

Was ist zu tun?

Pharmakoresistente Epilepsie mit diffusen Läsionen

Violeta Echeverria Martin^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Serge Vulliémot^b; Prof. Dr. med. Shahan Momjian^c; Prof. Dr. med. Andrea Rossetti^d; Dr. med. Paola Vassallo^d

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service de neurologie, Hôpitaux universitaires Genève (HUG), Genève;

^c Service de neurochirurgie, HUG, Genève; ^d Service de neurologie, CHUV, Lausanne

Hintergrund

Epilepsie betrifft beinahe 1% der Allgemeinbevölkerung [1]. In der Schweiz sind etwa 60 000 bis 80 000 Menschen davon betroffen und werden pro Jahr rund 4500 Neudiagnosen gestellt [2]. Die medikamentöse Therapie ist der erste Pfeiler der Behandlung, mit einer geschätzten Ansprechrates von 60–70%.

Wenn trotz einer angemessenen medikamentösen Behandlung (also der ordnungsgemässen Anwendung zweier geeigneter Antikonvulsiva) weiterhin Anfälle auftreten, spricht man von «Pharmakoresistenz» [3]. Dies betrifft etwa 14% der Menschen mit Epilepsie in der Allgemeinbevölkerung und 36% in klinischen Kohorten [4]. Eine mögliche chirurgische Behandlung sollte bei jeder Form von pharmakoresistenter Epilepsie unverzüglich erwogen werden [5], um die mit diesem Zustand verbundenen Auswirkungen in Form kognitiver Defizite, psychiatrischer Komorbiditäten und unerwünschter Wirkungen von Antikonvulsiva (sexuelle und metabolische Dysfunktion, Schlafstörungen) zu verringern. Darüber hinaus ist schlecht kontrollierbare Epilepsie mit einer erhöhten Mortalität verbunden, entweder als direkte Folge der Anfälle (etwa plötzlicher, unerwarteter Tod [«sudden unexpected death in epilepsy» – SUDEP] in Verbindung mit autonomer Dysfunktion, Status epilepticus, Unfällen, Ertrinken) oder indirekt (etwa Aspirationspneumonie, Selbstmord, Komorbiditäten, Nebenwirkungen von Antikonvulsiva oder psychiatrischen Medikamenten). Diese Situation führt ebenfalls zu wiederholten Spitalaufenthalten und iatrogenen Komplikationen (Intubation, Infektionen, Behandlung) und wirkt sich auf die Ausgaben im Gesundheitswesen aus [6–10].

Wir beschreiben in diesem Artikel den klinischen Fall eines jungen Patienten mit fokaler Epilepsie, die strukturell bedingt ist und eine ausgedehnte Region der rechten Hemisphäre

betrifft. Nach einer über zehnjährigen Entwicklung, die zur Verschlechterung tendierte, wurde bei ihm nach prächirurgischer Diagnostik eine gezielte Resektion der epileptogenen Zone als palliative Massnahme mit sehr gutem Verlauf durchgeführt. Der Fall zeigt den Nutzen der chirurgischen Behandlung bei pharmakoresistenter Epilepsie, selbst wenn die strukturellen Läsionen und elektroenzephalographischen Anomalien sehr ausgeprägt sind.

Fallbericht

Anamnese und Klinik

Ein 33-jähriger Familienvater wird an unsere Abteilung überwiesen, um nach einem Umzug die epileptologische Betreuung fortzusetzen. Der Patient, der in der Anamnese kein besonderes Ereignis aufweist, wurde termingerecht als Kind nicht verwandter, kaukasischer Eltern geboren. Die Familienanamnese ist positiv für Epilepsie (Cousin väterlicherseits). In der Neonatalperiode hatte der Patient keinerlei Beschwerden. Er erwarb ein Eidgenössisches Fähigkeitszeugnis (EFZ) und arbeitete als Uhrmacher.

Im Alter von 19 Jahren erlitt der Patient im Schlaf einen ersten epileptischen Anfall mit bilateral tonisch-klonischem Verlauf. Die weitere Entwicklung war von anhaltenden, stets generalisierten, vorwiegend im Schlaf auftretenden Anfällen mit unterschiedlicher Häufigkeit (fünfmal pro Tag bis einmal in zwei Monaten) und einer Dauer von 1–5 Minuten geprägt. Gelegentlich bemerkte er Prodrome in Form von Schwindel und beidseitigem Tinnitus, trotz Behandlung mit Brivaracetam, Oxcarbazepin und Lamotrigin.

