



**6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie  
20. bis 23. Mai 2009 in Rostock**

## Die ganze Breite der Epileptologie

RÜDIGER KÖHLING, ROSTOCK

Die mittlerweile sechste Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie will genau dies: die gesamte Breite der Epileptologie in Forschung, Klinik und Fortbildung abbilden und mit exzellenten Beiträgen vertreten. So konnten für die Rostocker Tagung vom 20. bis 23.05.2009 über 100 Experten unter anderem auch aus den europäischen Nachbarländern und den USA gewonnen werden, die in insgesamt 24 Symposien und elf Fortbildungskursen aktuelle Themen der Diagnostik, Therapie und psychosozialen Versorgung von Epilepsie und Epilepsiepatienten sowie der experimentellen Epilepsieforschung aufgreifen und vertiefen.

Nach Wien, Zürich, Berlin, Innsbruck und Basel führt die traditionelle Dreiländertagung in diesem Jahr in den Norden nach Rostock, reizvoll an der Ostsee gelegen und mit traditionsreicher Universität aus dem Jahr 1419. Der trinationale wissenschaftliche Beirat hat für diese Tagung ein Programm zusammengestellt, das bewusst nicht nur ein Leitthema aufgreift, sondern gezielt mehrere aktuelle und relevante Themen aus der gesamten Fächerbreite der Epileptologie auswählt und hierzu namhafte Experten rekrutiert, die diese mit den Teilnehmern intensiv diskutieren möchten. Nicht zufällig sind daher etliche wissenschaftliche Sitzungen explizit als Pro- und Kontra-Diskussionsrunden geplant, so unter anderem die Sitzung „Mythen der Pharmakotherapie in der Diskussion“, die nicht von ungefähr auch einen provokanten Titel führt. Diese Pharmakotherapiesitzung wird flankiert von Sitzungen zu Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie – einmal bei Kindern, einmal bei Erwachsenen – und zu aktuellen Entwicklungen der Pharmakogenetik. Auch als produk-

tive Kontroverse geplant ist ein Symposium zum Thema „Psychiatrische Skotome in der Epileptologie“, das sich der psychiatrischen Komorbidität widmet, aber auch über den epileptologischen Tellerrand hinaus z. B. Angst- oder Verhaltensstörungen aufgreift. Einen breiteren Raum nehmen Sitzungen zur Genetik der Epilepsien ein, nicht überraschend mit neuropädiatrischem Schwerpunkt („Genetische Tests bei Kindern“ und „Seltene genetische Syndrome“), aber auch spannende und wichtige Entwicklungen bei Epilepsien des Erwachsenenalters aufgreifend („Genetik und Pathophysiologie idiopathischer Epilepsien“ und die bereits erwähnte Sitzung zur Pharmakogenetik). Überhaupt findet sich ein breites Angebot nicht nur für erwachsenen-epileptologisch sondern auch für neuropädiatrisch Interessierte: Allein fünf Sitzungen in Folge widmen sich kinderepileptologischen Schwerpunkten, von kortikalen Entwicklungsstörungen über dermatolo-



Univ.-Prof. Dr.  
Rüdiger Köhling  
Kongresspräsident

gische Symptome und ersten/letzten Anfall beim Kind bis hin zu den schon erwähnten Symposien. Praktisch orientiert sind mehrere Sitzungen, die sich auch an die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen richten: „Evidence-based oder was wäre die Alternative“, „Ambulante Epileptologie“ und „Besonderheiten der Epilepsitherapie im höheren Lebensalter“. Natürlich kommen auch klassische Themen wie die Bildgebung nicht zu kurz, sowie freie Beiträge mit insgesamt sechs Vortrags Sitzungen und über 70 Posterbeiträgen. Experimentelle Themen schließlich beleuchten aktuelle Neuerungen aus den Grundlagendisziplinen der Epileptologie, unter anderem mit einer Sitzung zum derzeitigen Stand der Anfallsvorhersage und möglichen therapeutischen Einsatzmöglichkeiten, zu Pathomechanismen des SUDEP und seinen Risikofaktoren sowie zu aktuellen Erkenntnissen über Membrankanalveränderungen bei Epilepsie. Sozial-



Giebelfront am Neuen Markt in Rostock.

Foto: BD

medizinischen Aspekten widmet sich ein langer, zweiteiliger Sitzungsabschnitt am Freitag; in den Kongress ist ferner die Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie eingebettet.

Einen großen Teil der Tagung nimmt traditionell auch die Fortbildung ein, die in bewährter Weise durch Prof. Hamer organisiert und in Rostock mit einer breiten Palette von Halbtageskursen und Seminaren vertreten ist. Um hier mehr Tiefe zu erreichen, wurden die Morgenseminare allesamt in volle Seminare umgewandelt – sicher ein Schritt zu weiterer Qualitätsverbesserung der allseits und kontinuierlich sehr beliebten Fortbildungsveranstaltungen, von denen in Rostock insgesamt 17 angeboten werden.

Bei aller Vielfalt wurde darauf geachtet, dass thematisch verwandte Sitzungen nicht parallel stattfinden – so folgen zum Beispiel neuropädiatrische oder pharmakologisch orientierte Sitzungen jeweils einander oder liegen an verschiedenen Tagen, so dass zeitliche Überschneidungen der Interessen der Tagungsteilnehmer die Ausnahme bleiben werden.

Insgesamt wartet auf die Besucher ein kompaktes, hochaktuelles und breites Programm, das allen Interessierten aus den verschiedenen epileptologischen Arbeitsfeldern spannende Neuerungen bieten dürfte – ein Anreiz also, nach Rostock zu kommen und die bereits Ende Mai langen Tage an der Ostsee jenseits der Tagung vielleicht auch touristisch zu genießen.

