

1 Erster unprovocierter epileptischer Anfall¹

Christian G. Bien und Ulrich Specht

Fallbeispiel 1.1

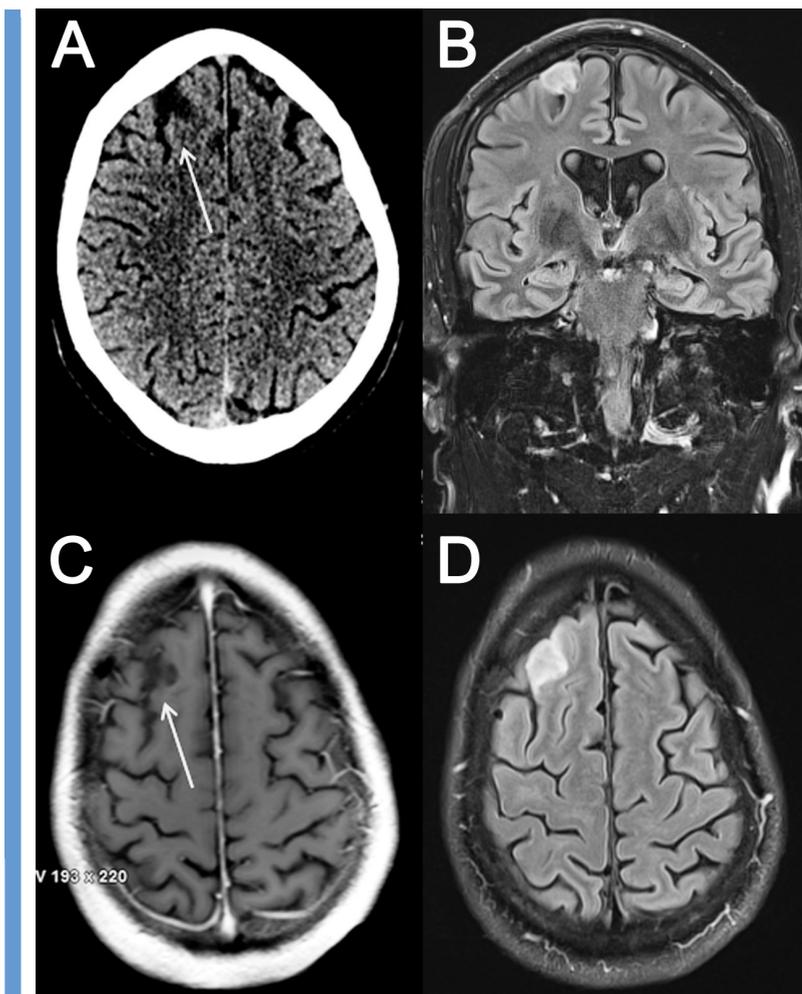
Ein 57-jähriger Vertriebsleiter erlitt einen erstmaligen unprovocierten tonisch-klonischen Anfall von ca. drei Minuten Dauer ohne beobachteten oder erinnerten fokalen Beginn. Es dauerte 20 Minuten, bevor der Patient kognitiv wiederhergestellt war. Während das postiktuale EEG frei von epilepsietypischer Aktivität war, zeigten die cerebrale Computertomografie (cCT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) eine rechts frontal kortikale Läsion, die kein Kontrastmittel aufnahm. Die neuroradiologische Diagnose lautete »Rindenastrozytom« (► Abb. 1.1).

Die erstbehandelnde Klinik dosierte zur Senkung des durch den Tumor erhöhten Anfallsrisikos Levetiracetam 1.000 mg/d ein. Eine Resektion des Tumors (um eine Histologie zur besseren Prognoseabschätzung zu erhalten, um das Tumolvolumen zu verkleinern und das Anfallsrezidivrisiko zu senken, also neurochirurgisch-epileptologische »Mischindikation«) lehnte der Patient ab. Wegen der besonderen beruflichen Problematik – zentraler Anteil seiner beruflichen Tätigkeit war das Autofahren – nahm der Patient das Angebot einer epilepsiespezifischen Rehabilitation in Bethel an. Hier wurde wegen der langen postiktualen Umdämmerung Gefährdungskategorie D nach den berufsgenossenschaftlichen Beurteilungsleitlinien festgestellt. Das Reha-Team stellte fest, dass angesichts des erhöhten Rezidivrisikos durch den Tumor für mindestens ein Jahr nach dem Anfall keine Fahreignung bestand und schlug verschiedene Alternativen zum Autofahren vor (Fahrassistenz, Innendienst, Bahnfahren, vorgezogener Ruhestand, und andersartige berufliche Nebentätigkeit). Er wurde wegen der fehlenden Fahreignung arbeitsunfähig entlassen.

