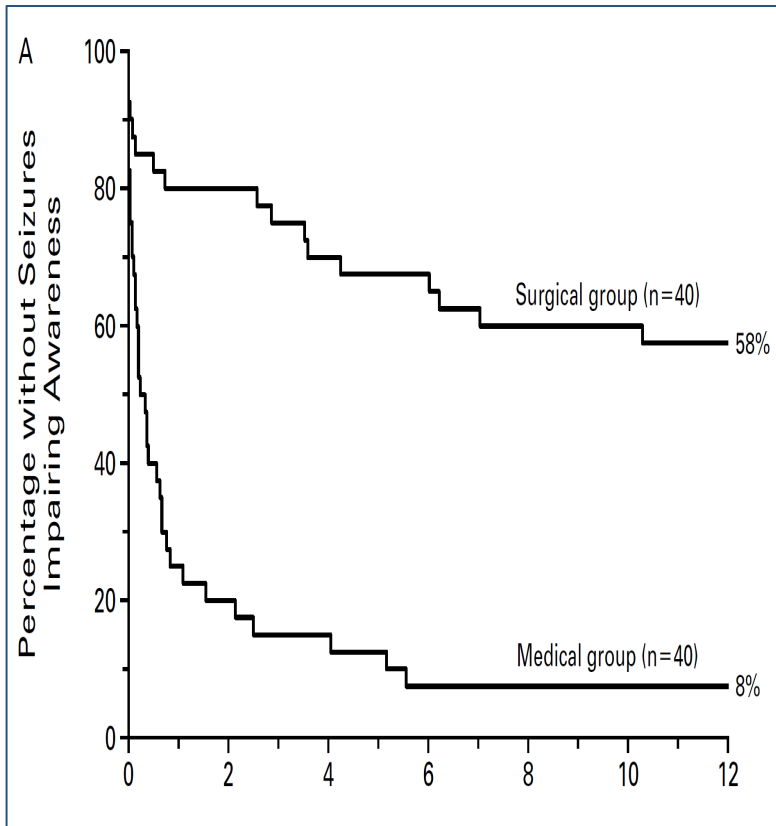


Epilepsiezentrum,
Universitätsklinikum Freiburg

Erfolgskontrolle nach LITT:
exakte Ausschaltung des epileptogenen
Areal(s) (*hier: Hippocampus*)

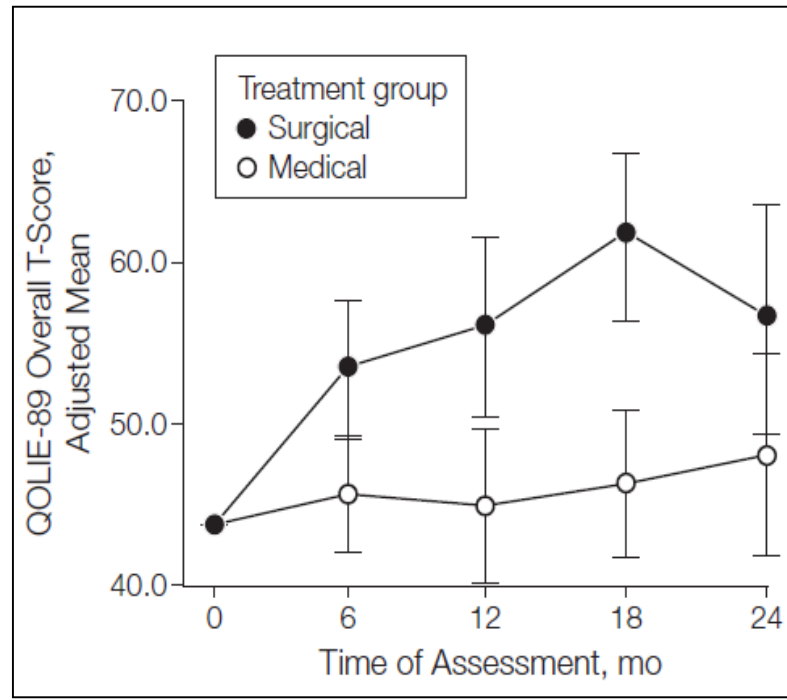


Evidenz für die Überlegenheit epilepsiechirurgischer Eingriffe im Vergleich zu fortgesetzter Pharmakotherapie aus prospektiven randomisierten Studien

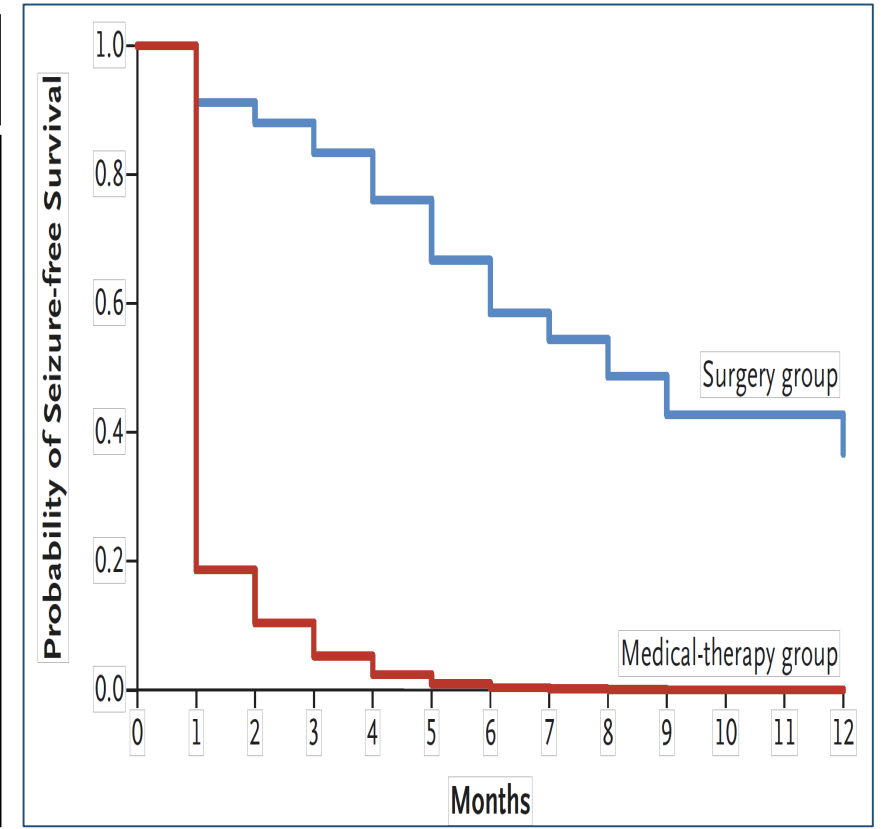


Wiebe S et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001;345:311-8.