Im Alter von 31 Jahren verschlechterte sich der klinische Zustand deutlich, wobei zunächst von einer schlechten Arzneimitteladhärenz und Anfällen die Rede war, die durch einen ungesunden Lebensstil hervorgerufen wurden. Bei

seinem Spitaleintritt zwei Jahre später hatte er mehrere Episoden krampfartiger und fokaler Anfälle mit Myoklonien vorwiegend der linken Körperhälfte, Kopfversion nach rechts und Kontaktverlust, was zu mehreren Stürzen führte. Schliesslich traten die Anfälle täglich auf und der kognitive Zustand des Patienten verschlechterte sich merklich, sodass er bei allen Alltagsaktivitäten, insbesondere der Betreuung seiner Kinder, eingeschränkt ist.

Nach Ergänzung der Dreifachtherapie mit Clobazam erhält der Patient eine antikonvulsive Vierfachtherapie. Trotz der Versuche, die Behandlung anzupassen, beobachten wir Anzeichen von Toxizität (Symptome des Zentralnervensystems mit psychomotorischer Verlangsamung und einigen bilateralen Myoklonien).

In Bezug auf die auslösenden Faktoren wird die Compliance während der Hospitalisation überprüft. Durch eine umfassende labormedizinische Abklärung können andere metabolische oder infektiöse Faktoren ausgeschlossen werden.

Prächirurgische Diagnostik

Der interiktale klinische Befund zeigt eine psychomotorische Verlangsamung, eine Dysarthrie, bei der die Artikulation verständlich bleibt, sowie negative und positive posturale Myoklonien der linken oberen und unteren Extremitäten. Der neuropsychologische Befund ergibt Anzeichen von Aufmerksamkeitsverzerrung zugunsten der linken Seite (visuell und motorisch), eine schwere Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses und eine schwere anterograde verbale Gedächtnisstörung, eine mässige anterograde nonverbale Gedächtnisstörung, eine mässige exekutive Dysfunktion und eine mässige, nicht lateralisierte Aufmerksamkeitsstörung.

Ein Langzeit-Video-Elektroenzephalogramm (-EEG) dokumentiert mehrmals pro Tag stereotypische Anfälle mit Kontaktverlust, Augenstellung nach rechts, asymmetrisch-tonischer Haltung

in Fechterstellung (Streckung des linken Arms, Beugung des rechten Arms) und gestischen Automatismen mit der rechten Hand vor allem im Genitalbereich.

Das iktales EEG zeigt einen rechtseitig-frontozentralen, seltener rechtsseitig-frontopolen Ursprung. Interiktal sind drei Hauptherde zu beobachten: rechtsseitig-frontozentral (50%), beidseitig-frontopolar mit Schwerpunkt rechts (40%) und rechtsseitig-frontotemporal (10%). Die elektrische Quellenlokalisation verortet den aktivsten Herd in der rechten anterioren Frontalregion.

Das Magnetresonanztomogramm (MRT) des Gehirns zeigt eine diffus hypertrophierte und angeschwollene rechte Hemisphäre mit einem relativ normalen Kortexband, aber Anomalien in der weissen Substanz. Der mediale Okzipitalkortex ist nicht betroffen. Im Vergleich zu früheren Bildern, die im Alter von 19 Jahren angefertigt wurden, sind keine Veränderungen festzustellen.

Das Positronenemissionstomogramm mit ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (^{18}F -FDG-PET) weist auf einen diffusen, rechtshemisphärischen Hypometabolismus hin. Die iktales Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) ergibt rechtsseitig-anterior einen frontomesialen Hyperperfusionsherd.

Diagnose und Therapie

Der klinische Verlauf über 14 Jahre ohne radiologische Veränderung deutet auf eine strukturelle Ursache aufgrund einer Fehlbildung in der kortikalen Entwicklung hin. Die elektroklinischen Symptome, die elektrische Quellenlokalisation und der SPECT-Befund weisen auf eine epileptogene Zone hin, die hauptsächlich den rechten frontomesialen Kortex umfasst. Aufgrund der ausgedehnten Struktur- und EEG-Anomalien wird eine Resektion dieser Region mit palliativem Ziel vorgeschlagen.