Der Patient trat in den Vorruhestand und übernahm eine Dozententätigkeit. Er kam einmal jährlich in die epileptologische Sprechstunde. Unter fortgesetzter Levetiracetamtherapie mit durch Blutspiegelkontrollen belegter guter Adhärenz kam es vier Jahre später zu einem zweiten tonisch-klonischen Anfall. Das EEG blieb bei mehreren Wiederholungen unauffällig. Der Tumor wuchs nicht weiter. Die jüngste Verlaufsuntersuchung fand sieben Jahre nach dem ersten Anfall statt. Der Patient war beschwerdefrei und mit seiner sozialen und medizinischen Situation zufrieden.

1 Dieses Kapitel beruht zu großen Teilen auf folgender Publikation: Specht U, Bien CG (2018) Erster epileptischer Anfall im erwerbsfähigen Alter: Prognose-adaptiertes Management. *Akt Neurol* 45, 737–748.

Abb. 1.1:
(A) axiale Computertomogramm; der Tumor im rechten Frontallappen ist mit einem Pfeil markiert; (B) koronare Magnetresonanztomografie (MRT), Sequenz: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR); (C) axiale T1-gewichtete MRT mit Kontrastmittel (der Tumor nimmt kein Kontrastmittel auf); (D) axiale FLAIR-MRT



1.1 Diagnostisches Vorgehen nach dem ersten Anfall

Nach einem ersten Anfall sind nach Bast et al. (2017) die in Abbildung 1.2 dargestellten Fragen zu beantworten. Die in Tabelle 1.1 genannten Untersuchungen beantworten diese.

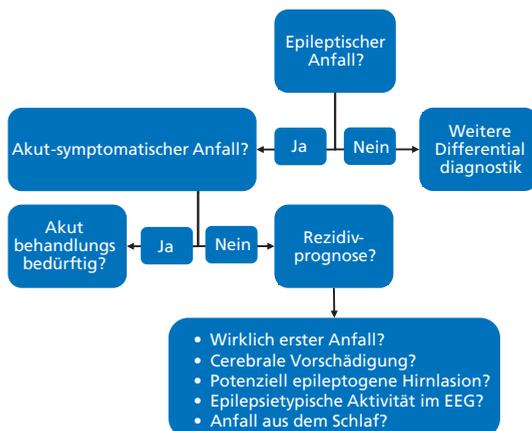


Abb. 1.2: Fragen, die nach einem erstmaligen Anfall zu beantworten sind (Specht und Bien 2018, © Georg Thieme Verlag KG)

Thema	Fragen, Untersuchungen
Anfallsanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • fokale Anfallszeichen: <ul style="list-style-type: none"> – zu Beginn: Aura? fokal-motorischer Beginn? – postiktual: Parese? Aphasie? • Anfall aus dem Schlaf? • Überzeugender Provokationsfaktor? • Cerebrale Vorschädigung bekannt? • unmittelbar vorausgehende »kleine« Anfälle (Absenzen, myoklonische oder psychomotorische Anfälle)? (Frühere Anfälle bedeuten die Diagnose einer Epilepsie.)
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • (lateraler) Zungenbiss? Einnässen? petechiale Blutungen periorbital/Gesicht? • fokal-neurologische Abweichungen (postiktual; als Hinweis auf ggf. zurückliegende cerebrale Schädigung)
EEG	<ul style="list-style-type: none"> • ideal: innerhalb von 72 Stunden postiktual • Fotostimulation und Hyperventilation • ggf. wiederholte Ableitungen +/- Schlafentzug.
MRT	<ul style="list-style-type: none"> • in Standard-Orientierung: T1 sagittal, T2-TSE axial, FLAIR axial & koronar, T1 koronar • Orientierung temporal anguliert: T2-TSE koronar. • nicht erforderlich: 3-Tesla-Technik
Labor (zum ggf. Nachweis einer akut-symptomatischen Anfallsgenese)	<ul style="list-style-type: none"> • Basislabor (inkl. Glucose, Elektrolyte, Harnstoff/Kreatinin) • Toxikologie nur bei entsprechendem Verdacht (z. B. Kokain, andere Stimulantien) • Lumbalpunktion: bei Hinweisen auf eine Enzephalitis • im Verlauf nach 24–48 Std: Kreatinkinase (CK): Erhöhung bis >1.000 U/l