0/23 medikamentös vs. 11/15 epilepsiechirurgisch behandelter Patienten 2J anfallsfrei

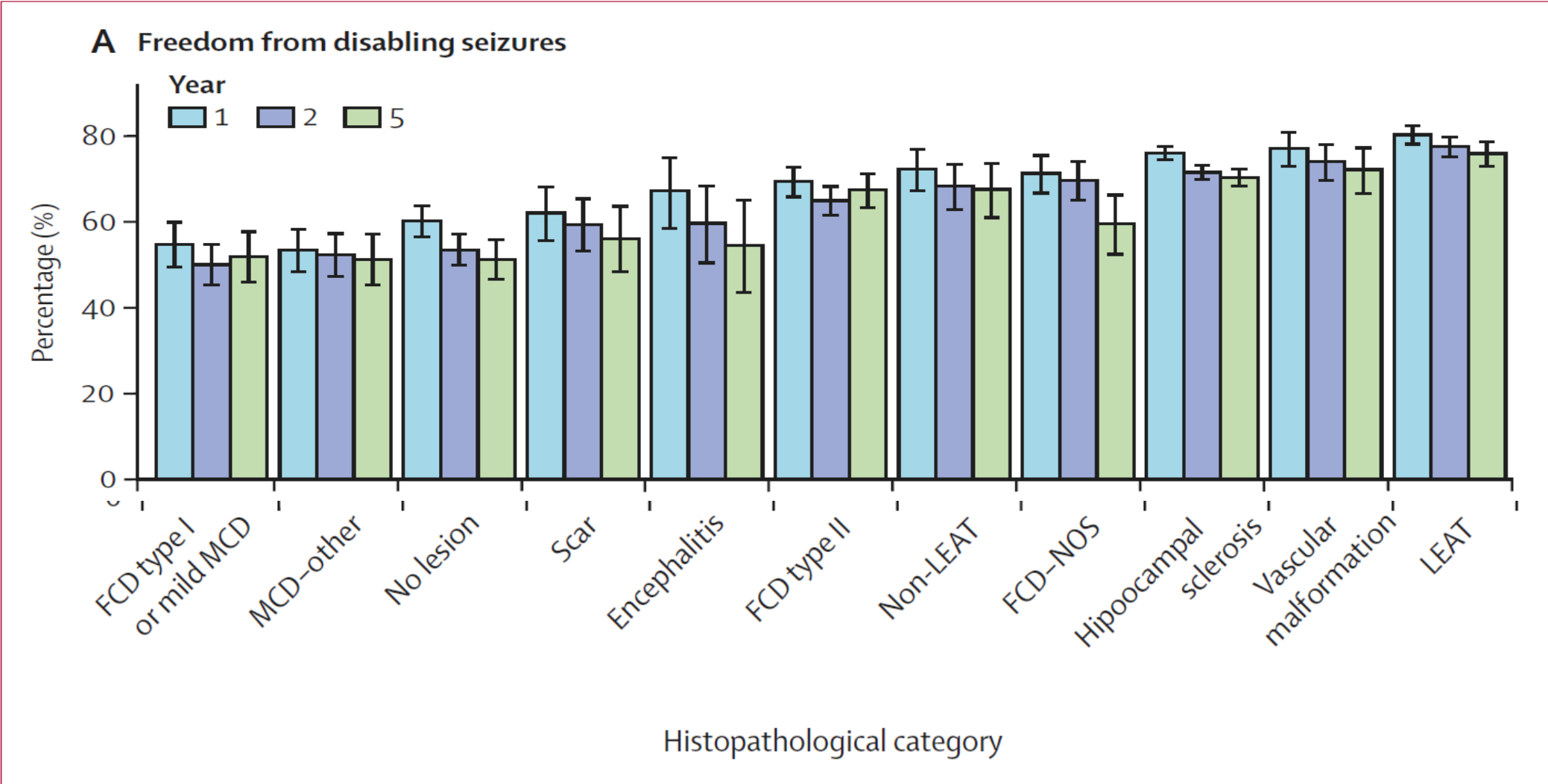


Engel et al. Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. JAMA. 2012;307:922-30