Menschen mit Epilepsie haben ein erhöhtes Risiko, psychotisch zu werden. Risikofaktoren dafür sind u. a. Lokalisation (temporal), Dauer und Schwere der Epilepsie aber auch psychosoziale Maladaptation. Die Medizingeschichte der Epilepsiepsychosen ist facettenreich. Sie wird u. a. geprägt durch die Idee der „Modellpsychose“, mit deren Hilfe man die weit häufigeren Schizophrenien endlich verstehen lernen wollte. Auch beschäftigte man sich mit der Frage, ob ein Agonismus oder ein Antagonismus zwischen Epilepsie und Psychose besteht.

Eine Klassifikation der Epilepsiepsychosen hat praktische Konsequenzen. Klinisch wichtig sind die postiktale Psychose, die medikamentös induzierte (toxische) Psychose, meist als unerwünschte Wirkung der Antiepileptikatherapie, und die interiktale (schizophreniforme) Psychose. Die Alternativpsychose, d. h. das Auftreten einer psychotischen Symptomatik bei EEG-Normalisierung und Anfallsfreiheit ist als Konzept umstritten, kommt aber im klinischen Alltag vor. Diese Einteilung der Epilepsiepsychosen lässt sich in der ICD 10 nicht abbilden!

Postiktale Psychosen sind vom auslösenden Anfall/Anfallsreihe oft durch ein sogenanntes luzides Intervall, meist ein bis zwei Tage lang, getrennt, daher wird dieser auch häufig überse-

## Therapie und Verlauf von Psychosen bei mehrfachbehinderten Epilepsiekranken

MARTIN FINZEL, RADEBERG

**Psychosen bei Epilepsiekranken mit Mehrfachbehinderung stellen eine Herausforderung für die Therapie dar. Diese sollte teamübergreifend, ganzheitlich angelegt sein. Im klinischen Alltag ist es immer wieder frappierend, wie ungewöhnlich vielgestaltig klinisches Bild, Verlauf und Langzeitprognose sind, wie hier kein Fall dem anderen gleicht.**

hen. Die Psychopathologie postiktaler Psychosen ist oft dramatisch, mit starker, teils maniformer, affektiver Beteiligung. Interiktale Psychosen, die chronische Form der Epilepsiepsychosen, sollen sich von Schizophrenien durch einen besser erhaltenen Affekt und weniger Negativsymptomatik unterscheiden.

In der Therapie der postiktalen Psychose werden Benzodiazepine und Antipsychotika eingesetzt. Patienten mit einer interiktalen Psychose werden längerfristig mit Antipsychotika behandelt. (Schizo-)depressive Symptomatik und/oder Entwicklung aus einer dysphorischen Störung heraus könnten evtl. eine Indikation für den (zusätzlichen) Einsatz von Antidepressiva sein. Bei allen Erscheinungsformen der Psychosen muss nach Suizidalität gefragt werden! Immer sollte eine Optimierung der Epilepsitherapie angestrebt werden. Bei toxischen Psychosen oder in den seltenen Fällen einer Alternativpsychose kann dies

Dosisreduktion bzw. Wechsel des Antiepileptikums bedeuten.

Bei der Therapie mit Antipsychotika ist auf die Regeln der Arzneimittelsicherheit zu achten. Labor und EKG-Kontrollen (QTc-Zeit!) sind sinnvoll. Es gibt relevante Wechselwirkungen mit den Antiepileptika, so senkt z. B. Carbamazepin den Risperidonspiegel deutlich. Die prokonvulsive Wirkung der Antipsychotika spielt außer beim Clozapin eine geringe Rolle. Die Atypika sollten bevorzugt werden, da mehrfachbehinderte Menschen für eine extrapyramidal-motorische Symptomatik oft besonders vulnerabel sind.

Als eher risikoreich für toxische (medikamentöse) Psychosen gelten u.a. Ethosuximid (Alternativpsychose!), Phenytoin (hohe Dosierung), Topiramamat und Vigabatrin. Bei toxischen Psychosen spielen die Vulnera-



Dr. Martin Finzel

bilität des Patienten, die Schnelligkeit des Aufdosierens und die Höhe der Zieldosis sowie die forcierte Normalisierung eine Rolle.

Psychosen sind bei Menschen mit Intelligenzminde- rung häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung, aber nur für wenige genetische Syndrome konnte ein klarer, annehmbar kausaler Zusammenhang gesichert werden. Die Diagnosestellung ist bei stärker behinderten Menschen oft schwierig. Weiter gefasste Kriterien wie der Verlust bisheriger Fähigkeiten, der „Knick in der Lebenslinie“ und nicht sprachgebundene, vor allem katatone Symptome haben hier eine große Bedeutung.

Die Literatur über Menschen mit Epilepsie, Psychose und Mehrfachbehinderung ist spärlich. Nachdem sowohl die Epilepsie als auch die Intelligenzminderung einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Psychose

darstellt, verwundert es nicht, dass Psychosen bei diesen Menschen, die auch heute noch oft in Institutionen leben, nicht selten sind.

Neben der Empfehlung, möglichst auf Atypika zurückzugreifen, halten wir eine gute Verlaufsdokumentation für wichtig – der Patient wird später dazu so gut wie nichts beitragen können und die Erinnerung der Behandler verblasst rasch. Wie bei anderen Psychosekranken ist ein interdisziplinärer Ansatz unumgänglich. Die Behandlung sollte so klar wie möglich in eine Akutphase und eine Phase der Stabilisierung, Reintegration und schließlich Rezidivprophylaxe gegliedert werden. Durch das Akutbehandlungsteam und durch die Mitarbeiter in der Langzeitbetreuung sind verhaltenstherapeutische und heilpädagogische Konzepte zu entwickeln und umzusetzen. Langfristig soll den Patienten ein stabiler, sicherer, als freundlich erlebter Ort zum Leben zur Verfügung stehen.