Tab. 1.1: Checkliste Basisdiagnostik erster Anfall

Oft kann bereits nach der Anfallsbeschreibung und körperlichen Untersuchung ein epileptischer Anfall diagnostiziert werden. Eine Hirnbildgebung (akut cCT, im Intervall MRT) und (ggf. mehrere) EEG sind ergänzend immer erforderlich. Die kraniale Bildgebung dient einerseits zur Erkennung behandlungsbedürftiger Ursachen eines akut-symptomatischen Anfalls (z. B. Sinusvenenthrombose), wozu in der Regel eine CT ausreicht. Andererseits trägt die Bildgebung zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivanfalls mit seinen weitreichenden sozialen Konsequenzen bei (Krumholz et al. 2007; Krumholz et al. 2015). Hierfür ist die sensitivere MRT besser geeignet. Sie wird von der DGN-Leitlinie in ≤ 4 mm dicken Schichten in Standardangulierung (soweit nicht anders angegeben) mit den folgenden Sequenzen empfohlen (Bast et al. 2017):

- T1 sagittal und koronar
- T2 axial und koronar (Letztere temporal anguliert)
- FLAIR axial und koronar

Die Ausbeute an epilepsietypischer Aktivität steigt, wenn das EEG innerhalb von 72 Stunden nach einem ersten unprovokeden Anfall abgeleitet wird (Debicki 2017) oder der Patient in Leichtschlaf fällt (Hoppe et al. 2007a). Das vielfach geübte Vorgehen, hierzu einen vorherigen Schlafentzug zu verordnen, birgt das Risiko einer Anfallsprovokation und ist daher nur bei negativem Routine-EEG inklusive Schlafaufzeichnung vertretbar (Bast et al. 2017). Nach mehr als vier Routine-EEGs ohne epilepsietypische Potentiale ist die Chance, mit einer weiteren Routine-Ableitung epilepsietypische Potentiale zu erfassen, nur noch gering (Debicki 2017).

Differentialdiagnosen

Zwei häufige Differenzialdiagnosen: Synkope und psychogener nichtepileptischer Anfall

Die Merkmale der beiden wichtigsten Differenzialdiagnosen (Synkope und psychogener nichtepileptischer Anfall) sind in Tabelle 1.2 aufgelistet. Bei diagnostischer Unsicherheit hinsichtlich der Einordnung des ersten Anfallsereignisses sollte eine Vorstellung in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen (Bast et al. 2017).

Tab. 1.2: Checkliste bezüglich der beiden wichtigsten Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle

Die drei wesentlichen anamnestisch erhebbaren Merkmale ...	
psychogener nichtepileptischer Anfälle	(neurokardiogener) Synkopen
fluktuierende Symptomatik, von außen modifizierbar	häufige Prodromi (unsystematischer Schwindel, Blässe, »die Sinne schwinden«)
geschlossene Augen	oft Auslöser: langes Stehen, Schmerz, Ekel u. a.
Dauer > 10 Minuten	rasche Reorientierung (< 30 Sekunden)

1.2 Entscheidung über antiepileptische Pharmakotherapie

1.2.1 Gespräch mit dem Patienten

Die Vermittlung der Diagnose »epileptischer Anfall« ist von zentraler Bedeutung für die medizinische und soziale Prognose. Der Patient sollte verstanden haben,

- dass der Anfall Folge einer pathologischen neuronalen Erregbarkeit war.
- dass dabei (laienhaft oft als Erklärung angeführte) psychosomatische Faktoren (»Stress«) allenfalls nachrangigen Einfluss hatten.
- dass grundsätzlich ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Rezidivrisiko besteht, dessen Höhe von der Ätiologie des Anfalles und der Befundkonstellation abhängt.