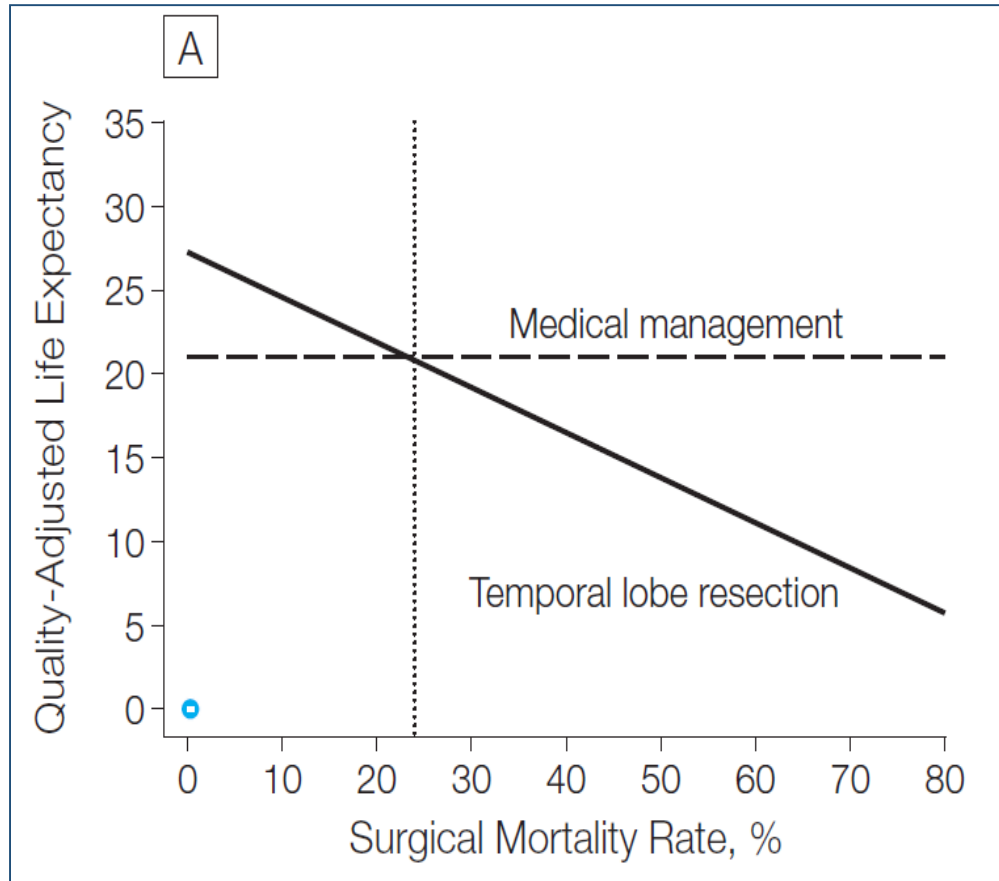
Dwivedi et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. N Engl J Med. 2017;377:1639-1647.

Postoperative Anfallsfreiheit in Abhängigkeit von der Ätiologie



Lamberink et al.; European Epilepsy Brain Bank writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. 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.

Relevanz einer operativen Behandlung für die Lebenserwartung



Die operative Behandlung einer gegenüber 2 AED pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie verlängert die mittlere Lebenserwartung bei einem 35-jährigem Mann mit TLE nach Versagen von 2 ASM gegenüber fortgesetzter med. Behandlung um > 5 Jahre