Korrespondenzadresse:

**Dr. Martin Finzel**  
Kleinwachau  
Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg  
Wachauer Str. 30  
01454 Radeberg  
m.finzel@kleinwachau.de

Zu drei Studien (Aldenkamp et al., *Epilepsy* 41: 1167-1178, 2000, Hessen et al., *Epilepsy* 47: 2038-2045, 2006 und Park et al., *Epilepsy & Behavior* 12: 102-108, 2008) werden das Design, der Stichprobenumfang, die statistischen Methoden für die Auswertung und die Interpretation der Ergebnisse dargestellt und kritisch beleuchtet.

Alle Studien sind randomisiert und haben das Ziel, kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Epilepsie zu untersuchen. Sie untersuchen Effekte von AEDs in einem Zeitraum von 20 Wochen bis einem Jahr mit neuropsychologischen Tests, wobei die wesentlichen Aussagen aus den Differenzen Endwert-Ausgangswert abgeleitet werden. In keiner dieser Studien werden Hypothesen formuliert, insofern könnte man sich auf deskriptive statistische Methoden beschränken.

#### Versuchspläne (vereinfacht)

Aldenkamp et al. (2000) vergleichen Topiramate mit Valproat als Komedikationen zu Carbamazepin. Die neuropsychologischen Tests werden zu Beginn, nach 8 Wochen und nach 20 Wochen durchgeführt.

Hessen et al. (2006) untersuchen, wie sich das Absetzen des Medikaments bei Patienten auswirkt, die seit 2 Jahren anfallsfrei sind und mit Monotherapie behandelt wurden. In einer Kontrollgruppe werden die Patienten weiter behandelt.

Park et al. (2008) untersuchen den Effekt von unterschiedlichen Dosis-

## Statistische Analyse von Nebenwirkungsstudien – Was lässt sich daraus schließen?

MANFRED BERRES, REMAGEN

**Medikamente gegen Epilepsie (AEDs) stehen im Verdacht, kognitive Beeinträchtigungen hervorzurufen. Diese zeigen sich insbesondere in den Bereichen von Aufmerksamkeit, psychomotorischer Schnelligkeit und Gedächtnis. In den letzten 30 Jahren wurden dazu etwa 100 Studien publiziert. Die statistische Analyse dieser Nebenwirkungsstudien sollte neben den üblichen Aspekten auch das Problem multipler Tests adäquat berücksichtigen.**

rungen von Zonosamide bei Patienten, die frisch diagnostiziert wurden oder seit sechs Monaten therapiefrei waren.

#### Stichprobenumfänge

Aldenkamp et al. (2000) berechnen die Fallzahl für einen von zehn neuropsychologischen Parametern (Zeit für eine Suchaufgabe) so, dass das 95%-Konfidenzintervall die Breite 2 (Sekunden) hat. Das entspricht einer relevanten Differenz von 1 Sekunde von der Intervallmitte, aber bei einer inakzeptablen Power von 50 %, weil der Fehler 2. Art nicht beachtet wurde. Demnach sind 24 Patienten pro Gruppe ausreichend. Bei einer Power von 80 % werden aber 46 Patienten pro Gruppe benötigt. Um den erwarteten Drop-out von 17 % zu kompensieren, erhöhen sie den Stichprobenumfang nur auf 25. Tatsächlich starten sie die Studie aber mit 29 und 30 Patienten in den beiden Gruppen.

Hessen et al. (2006) beklagen, dass Studien wegen unterschiedlicher Ein-/Ausschlusskriterien, unterschiedlicher neuropsychologischer Tests und

andersartiger Darstellung der Ergebnisse nicht vergleichbar sind und zudem nicht auf ausreichende Power achten. Sie verwenden aber eine Testbatterie, die nie zuvor in der Epileptologie eingesetzt wurde und verweisen zur Power nur auf ihre größere Stichprobe.

Bei Park et al. (2008) kommt keine Fallzahlschätzung vor.

#### Statistische Methoden

Alle Studien verwenden Mittelwerte und Standardabweichungen zur Datenbeschreibung, auch bei diskreten und schief verteilten Variablen. Hessen et al. (2006) verwenden 2-Stichproben *t*-Tests der Differenzen um ihre beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Aldenkamp et al. (2000) geben zusätzlich Konfidenzintervalle der mittleren Differenzen an. Bei Studien ohne gezielte Hypothesen sind Konfidenzintervalle besser geeignet. Sie zeigen an, welche Gruppe die



Prof. Dr. Manfred Berres

höheren Werte hat und sie besitzen eine bemerkenswerte Interpretation im Äquivalenztest, also beim Nachweis der Hypothese, dass sich zwei Erwartungswerte um weniger als eine als nicht relevant erachtete Differenz unterscheiden. Diese „Fast-Gleichheit“ ist nämlich auf dem Niveau  $\alpha$  bewiesen, wenn das  $(1-2\alpha)$ -Kon-

fidenzintervall ganz im Intervall nicht-relevanter Differenzen liegt.