Bei einem unprovzierten Anfall sollte mit dem Patienten besprochen werden, welche Argumente – einschließlich persönlicher Präferenzen – für oder gegen eine Medikation sprechen (► Kasten 1.1). Eine Pharmakotherapie ist die einzige wissenschaftlich belegte Maßnahme, die das Rezidivrisiko senken kann (Wiebe et al. 2008). Über die ersten zwei Jahre hinweg beträgt diese Senkung 7%. Mit anderen Worten: Man muss 14 Patienten nach einem ersten Anfall behandeln, um einen von ihnen zusätzlich vor einem Rezidiv zu bewahren. Die Effizienz einer Pharmakotherapie nimmt mit der Anzahl risikoerhöhender Befunde zu: zerebrale Vorschädigung, epilepsietypische Aktivität, potenziell epileptogene Läsion (Bonnett et al. 2014; Kim et al. 2006), ► Abb. 1.3 E und F, ► Hintergrundinformationen 1). Bei niedrigem Rezidivrisiko lässt sich kein Effekt einer antiepileptischen Therapie belegen, wohl aber bei höherem Risiko (Kim et al. 2006). Anfallsfreie Mindestfristen in Bezug auf berufliche Eignung und Fahreignung können durch eine antiepileptische Medikation verkürzt werden (► Kasten 1.1, ► Tab. 1.3, Bundesanstalt für Straßenwesen 2019, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V. (DGUV) (Hrsg.) 2015). Man sollte dem Patienten für den Akzeptanz- und ggf. Entscheidungsprozess bezüglich einer medikamentösen Therapie Zeit geben (stationär: z. B. bis zum Folgetag; Praxis: Wiedervorstellungstermin vereinbaren).

Entscheidung über antiepileptische Behandlung zusammen mit dem Patienten treffen.

Pharmakotherapie ist die einzige Maßnahme, um das Rezidivrisiko nach unprovziertem Anfall zu mindern.

- Merkmale/Merkmalsskombinationen für ein erhöhtes Rezidivrisiko
 - epilepsietypische Aktivität im EEG
 - potenziell epileptogene Läsion
 - fokale Anfallssemiologie
 - Anfall aus dem Schlaf
- Alter
- Gute Prognose auf Anfallsfreiheit unter Antiepileptika

Kasten 1.1:
Argumente zugunsten einer antiepileptischen Pharmakotherapie

- Berufliche Risiken (z. B. zur Verkürzung von anfallsfreien Wartezeiten)
- Notwendigkeit Auto zu fahren
- Gefährdung im Falle anfallsbedingter Stürze (z. B. Osteoporose, Marcumarisierung)
- persönliche Präferenz (z. B. Stigmatisierungsbefürchtungen beruflich/privat)
- kein aussichtsreicher Ansatz für nichtmedikamentöse Maßnahmen (z. B. Lebensstil-Änderung wie Vermeidung von drastischem Schlafmangel)

1.2.2 Auswahl des ersten Antiepileptikums

Auswahl des ersten
Medikaments von
nachrangiger
Wichtigkeit

Die Frage nach der geeigneten antiepileptischen Substanz ist – angesichts weitgehend fehlender Wirksamkeitsunterschiede – zweitrangig im Vergleich zu einer sorgfältigen und tragfähigen Entscheidung des Patienten für oder gegen eine antiepileptische Medikation, zumal dieser die Substanzauswahl meist dem Arzt überlassen wird. Unsere Empfehlungen sind Lamotrigin (erste Zieldosis: 300 mg/d, langsame Aufdosierung, siehe Fachinformation), Levetiracetam (1.000 mg/d, in einer Woche aufzudosieren) oder Lacosamid (300 mg/d, in wenigen Tagen aufzudosieren) bei Hinweisen für eine fokale Iktogenese und Valproinsäure (1.000 mg/d, in wenigen Tagen aufzudosieren), Lamotrigin oder Levetiracetam (wie zuvor) bei Hinweisen auf einen generalisierten Anfallsbeginn.

Tab. 1.3: Fahreignungsleitlinien und berufliche Leitlinien nach erstem epileptischem Anfall (vereinfachte Darstellung, zu Einzelheiten siehe Bundesanstalt für Straßenwesen 2019; Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV) (Hrsg.) 2015)

Fahreignung für Kfz	Gruppe 2	Gruppe 1	Nicht relevant für Kfz-Leitlinien	Nicht relevant für Kfz-Leitlinien
Berufliche Eignung: Schwere des Verletzungsrisikos bzw. der Fremdgefährdung im Falle eines Rezidivfalltes	hohes Risiko Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> • Tätigkeiten in >3m Höhe mit Absturzgefahr • Tätigkeiten mit explosiven Stoffen 	mittleres Risiko Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> • Tätigkeiten bis 3 m Höhe • Alleinarbeit mit Kindern ≥ 3 J. 	leichtes Risiko Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> • Tätigkeiten mit kleinen Handwerkzeugen • Alleinarbeit mit Erwachsenen 	kein relevantes Risiko Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> • Einfache Montagetätigkeiten, Büro, Verkauf
proviziertem Anfall mit vermeidbarem Provokationsfaktor	6 Monate (ohne AED)	3 Monate	keine	keine
unproviziertem Anfall ohne Hinweise für eine beginnende Epilepsie	2 Jahre (ohne AED)	6 Monate	3 Monate	keine
unproviziertem Anfall mit Hinweisen für eine beginnende Epilepsie	5 Jahre (ohne AED)	<ul style="list-style-type: none"> • Fahreignung: keine Regelung • Beruf: ein Jahr* 	6 Monate	keine