Die Epilepsiedauer bedingt die postoperativ erzielte Anfallsfreiheit

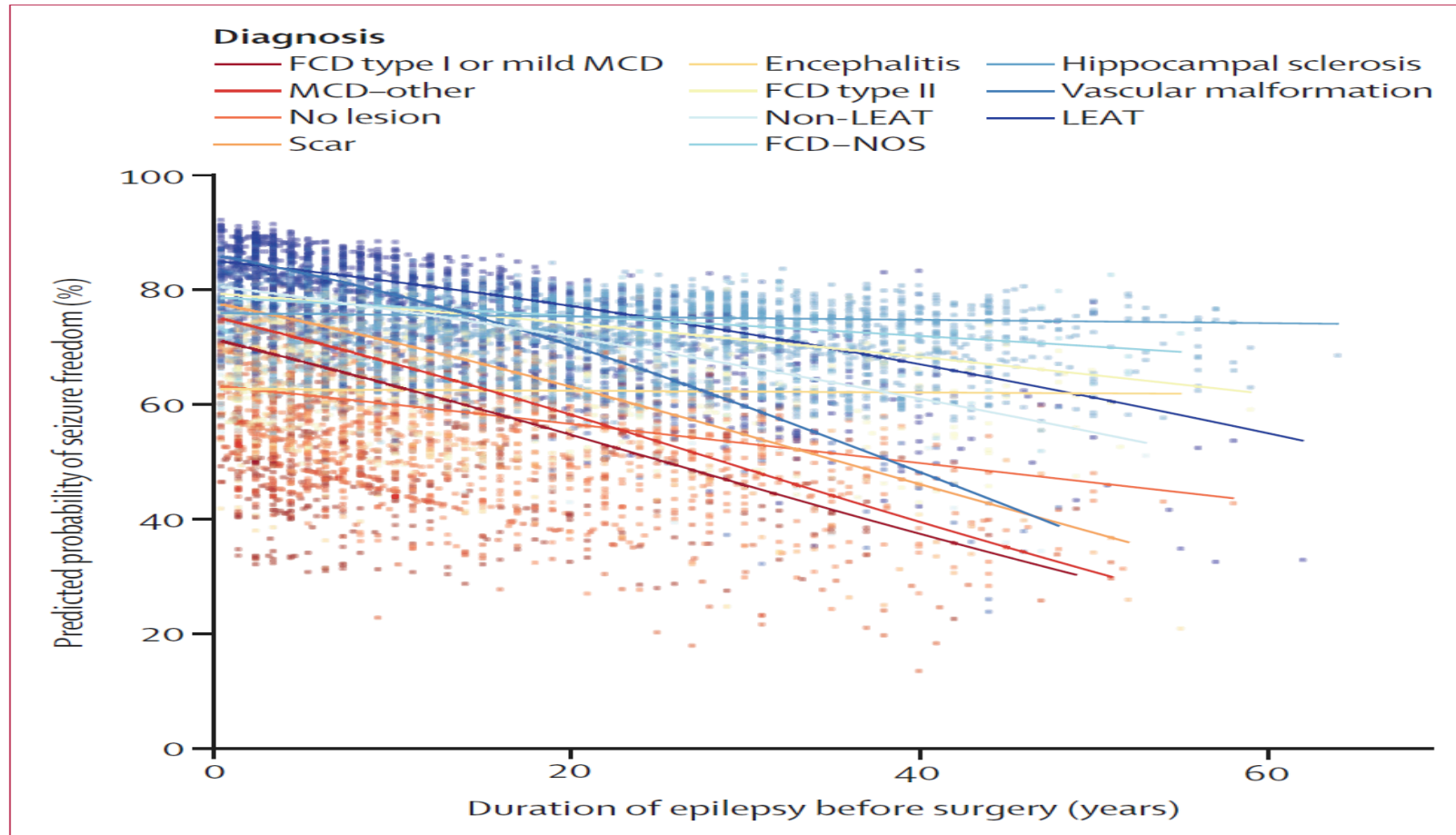
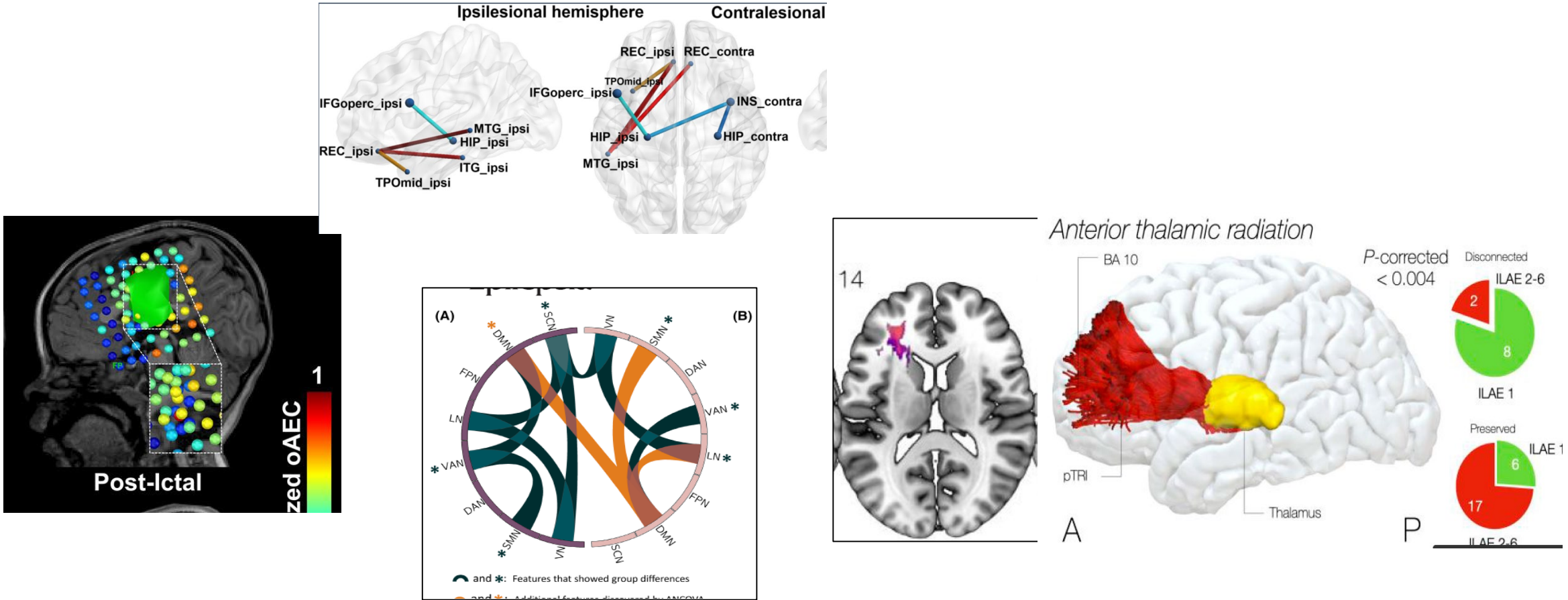


Figure 2: Predicted probabilities of freedom from disabling seizures at 2 years by duration of epilepsy, for the different histopathological diagnoses

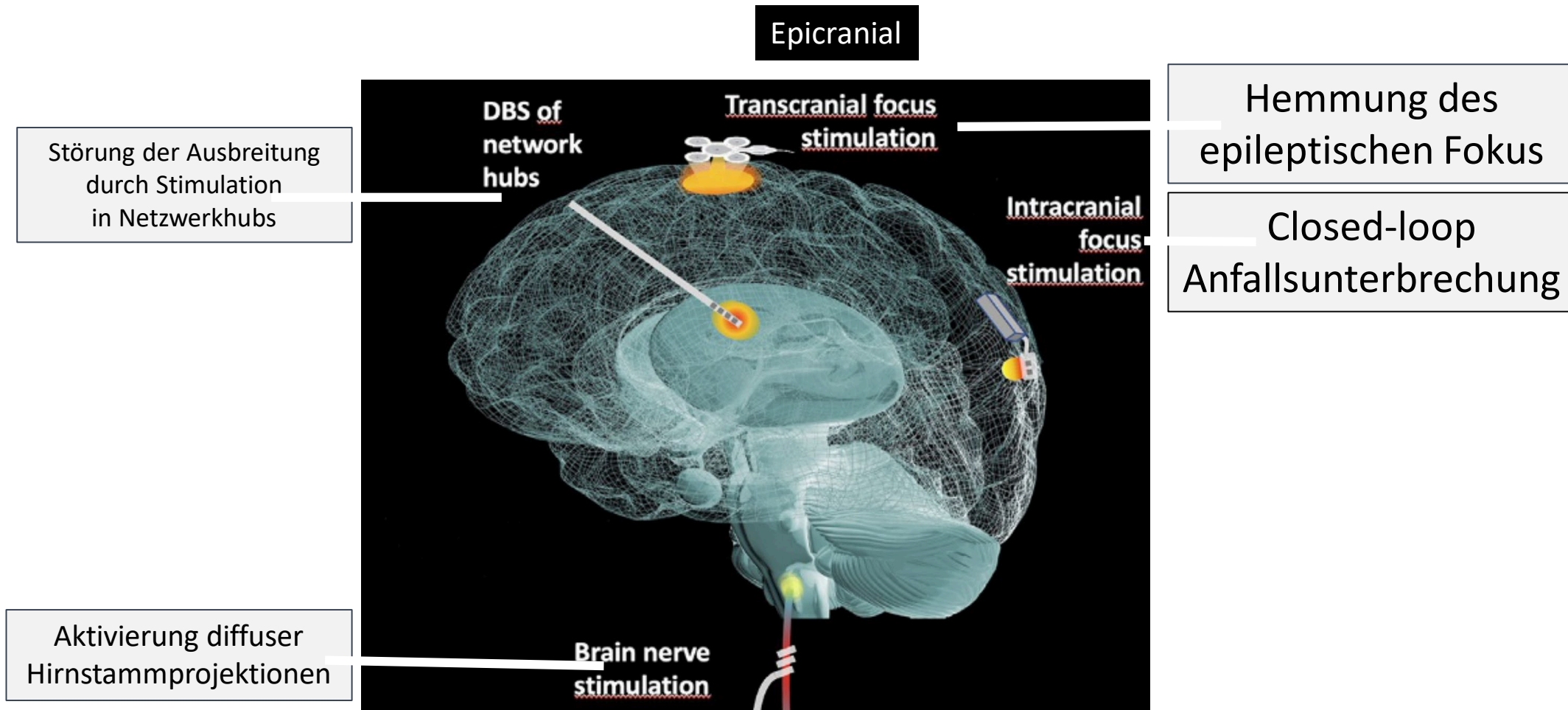
Lamberink et al.; European Epilepsy Brain Bank writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19:748-757.