#### Interpretation der Ergebnisse

Die Interpretation sollte berücksichtigen, dass fast alle kleinen *p*-Werte unter dem Vorbehalt des Fehlers 1. Art stehen: Wenn 20 Tests unabhängig voneinander durchgeführt werden und in allen Fällen die Nullhypothese gilt, ist mit einer falschen Signifikanz zu rechnen – das folgt aus der Definition des statistischen Tests. Das Dilemma lässt sich mit der Bonferroni-Adjustierung beheben, bei der nur noch *p*-Werte kleiner als z. B.  $0,05/20$

=  $0,0025$  signifikant sind. Damit ist man im anderen Dilemma, dass die Power sehr niedrig ist, d. h. es werden bestehende Unterschiede übersehen. Bessere multiple Testprozeduren verkleinern das Dilemma, bleiben aber oft unbefriedigend. Wenn man Unterschiede nachweisen will, ist es günstiger, sich vorab auf eine oder sehr wenige Zielvariablen festzulegen oder einen zusammenfassenden Score zu beschränken und damit die vielen Signifikanztests zu vermeiden. Die *p*-Werte in den genannten Studien sind im deskriptiven Sinn zu interpretieren. In Aldenkamp et al. (2000) haben zwei von 20 Tests zu kognitiven Variablen einen *p*-Wert unter 5 %. In Hessen et al. (2006) sind es 6 von 16 *p*-Werten und in Park et al. (2008) sind es 3 von 14 *p*-Werten. Signifikante Unterschiede sind damit in den betreffenden Variablen nicht wirklich nachgewiesen. Zu beachten ist auch, dass *p*-Werte, die knapp über oder unter einer Signifikanzschwelle liegen, gleichwertig sind.

Viele Einzelheiten aus den drei untersuchten Studien konnten hier nicht dargestellt werden. Jede der Studien hätte aber sicher davon profitiert, wenn ein Statistiker beteiligt worden wäre.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Manfred Berres  
Fachbereich Mathematik und Technik  
RheinAhrCampus Remagen  
Südallee 2, 53424 Remagen  
berres@rheinahrcampus.de

## Ambulante Versorgungsprojekte

CHRISTOPH KELLINGHAUS, OSNABRÜCK

**Aufgrund der historischen Entwicklung ist die Trennung von ambulanter und stationärer Versorgung von gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland besonders strikt. In aller Regel endet die direkte Einflussmöglichkeit des ambulanten Behandlers mit der Aufnahme in stationäre Behandlung, die Einflussmöglichkeit des für die stationäre Behandlung verantwortlichen Arztes endet mit der Entlassung. Dadurch kommt es zu einer Schnittstelle innerhalb der Diagnostik und Behandlung, die nicht selten zu Informationsverlust führt. Folge sind einerseits überflüssige Doppelt-Untersuchungen, andererseits unnötige Wechsel und Abbrüche von Therapien.**

Die Optimierung oder gar Abschaffung der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Behandlung ist das Ziel verschiedener Initiativen von Leistungserbringern und Kostenträgern. In den letzten Jahren hat sich auch die Bundespolitik diesem Feld verstärkt gewidmet. In der Folge wurden die gesetzlichen Rahmenbedingungen für Vertragsärzte, Krankenhausärzte und andere Teilnehmer an der gesundheitlichen Versorgung gesetzlich Versicherter geändert, die in der Summe eine stärkere Durchmischung ambulanter und stationärer Versorgung bedeuten.

Auf der Ebene der niedergelassenen Vertragsärzte bewirkt die Änderung des Zulassungsrechts, dass das Primat der vollzeitigen Tätigkeit als Vertragsarzt durchbrochen wurde zugunsten einer stärkeren Durchmischung von angestellter Tätigkeit im Krankenhaus und selbständiger vertragsärztlicher Tätigkeit. Dadurch kann theoretisch derselbe Facharzt morgens in seiner eigenen Praxis Patienten ambulant behandeln, die er nachmittags als angestellter Facharzt im Krankenhaus stationär versorgt.

Während die Erweiterung der individuellen Gestaltungsmöglichkeiten der ärztlichen Tätigkeit keinen nennenswerten Widerspruch hinnehmen musste, sind die Änderungen auf institutioneller Ebene – aufgrund ihrer Steuerungswirkung auf die Geldflüsse im Gesundheitssystem – auf starken Widerstand durch die niedergelassenen Vertragsärzte bzw. der kassenärztlichen Vereinigungen gestoßen, da sie eine direkte Teilnahme von Krankenhäusern mit denen für bisher für die stationäre Versorgung vorgehaltenen Ressourcen an der ambulanten Versorgung gesetzlich Versicherter erlauben.

Das SGB V sieht folgende Möglichkeiten dafür vor:

- Ermächtigung von Krankenhausärzten
- Integrierte Versorgung
- Medizinische Versorgungszentren
- Ambulante Versorgung von seltenen Krankheiten bzw. Krankheiten mit speziellen Verläufen und hochspezialisierte diagnostische Leistungen (§116b)

Die folgenden Ausführungen fokussieren im Wesentlichen auf die letztgenannte Regelung.

Im Jahr 2004 wurde den Krankenkassen durch die alte Fassung des §116b SGB V erlaubt, direkt Verträge mit Krankenhäusern zur Erbringung hochspezialisierter Leistungen und zur Behandlung besonderer Krankheiten abzuschließen. Dies wurde von den Krankenkassen jedoch nicht oder kaum genutzt, da diese Mehrausgaben befürchteten. Um die gewünschte Öffnung der Krankenhäuser für die ambulante fachärztliche Versorgung voranzutreiben, wurde mit der Neufassung des §116b im April 2007 die Vertragskompetenz der Krankenkassen gestrichen, und die Entscheidung über die Zulassung von Krankenhäusern für diese Form der ambulanten Versorgung den Krankenhausplanungsbehörden der Länder übertragen. Diese haben lediglich die Eignung eines bestimmten Krankenhauses zu prüfen. Eine Bedarfsplanung ist nicht vorgesehen.

Der §116b SGB V listet im Absatz 3 auf, welche Erkrankungen bzw. diagnostische Leistungen erbracht werden dürfen. Darunter fällt in der Neurologie neben der Multiplen Sklerose und neuromuskulären Erkrankungen 'Patienten mit Anfallsleiden'. Weiter wird der Gemeinsame Bundesaus-



Dr. Christoph Kellinghaus

schluss (GBA) beauftragt, den Katalog nach Absatz 3 alle 2 Jahre zu überprüfen und ggfs. zu ergänzen. Außerdem soll er die sächlichen und personellen Anforderungen, sowie die Qualitätssicherung und die Überweisungsvoraussetzung festlegen.