An dem Patienten wird rechtsseitig-frontal eine Resektion mit Kortikographie durchgeführt, wobei der primär-motorische und supplementär-motorische Kortex ausgespart werden. Die pathologische Untersuchung bestätigt eine fokale kortikale Dysplasie (FKD) vom Typ IIa.

Verlauf

Die klinische Entwicklung ist sehr erfreulich mit einem deutlichen Rückgang der Häufigkeit und Schwere der Anfälle auf zwei Episoden im Schlaf in drei Monaten und dem Fortbestehen seltener, isolierter, linksseitiger Myoklonien. Der Patient entwickelt postoperativ eine leichte motorische Störung, die abklingt, verbessert sich in neuropsychologischer Hinsicht deutlich und erreicht wieder die Lebensqualität, die er vor der neurologischen Verschlechterung zwei Jahre zuvor hatte.

Das Wichtigste für die Praxis

- Epilepsie ist eine relativ häufige Erkrankung; 14–36% der Fälle sind pharmakoresistent.
- Eine Verzögerung bei der Behandlung von Epilepsie kann zu neurologischen Folgeschäden führen, das Risiko eines plötzlichen epilepsiebedingten Todes erhöhen und sich auf die Kosten im Gesundheitswesen auswirken.
- Bei jeder klinischen Verschlechterung sollte man die Therapietreue überprüfen, mögliche metabolische oder infektiöse Auslöser ermitteln und die Patientinnen und Patienten an ein Referenzzentrum für Epilepsie überweisen.

Diskussion

Epilepsie ist eine häufige Erkrankung, die Menschen jeden Alters betrifft. Die Suche nach der Ätiologie ist entscheidend, um die Prognose vorherzusagen und die Behandlung anzupassen. Die meisten Menschen mit Epilepsie sprechen auf eine langfristige Behandlung mit Antikonvulsiva an, ein Drittel entwickelt allerdings eine Pharmakoresistenz. Bei schlecht kontrollierbarer Epilepsie sollten die Hausärztinnen und -ärzte stets die Arzneimitteladhärenz überprüfen, mögliche metabolische oder infektiöse Auslöser behandeln und die Betroffenen angesichts einer weiteren Verschlechterung unverzüglich an ein Epilepsie-Referenzzentrum zur fachärztlichen Beurteilung und prächirurgischen Abklärung überweisen.

Im Fall unseres Patienten kam eine kurative Operation angesichts der strukturellen Läsion der gesamten rechten Hemisphäre zwar nicht infrage, die nichtinvasive präoperative Diagnostik ermöglichte es jedoch, den Großteil der für die epileptischen Anfälle verantwortlichen epileptogenen Zone anzuvisieren. Mit diesem palliativen Eingriff konnte unmittelbar nach der Operation eine gute Kontrolle der Anfallsepisoden erreicht werden, was eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ermöglichte, während der primär-motorische und supplementär-motorische Kortex erhalten blieben.

Korrespondenz

Violeta Echeverria Martin
Service de médecine interne
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Violeta.Echeverria-Martin[at]chuv.ch

Verdankung

Wir danken unseren Kolleginnen und Kollegen vom Service de neurologie am Centre hospitalier universitaire vaudois, Dr. med. Isabelle Beuchat und PD-MER Dr. med. Jan Novy, sowie den Kolleginnen und Kollegen der Hôpitaux universitaires de Genève, Dr. med. Kristof

Egervari (Neuropathologie), Prof. Dr. med. Maria Vargas (Neuroradiologie) und Prof. Dr. med. Valentina Garibotto (Nuklearmedizin).

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

AR hat angegeben, von Marinus Pharma Beraterhonorar zu erhalten und der Institution erhalten zu haben. Die übrigen Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
- 2 Epi-suisse.ch [Internet]. Schweizerischer Verein für Epilepsie. [cited 01.12.2022]. Verfügbar unter: <https://epi-suisse.ch/de/epilepsie>
- 3 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(6):1069–77.
- 4 Bushra S, Panzini MA, Carpentier A. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology*. 2021;96:805–17.
- 5 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311–8.
- 6 Taylor R, Sander J, Taylor R, Baker G. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2011;52:2168–80.
- 7 Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2000;41:342–51.
- 8 West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD010541.
- 9 Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, 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.
- 10 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024.



Violeta Echeverria Martin, dipl. Ärztin
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois,
Lausanne