Fortschritte bei der Vorhersage guter Operationskandidaten: Netzwerkanalysen mittels iEEG, Graphentheorie, PET-Korrelationen und Resting state-fMRI



Rijal et al. Functional connectivity discriminates epileptogenic states and predicts surgical outcome in children with drug resistant epilepsy. *Sci Rep.* 2023;13:9622
 Strýček et al. Metabolic connectivity as a predictor of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open* 2024;9:187-199
 Giampiccolo et al. Thalamostriatal disconnection underpins long-term seizure freedom in frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2023;146(6):2377

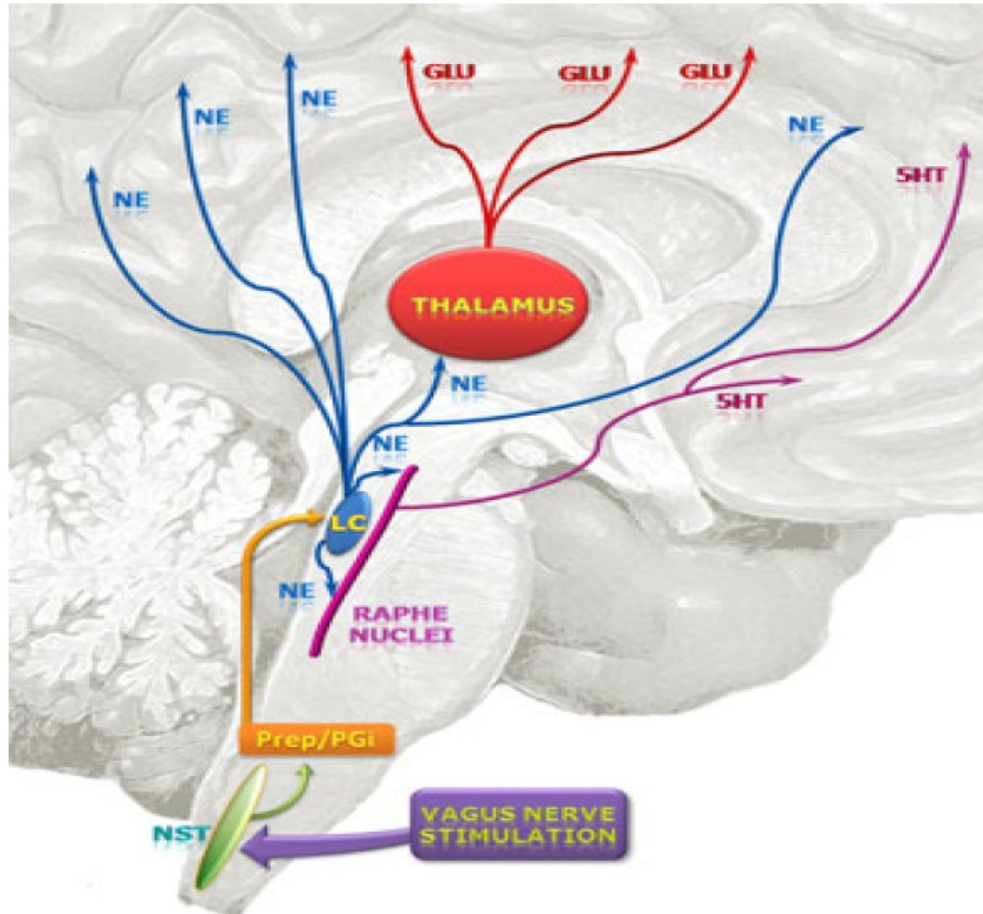
Neurostimulation bei pharmakorefraktärer Epilepsie:



Mod. nach: Schulze-Bonhage A. Principles of neurostimulation.