Alle durch das Krankenhaus erbrachten Leistungen sind direkt durch die Krankenkassen nach der geltenden Gebührenordnung zu vergüten.

Die Konkretisierung für die Erkrankung 'Anfallsleiden' wurde im Dezember 2009 vom GBA verabschiedet, ist jedoch noch nicht rechtskräftig. Die wichtigsten Punkte sind:

- Beschränkung auf Pat. mit epileptischen Anfällen (G40.x, bei G40.5 nur Epilepsia partialis continua)
- Überweisung durch Vertragsarzt (nicht Facharzt)
- Mindestfallzahl 330/Jahr (Erwachsene)
- Interdisziplinäres Team mit psychologischer, psychiatrischer und sozialpädagogischer Kompetenz unter Leitung eines Facharztes für Neurologie.

#### Vorteile für die Patienten:

- Verbesserung der ärztlichen Versorgung, insbesondere in Regionen mit geringer Facharztichte
- Kontinuität von ambulanter und stationärer Behandlung wird gefördert.

#### Möglichkeiten für Krankenhäuser:

- Patientenbindung, Festigung von Zuweisungsstrukturen
- Bessere Auslastung von Ressourcen, die ohnehin vorgehalten werden müssen
- Erweiterung der Erlösmöglichkeiten außerhalb des stationären Budgets.

*Möglichkeiten für niedergelassene Vertragsärzte:*

- Behandlung von eigenen Patienten als Honorarkräfte oder Angestellte des Krankenhauses, außerhalb des eigenen ambulanten Budgets (die Änderungen der strengen Niederlassungsordnung mit der Möglichkeit von Teilzeitarbeit als Kassenarzt macht es möglich)
- In Kooperation Erweiterung des eigenen diagnostischen und therapeutischen Angebots durch Nutzung des Krankenhaus-Settings und der dort vorgehaltenen Ressourcen und Möglichkeiten.

In dünner besiedelten und eher unterversorgten Regionen gibt es wenig Widerstand seitens der niedergelassenen Vertragsärzte und kassenärztlichen Vereinigungen, und kooperative Lösungen werden einvernehmlich gesucht und geplant. Anderswo, insbesondere in Ballungsräumen, sind die

Fronten verhärtet, und die Auseinandersetzung wird kompromisslos bis auf die persönlich-emotionale Ebene, und unter Ausnutzung aller rechtlichen Möglichkeiten, ausgetragen.

Es wird Zeit, dass die vom Gesetzgeber ausdrücklich gewünschte Änderungen der Konkurrenzsituation im Bereich der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung sachlich und unter dem Gesichtspunkt des Patientenwohls diskutiert, und Kooperationsmodelle entwickelt werden, die gerade den chronisch Erkrankten unserer Gesellschaft eine gute und fundierte spezialisierte Versorgung sichern hilft.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Christoph Kellinghaus  
Klinik für Neurologie  
Klinikum Osnabrück  
Am Finkenhügel 1, 49076 Osnabrück  
Christoph.kellinghaus@klinikum-os.de

### ALLGEMEINE HINWEISE

20. bis 23. Mai 2009 in Rostock

## 6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

#### KONGRESSPRÄSIDENT:

Prof. Dr. Rüdiger Köhling  
Universität Rostock  
Institut für Physiologie  
Gertrudenstraße 9, 18055 Rostock  
Tel: ++49-381-494 8001  
Fax: ++49-381-494 8002  
Ruediger.koehling@uni-rostock.de

#### VERANSTALTUNGSORT:

Stadthalle Rostock  
Südring 90, 18059 Rostock

#### KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION:

Congrex Deutschland GmbH  
Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein  
Tel: ++49-7621-9833-0  
Fax: ++49-7621-78714  
weil@congrex.com  
www.congrex.de/epilepsie2009

Nicht weniger als 13 neue Antiepileptika wurden seit Beginn der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts neu zugelassen. Sie haben die therapeutischen Wahlmöglichkeiten in der Epilepsiebehandlung enorm erweitert. Epilepsiepatienten mit geistiger oder komplexer Behinderung leiden häufig an schweren, therapieresistenten Epilepsien, die mit der bisherigen Behandlung nicht befriedigend einzustellen waren. Der Zuwachs an innovativen Medikamenten ist deshalb potentiell von großer Bedeutung für diese Patientengruppe. Doch haben die neuen Medikamente tatsächlich einen Fortschritt in der Behandlung dieser Patientengruppe erbracht?

Leider ist unser Wissen über erwünschte und unerwünschte Wirkung der neuen Substanzen bei behinderten Patienten begrenzt. Insbesondere sind Studien rar, die die neuen Substanzen untereinander vergleichen. Ein aktuelles Cochrane Review (Beavis 2007) kam zu dem Schluss, dass hochrangige Evidenz, die die neuen AED untereinander vergleicht, gänzlich fehlt. Dieser Mangel an Informationen hat gewiss mit der Schwierigkeit zu tun, randomisierte kontrollierte Doppelblind-Studien bei Patienten durchzuführen, die überwiegend nicht selbst einwilligungsfähig sind. Wir müssen also auf die vorhandene Literatur niedrigeren Evidenzgrades mit all ihren methodischen Schwächen und Unzulänglichkeiten zurückgreifen.

Die Bewertung von Nutzen und Risiken neuer Antiepileptika bei behinderten Menschen gründet sich demnach auf zwei Quellen: zum einen auf die Eigenschaften und Wirkungen dieser Medikamente, wie sie an nicht behinderten Patienten ermittelt wurden. Wir tun dies in der Annahme, dass dieses Wissen größtenteils auch auf behinderte Patienten anwendbar ist. Zum anderen beziehen wir uns auf die vorhandenen, häufig unkontrollierten Studien an behinderten Patienten.