* kann bei Beginn einer Therapie mit Antiepileptika ggf. verkürzt werden.

1.3 Sozialmedizinische und rehabilitative Aspekte

1.3.1 Rehabilitation nach erstem Anfall

Option Epilepsie-Reha Patienten mit erstem epileptischem Anfall haben ein relevantes Risiko einer nachteiligen sozialen Entwicklung. Bestehen berufliche Schwierigkeiten (drohender Arbeitsplatzverlust, fehlende berufliche Eignung, z. B. bei einem LKW-Fahrer), sollte die Indikation zu einer speziellen medizinischen Rehabilitation für Anfalls Kranke geprüft werden, insbesondere bei

- ausgeprägten emotionalen Belastungen (z. B. anfallsbezogenen Ängsten, Stigmatisierungserleben)
- Klagen über kognitive Einbußen
- bleibenden Zweifeln des Patienten an der Diagnose
- hohem Informationsbedürfnis

Die entsprechenden Leitlinien der Deutschen Rentenversicherung beschränken medizinische Rehabilitation explizit nicht auf Patienten mit chronifiziertem oder therapieschwierigem Epilepsieverlauf (Deutsche Rentenversicherung 2010).

1.4 Weiterführende ambulante neurologische Betreuung

Ist die Entscheidung zur antikonvulsiven Pharmakotherapie gefallen, beginnt eine langfristige Behandlungsbeziehung zwischen ambulant tätigem Neurologen und dem Betroffenen. Drei große Themenfelder prägen die in der Regel initial halbjährlichen, später weiter auseinanderliegenden Kontakte:

Monitoring der Verträglichkeit

Bei den Natriumkanalblockern sind motorische Nebenwirkungen bei höheren Blutspiegeln möglich, die man durch Prüfung von Halte- und Intentionstremor sowie der Augenfolgebewegungen (sakkadiert? Blickrichtungsnystagmus?) erfasst. Bei anderen Antikonvulsiva sind psychische und kognitive Nebenwirkungen wahrscheinlicher, die durch Erhebung des psychopathologischen Befundes mithilfe kurzer Inventare (z. B. NDDI-E (Brandt et al. 2014), GAD-7 (Löwe et al. 2008)) und Bedside-Testungen (z. B. »EpiTrack«²), in Einzelfällen auch eingehendere psychiatrische oder neuro-

2 Zu beziehen über Fa. Eisai, Frankfurt Deutschland.

psychologische Untersuchungen erfasst werden. Nicht selten sind allerdings in der Klientel der Neuerkrankten Klagen über »kognitive« Beeinträchtigungen (Konzentration, Gedächtnis etc.) auf emotionale Belastungen zurückzuführen (Velissaris et al. 2009). Regelmäßige Laborkontrollen werden nicht empfohlen; sie sollten bei klinischen Hinweisen auf eine Nebenwirkung erfolgen (z. B. Anfallszunahme oder Übelkeit als mögliche Zeichen einer Hyponatriämie) (Zaccara et al. 2007). Bei jungen Frauen sind die Besonderheiten bei Verhütung, Schwangerschaftsplanung und Schwangerschaft zu beachten (Müffelman und Bien 2016).

Monitoring der Wirksamkeit

Da das Ausbleiben von Anfällen der einzige Parameter ist, der die Wirksamkeit einer antiepileptischen Therapie widerspiegelt, ist die möglichst zuverlässige Erfassung von Anfällen von zentraler Bedeutung. Viele Patienten registrieren symptomarme Anfälle mit Bewusstseinsstörung (z. B. Absencen, fokale Anfälle mit Automatismen) selber nicht, seltener auch tonisch-klonische Anfälle nicht (Hoppe et al. 2007b). Daher muss eigen- und fremdanamnestisch gezielt auch nach indirekten Anfallshinweisen (z. B. Zungenbiss-Verletzung, Einnässen, anderweitig nicht erklärbar Abgeschlagenheit) gefahndet werden. In Einzelfällen kann man auch mit dem Patienten verabreden, nach einem mutmaßlichen Anfall ein postiktuales EEG ableiten zu lassen und/oder nach 24–48 Stunden einen CK-Wert bestimmen zu lassen (Brigo et al. 2015). Gelegentlich wird auch in einem routinemäßig durchgeführten EEG ein Anfall aufgezeichnet, den der Patient und seine Angehörigen bislang nicht wahrgenommen oder fehlgedeutet haben.