In: Rao V. NEUROSTIMULATION FOR EPILEPSY Advances, Applications, and Opportunities. Acad. Press 2023

Vagusnervstimulation: Wirkmechanismus

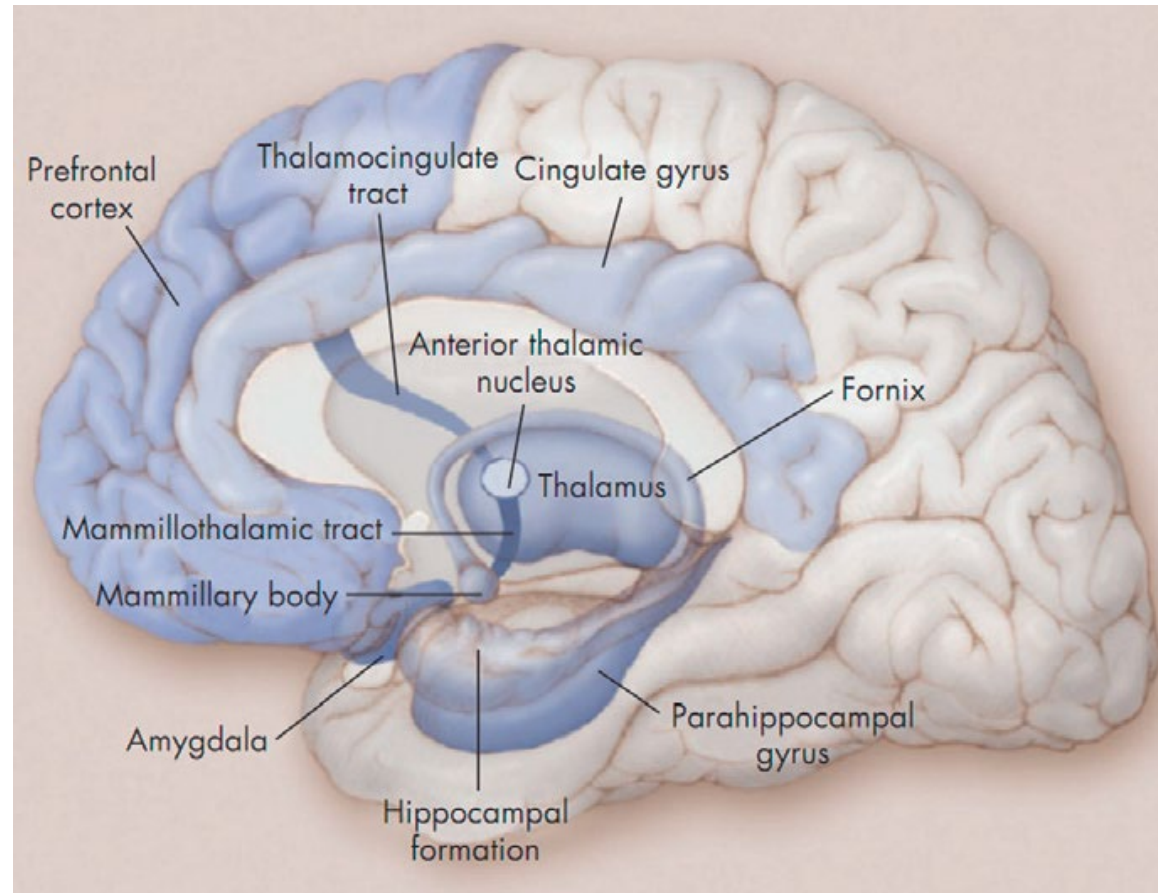
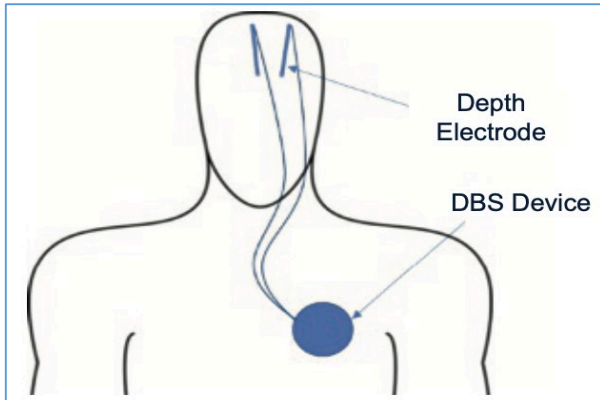


- Aktivierung noradrenerger (L. coeruleus) und serotoninerger (N. raphe) Hirnstammkerne



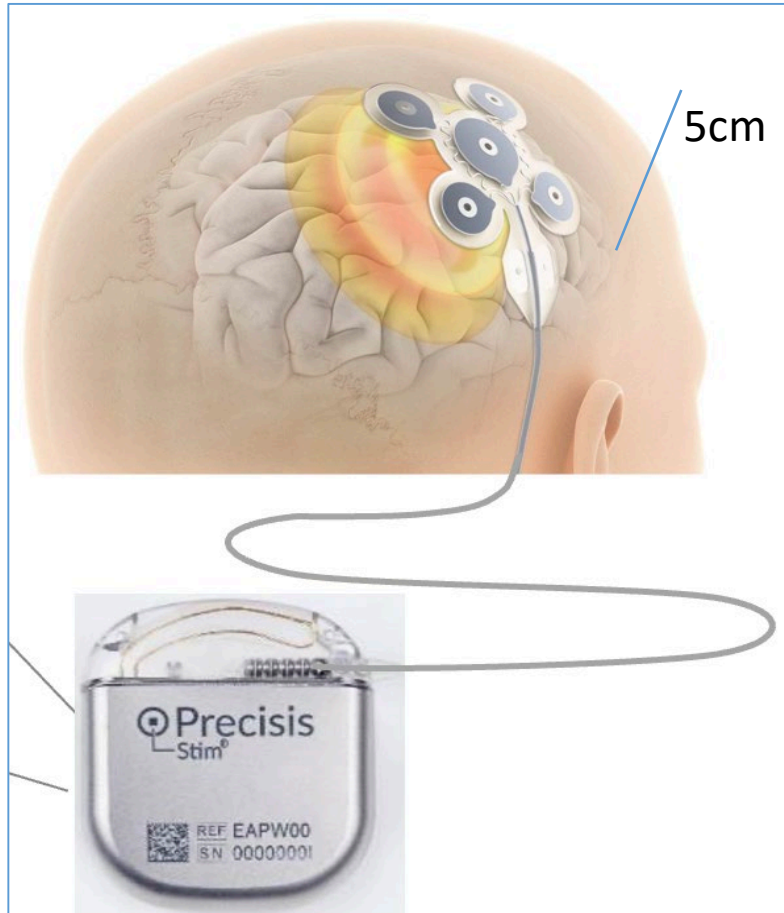
- Ausgedehnte Modulation kortikaler und subkortikaler Hirnaktivität