Wichtige Bereiche zur Bewertung von Nutzen und Risiken bei behinderten Menschen sind u. a. die Reduktion der Anfallsfrequenz (und -schwere) bei schwer behandelbaren Epilepsien; Störeffekte auf die kognitiven Fähigkeiten; Effekte auf Psyche und Verhalten; außerdem (in diesem Beitrag nicht besprochen) unerwünschte metabolische Effekte (besonders bez. Körpergewicht und Knochendichte).

Eine der umfangreichsten Untersuchungen über psychiatrische und Verhaltens-Nebenwirkungen neuer AED an einer gemischten Epilepsie-Klientel fand eine signifikant erhöhte Rate bei LEV, eine unterdurchschnittliche Rate

## Nutzen und Risiken neuer Antiepileptika bei behinderten Menschen

BERND HUBER, BIELEFELD

für GBP und LTG (Tab. 1; Weintraub 2007).

Eine Übersicht über das neurokognitive Profil verschiedener AED gibt Tabelle 2 (nach Oppenheim 2009). GBP, LEV und LTG zeichnen sich durch ein günstiges neurokognitives Profil aus, während kognitive Verschlechterungen unter TPM und auch ZNS möglich sind.

Untersuchungen an behinderten Patienten existieren lediglich über Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV) und Topiramate (TPM) in nennenswertem Umfang. In der Zusammenschau dieser Studien ist die Wirksamkeit dieser 3 Substanzen auch bei schwer behandelbaren Epilepsien gut, wenngleich Anfallsfreiheit nur selten erreicht wird.

Bei LTG wird wiederholt eine Besserung von Stimmung und Antrieb oder des Verhaltens (z. B. McKee 2003) beschrieben. Seltene Risiken sind aggressives Verhalten, Zunahme

selbstverletzenden Verhaltens und Anfallszunahme.

Mehrere Autoren berichten von Reizbarkeit und Aggressivität unter LEV. Die 2009 publizierte Arbeit von Beavis ist aufgrund der Anwendung validierter Instrumente (Aberrant Behaviour Checklist, Adaptive Behaviour Scale) die bisher aussagekräftigste Studie zur Frage von Verhaltensänderungen unter LEV: eine allgemeine Verhaltensverschlechterung wurde nicht gefunden, jedoch zeigte sich herausforderndes Verhalten bei einer Minderheit der Patienten. Eine widersprüchliche Datenlage findet sich bez. TPM. Während einige Autoren Verschlechterungen von kognitiven Funktionen, des Verhaltens (z. B. Coppola 2008) und sogar des neurologischen Status beschreiben, fand Kerr 2005 in der einzigen randomisierten kontrollierten Studie



Dr. Bernd Huber

keine Verschlechterung von Verhalten und Lebensqualität, Arvio berichtet gar von einer Reduktion aggressiven Verhaltens und sieht TPM als ein besonders geeignetes AED für die Zielgruppe.

Die Retentionsrate ist ein kombiniertes Maß für Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes.

Tabelle 3 zeigt die Retentionsraten für verschiedene neue AED bei drei recht großen Patientengruppen mit geistiger Behinderung. Hier zeigt sich ein leichter „Vorsprung“ von LTG gegenüber LEV und TPM und ein deutlicher Vorsprung gegenüber GBP und TGB.

Rufinamid ist allein aufgrund seiner spezifischen Indikation beim Lennox-Gastaut-Syndrom für behinderte Patienten von Interesse. Jedoch fehlen bisher Post-Zulassungsstudien an dieser Patientengruppe. Ebenso fehlen Informationen über Lacosamid und

Tab. 1: Häufigkeit von psychiatrischen /Verhaltens-Nebenwirkungen (Weintraub 2007; N=1394) bei Pat., die auf ein neues AED ein-gestellt wurden (gemischte Epilepsie-Population); Rate insgesamt: 8,4 %

AED (N)	GBP (160)	LEV (521)	LTG (547)	OCBZ (162)	TGB (19)	TPM (112)	VGB (13)	ZNS (192)
FBM (28)	3,6 %	0,6 %	15,7 %	4,8 %	5,6 %	15,8 %	6,3 %	0 %
NS	P<0,001	P<0,001	P<0,001	NS	NS	NS	NS	NS

NS: nicht signifikant; GBP, LTG: Rate signifikant unterdurchschnittlich; LEV: Rate signifikant überdurchschnittlich

Tab. 2: Neurokognitives Profil (Oppenheim 2009) verschiedener AED (Probanden und Epilepsie-Patienten; nicht speziell behinderte Patienten)

GBP	LEV	LTG	OCBZ	TGB	TPM	ZNS
„sehr günstiges kognitives NW-Profil“	„stabile oder bessere Ergebnisse in der Mehrheit der kognitiven Domänen“	„sehr wenige kognitive Beeinträchtigungen“	„keine systematischen placebo-kontrollierten Studien“	keine relevanten Ergebnisse	„negative Effekte auf die Sprachflüssigkeit und das Arbeitsgedächtnis, Langzeit-Gedächtnis nicht betroffen, unterschiedliche Ergebnisse bez. psychomotorischer Geschwindigkeit“	„schlechtere Werte in Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis, gestörter Erwerb von verbalem Material“

Tab. 3: Retentionsraten im Vergleich (Patienten mit Intelligenzminderung)

Autor / AED	N	GBP	LEV	LTG	OCBZ	TGB	TPM
Simister 2007	249	15 %	56 %	57 %	85 %	24 %	45 %
			(häufiger ab wg. Ineff. als wg. NW)		(als Ersatz für CBZ)		(häufiger ab wg. NW als wg. Ineff.)
Carpay 2008	118	33 %	52 %	70 %			51 %
Bootsma 2008	LEV 301, TPM 429, LTG 336	2 J.-Retention:	45,8 %	69,2 %			38,3 %
			Haupt-Absetzgrund: mood disorders				Haupt-Absetzgrund: neurokognitive NW

Die jeweils höchsten Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben. Ineff.: Ineffektivität; NW: Nebenwirkungen

Therapiestudien werden nach ihrer methodischen Qualität verschiedenen so genannten Evidenzklassen zugeordnet.