Adhärenz

Gerade bei Patienten, bei denen eine antiepileptische Therapie neu begonnen wurde, sowie bei langen Verläufen ohne Anfallsrezidiv ist die Einnahmetreue bedroht (Specht 2008). Daher ist die Sicherung der Adhärenz zum vereinbarten Therapieregime die vielleicht wichtigste Aufgabe der Begleitung von Patienten nach erstmaligem Anfall. Blutspiegelkontrollen morgens vor Tabletteneinnahme unterstützen die Bearbeitung dieses Themas. Informativer, weniger kränkend und wirksamer als die Frage, ob regelmäßig eingenommen wird, ist die Erkundigung, *wie* der Patient seine Tabletten einnimmt. Die beste Kontrolle hat er mit Verwendung eines Medikamentendosierers (Wochenbox). Beim Gespräch über diese Einnahmehilfe erläutern wir auch unser Prinzip, vergessene Dosen nachzunehmen. Dies steht zwar im Gegensatz zu den Empfehlungen in den Packungsbeilagen vieler Antiepileptika und kann im Einzelfall zu vorübergehenden Nebenwirkungen führen, sichert aber einen ausreichend hohen Blutspiegel (May et al. 2018). Wir thematisieren auch regelmäßig den Vorteil einer Blutspiegeluntersuchung kurz nach einem Rezidivanfall, um einen Spiegelabfall als

Sicherung der Adhärenz: gerade bei langen Verläufen ohne Anfall eine besondere Herausforderung

möglichen ursächlichen Faktor von einer unzureichenden Wirksamkeit des Antiepileptikums unterscheiden zu können (Specht 2008).³

1.5 Zusammenfassung

- Nach einem ersten Anfall ist zunächst der Ausschluss oder Nachweis (und ggf. spezifische Behandlung) einer akut-symptomatischen Ursache vorrangig. Wenn es sich um einen unprovoked Anfall handelt, ist die Abschätzung der individuellen Prognose wichtig, nicht so sehr, ob die Diagnose »Epilepsie« lautet oder nicht.
- Die Rezidivwahrscheinlichkeit wird erhöht durch
 - mehr als einen vorangehenden Anfall
 - epilepsietypische Aktivität im EEG
 - potenziell epileptogene Hirnläsion in der Bildgebung
 - Auftreten des Anfalles aus dem Schlaf
- Die Entscheidung für oder gegen eine antiepileptische Therapie wird gemeinsam mit dem Patienten unter Berücksichtigung seines persönlichen Rezidivrisikos und seiner persönlichen Präferenz getroffen.
- Die Auswahl des Antiepileptikums innerhalb der für fokale oder generalisierte Anfälle empfehlenswerten Substanzen ist nachrangig.
- Entscheidend für die Adhärenz des Patienten ist ein tragfähiges Therapiebündnis, das durch Verlaufsuntersuchungen erneuert und gesichert wird.

Hintergrundinformationen 1 Rezidivrisiko

Akut-symptomatischer vs. unprovoked Anfall:
unterschiedliche Wiederholungsrisiken

Ein erster epileptischer Anfall zum Zeitpunkt einer als Ursache plausiblen, klar identifizierbaren systemischen gesundheitlichen Störung (z. B. Intoxikation) oder im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten cerebralen Schädigung (i. d. R. innerhalb von sieben Tagen; z. B. intracerebrale Blutung) wird »akut-symptomatisch« genannt (obsoleter Begriff: »Gelegenheitsanfall«) (Beghi et al. 2010). Ein akut-symptomatischer Anfall hat ein viel geringeres Wiederholungsri-

³ Das Merkblatt für Patienten »Serumspiegeluntersuchung nach Anfallsrezidiv« kann bei der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie bezogen werden (E-Mail: office@dgfe.de, Service-Telefon: 0700-13141300).