Stimulation der anterioren thalamischen Kerne: Modulation eines limbischen Netzwerk-Hubs



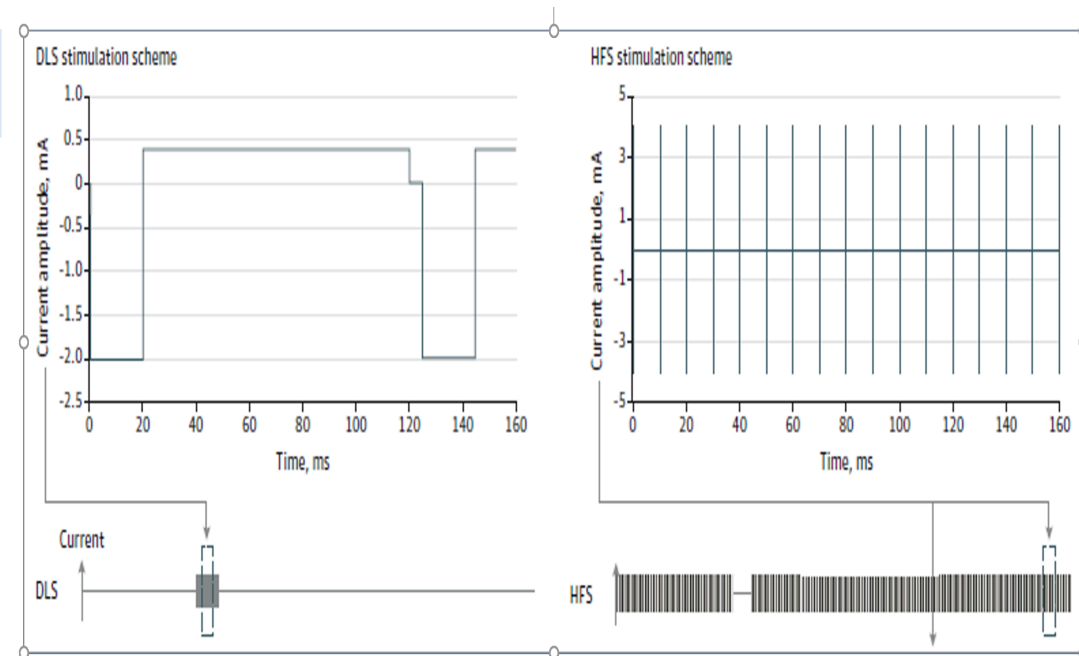
Hochfrequenzstimulation 145 Hz, 1 min on – 5 min off, 5V

Epicranielle fokale Kortexstimulation (FCS): kombinierte DC- und Hochfrequenzstimulation der Region der Anfallsgenerierung