Studien der Evidenzklasse 1 entsprechen randomisierten kontrollierten Untersuchungen. Ergeben sich Hinweise für die Qualität einer therapeutischen Maßnahme aufgrund gut angelegter, jedoch nicht randomisierter kontrollierter Studien, entspricht dies der Evidenzklasse 2. Die Evidenzklasse 3 wird angenommen, wenn sich die Erkenntnisse zu der untersuchten Therapie auf gut angelegte, nicht-experimentell deskriptive Studien wie Vergleichs-, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studien beziehen. Die Evidenzklasse 4 schließlich entspricht Expertenmeinungen oder der klinischen Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Internationale Leitlinien der letzten Jahre haben zum Teil größten Wert darauf gelegt, dass nur Studien der Evidenzklasse 1 bei Therapieempfehlungen zu Rate gezogen werden. Abgesehen davon, dass diese Einstellung im

## „Evidence-Based“: Ist SANAD eine Alternative?

BERNHARD J. STEINHOFF, KEHL-KORK

Hinblick auf ältere Therapiemöglichkeiten nicht ganz realistisch ist, muss man bedenken, dass die meisten randomisierten kontrollierten Therapiestudien in der Epileptologie angelegt werden, um Effizienzvorteile neuer Substanzen zu zeigen und sonst nichts, was nicht notwendigerweise ihre praktische Bedeutung erkennen lässt. Sie operieren mit festen Dosen, ignorieren individuelle Faktoren einzelner Patienten und reflektieren nicht den klinischen Alltag, in dem sich schließlich eine Therapiemöglichkeit zu bewähren hat.

Dies hat englische Autoren dazu bewegen, die so genannten SANAD-



Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff

Studien (Study On Standard And New Antiepileptic Drugs) zu konzipieren und zu publizieren. Im Gegensatz zu Studien der Evidenzklasse 1 erfolgte hier zwar eine Randomisierung, letztlich war dann der behandelnde Arzt aber in seiner Therapieführung völlig frei.

Die SANAD-Studien sind vielfach kritisiert worden, weil sie den gewohnten Kriterien nicht genügen, die an erstklassige Studien angelegt werden. Dies entspricht aber einer fundamental falschen Auffassung in puncto Studieninterpretation. Tatsächlich ist es unangemessen, einer Studie methodische Qualitätsmängel vorzuwerfen, wenn die Autoren dieser

Studie nie behauptet haben, diese Qualität mit ihrem Design auch tatsächlich anzustreben. Auch beschleicht den Leser manch einer Kritik an den SANAD-Studien, dass der harsche Ton möglicherweise auch durch das nicht für alle Rezipienten angenehme Ergebnis beeinflusst wurde.

Gewiss kann eine pragmatische Studie a la SANAD die Kenntnisse nicht ersetzen, die in randomisierten kontrollierten Studien gewonnen werden. Andererseits haben die SANAD-Studien praktische Erfahrungen vielfach unterstrichen, die in klassischen Studien nicht offenbar wurden, wohl, weil letztere eben nicht den klinischen Alltag reflektieren und auch gar nicht reflektieren wollen. In der persönlichen Sicherheit über die Korrektheit eines eingeschlagenen Therapiewegs hat man sicherlich durch die SANAD-Studien gewonnen, so dass in diesem sehr praktischen und patientenorientierten Sinn die SANAD-Studien auch in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Einzug gehalten

haben und für diese Leitlinien eine wichtige Rolle spielen. Pragmatische Studien wie SANAD sind unbedingt hilfreich. Sie können und wollen keine Alternative sein, eine wesentliche komplementäre Ergänzung sind sie allemal.

Literatur:

- Arvio, M. and M. Sillanpaa (2005). „Topiramate in long-term treatment of epilepsy in the intellectually disabled.“ J Intellect Disabil Res 49(Pt 3): 183-9.
- Beavis, J., M. Kerr, et al. (2007). „Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities.“ Cochrane Database Syst Rev(3): CD005399.
- Beavis, J., A. Meek, et al. (2009). „A prospective multi-centre open label study of the use of levetiracetam as add-on treatment in patients with epilepsy and intellectual disabilities.“ Seizure 18(4): 279-84.
- Bootsma, H. P., L. Ricker, et al. (2008). „The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs.“ Seizure.
- Carpay, J. A., K. Aalbers, et al. (2008). „Retention of new AEDs in institutionalized intellectually disabled patients with epilepsy.“ Seizure.
- Coppola, G., A. Verrotti, et al. (2008). „Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects.“ Epilepsy Behav 12(2): 253-6.
- Huber, B. (2004). „Die neuen Antiepileptika in der Epilepsiebehandlung von Patienten mit geistiger Behinderung.“ Zeitschrift für Epileptologie 17(4): 257-269.
- Kerr, M. P., G. A. Baker, et al. (2005). „A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life.“ Epilepsy Behav 7(3): 472-80.
- McKee, J. R., T. R. Sunder, et al. (2003). „Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation.“ Epilepsy Behav 4(4): 386-94.
- Oppenheim, I., B. Brunner et al. (2009). „Neurokognitive Effekte häufig in der Epilepsiebehandlung eingesetzter Antiepileptika.“ Akt. Neurol 36: 19-29
- Simister, R. J., J. W. Sander, et al. (2007). „Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability.“ Epilepsy Behav 10(2): 336-9.
- Weintraub, D., R. Buchsbaum, et al. (2007). „Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy.“ Epilepsy Behav 10(1): 105-10.