DC-like-
stimulation

< 2 mA



Automated
High-frequency
stimulation

Patient-triggered
HFS

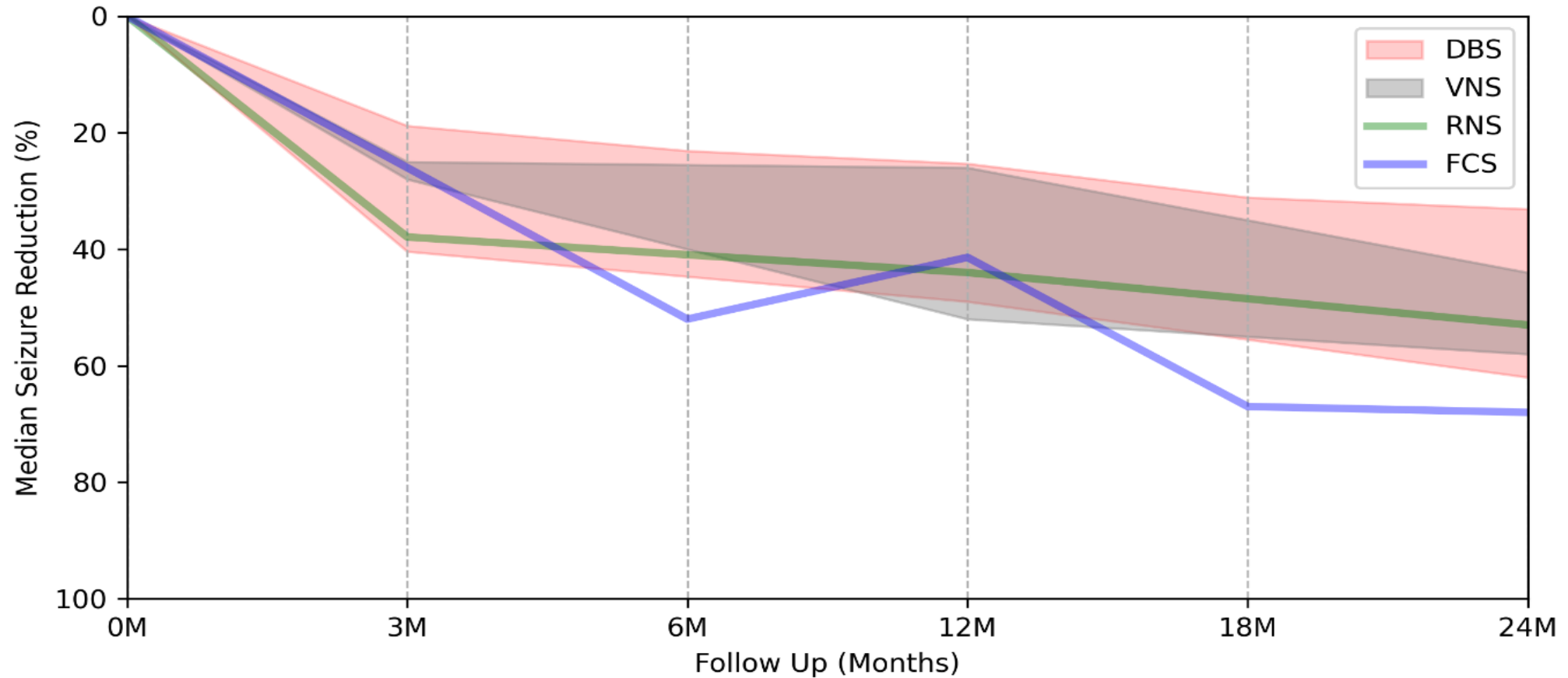
< 4 mA

- DC-like cathodal stimulation: 20 min/day
- High frequency stimulation: 100/s AC-Stimulation, every 2 minutes
- Patient-triggered ictal High Frequency Stimulation: variable, for 10-60s

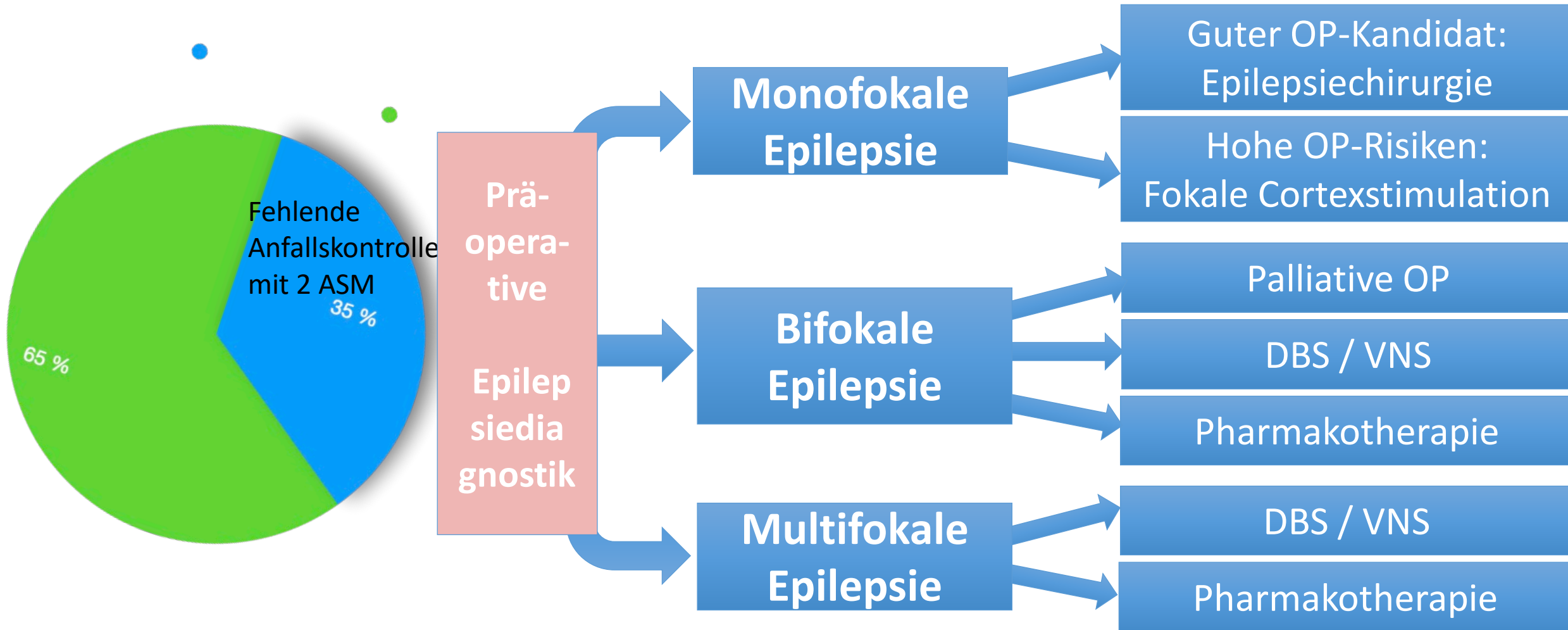
Subgaleale, epicranielle Platzierung
des 5-Kanal-Arrays mit Laplace-Design

Schulze-Bonhage et al. EASEE Study Group. Focal Cortex Stimulation
With a Novel Implantable Device and Antiseizure Outcomes
in 2 Prospective Multicenter Single-Arm Trials. JAMA Neurol. 2023;80:588-596.

Vergleichende Wirksamkeit von Neurostimulationsverfahren



Therapie-Sequenz zur Wahl nicht-medikamentöser Behandlungen bei fokalen Epilepsien



Zusammenfassung

- Epilepsien beruhen auf zeitweisen abnormalen neuronalen Synchronisationen in der Hirnrinde. Dies führen zu Sekunden-wenige Minuten dauernden Funktionsstörungen („Anfällen“)
- Die Art dieser Anfälle („Semiologie“) wird bedingt durch das involvierte Hirnareal
- Anfälle können akut symptomatisch bei Hirnschädigungen oder spontan bei einer entsprechenden Disposition (Epilepsie) auftreten
- Diagnostisch sind Anamnese, (Video-)EEG und MR-Bildgebung zentral
- Eine medikamentöse Langzeitprophylaxe führt zu vollständiger Anfallskontrolle bei 2/3 aller Epilepsiepatienten
- Bei fokalen Epilepsien erzielt ein epilepsiechirurgischer Eingriff bei weiteren 60-80% der Patienten Anfallsfreiheit
- Neurostimulationsverfahren können medikamentöse Behandlungen ergänzen

Kontakt

andreas.schulze-bonhage
@uniklinik-freiburg.de

www.epi-freiburg.de