Korrespondenzadresse:

Dr. Bernd Huber  
Epilepsiezentrum Bethel  
Stiftungsbereich Behindertenhilfe  
Ebenezerweg 18  
33617 Bielefeld  
Bernd.huber@bethel.de

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff  
Epilepsiezentrum Kork  
Epilepsieklinik für Erwachsene  
Landstraße 1  
77694 Kehl  
bsteinhoff@epilepsiezentrum.de

MedReport  
im Internet  
www.blackwell.de



Drei immunologisch verursachte Erkrankungen oder Syndrome mit Befall der kortikalen grauen Substanz des Großhirns, die häufig zu einer Epilepsie führen, haben sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten etabliert:

- die Rasmussen-Enzephalitis (RE),
- die limbische Enzephalitis, unterteilt in die
  - paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE) und die
  - nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis (LE) sowie
- die anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-(NMDAR)-Enzephalitis.

In jüngerer Zeit sind für diese Erkrankungen neue Erkenntnisse auf den Gebieten der Pathogenese, der diagnostischen Einordnung (mit Implikationen für die Prognose) und der Therapie erzielt worden.

#### Pathogenese

Zytotoxische T-Lymphozyten spielen eine entscheidende Rolle bei der Gehirngewebszerstörung bei der RE und der paraneoplastischen PLE. In den Gehirnen von RE-Patienten zerstören zytotoxische T-Zellen durch das Apoptose-auslösende Protein Granzym B Neurone und Astrozyten und verursachen so die charakteristische progrediente Hemiatrophia cerebri. Neuerdings wurde belegt, dass diese T-Zellen oligoklonalen Ursprungs sind und demnach nicht „unspezifisch“ ins Gehirn gelangen. Vielmehr sind sie gegen wenige Antigene gerichtet, die diese spezifische Immunreaktion auslösen. Noch ist allerdings unbekannt, welche Antigene hier wirksam sind. Auch bei der

## Neue Entwicklungen auf dem Gebiet immunvermittelter Epilepsien

CHRISTIAN G. BIEN, BONN

PLE stehen zytotoxische, Granzym-B-freisetzende T-Zellen im Zentrum der Pathogenese; hier werden allerdings nur Neurone, nicht Astrozyten zerstört. Die bei der PLE oft nachzuweisenden „onkoneuralen“ Antikörper sind nicht pathogen. Sie sind gegen intrazelluläre Antigene gerichtet und können diese im intakten Organismus nicht erreichen.

Bei der NPLE mit Antikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) und der anti-NMDAR-Enzephalitis können die Antikörper ihre auf neuronalen Oberflächen gelegenen Antigene sehr wohl erkennen. Sie können daher – anders als bei der PLE – durchaus pathogen wirken. Erste immunpathologische Befunde bei diesen Erkrankungen zeigen: Im Vergleich mit der RE und der PLE ist die Dichte der eingewanderten T-Zellen hier viel geringer, und diese T-Zellen weisen nur zu einem kleinen Teil die Zeichen zytotoxischer Eigenschaften auf. Dies passt gut zu einer bedeutenden Rolle des humoralen Immunsystems bei der VGKC-Antikörper-LE und der anti-NMDAR-Enzephalitis.

#### Diagnostische Einordnung und prognostische Implikationen

Diagnostische Fortschritte sind insbesondere durch Verbesserungen in der Antikörperdiagnostik gelungen. Bei NPLE-Patienten sind neben VGKC-

Antikörpern Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) häufig anzutreffen. Diese erlauben damit nicht nur die definitive Einordnung weiterer bisher nur verdachtsweise diagnostizierter LE-Fälle, sondern geben auch einen prognostischen Hinweis: Bei GAD-Antikörper-positiven LE-Fällen ist die Prognose bezüglich Anfallsfreiheit und Wiederherstellung der Gedächtnisleistungen unter Kortisonpulstherapien klar schlechter als bei Patienten mit VGKC-Antikörpern.

Anti-NMDAR-Antikörper erlauben die diagnostische Einordnung schwer verlaufender diffus-enzephalopathischer Enzephalitiden, die meistens mit epileptischen Anfällen oder Stuten einhergehen. Diese Erkrankung tritt vor allem bei jungen Frauen auf. Oft weisen solche Patientinnen ovarielle Teratome auf, deren Resektion die Erholung begünstigt. Insgesamt ist die Wiederherstellungstendenz bei der anti-NMDAR-Enzephalitis erstaunlich hoch.

#### Therapie

Belastbare Therapieempfehlungen sind bei diesen seltenen Erkrankungen größtenteils noch nicht möglich. Bei der RE ist klar, dass bei schwerer Epi-



Priv.-Doz. Dr. Christian G. Bien

lepsie die funktionelle Hemisphärektomie mit ihrer sehr hohen Chance auf Anfallsfreiheit eine exzellente Therapieoption darstellt. Es sollte daher bei jedem RE-Patienten mit belastenden Anfällen eine prächirurgische Diagnostik mit dem primären Ziel der Vorhersage postoperativ zu erwartender Defizite durchgeführt werden. Nur auf der Grundlage solcher individuell gut möglicher Abschätzungen ist eine angemessene Abwägung der Vor- und Nachteile eines epilepsiechirurgischen Eingriffes möglich. Die Nutzen-Risiko-Relation einer Hemisphärektomie wird häufig unterschätzt. Andererseits stellen bei RE-Patienten mit weniger belastender Epilepsie immunologische Langzeitbehandlungen zur Vermeidung der chronisch progredienten unilateralen neurologischen Defizite eine wirksame und gut verträgliche Option dar. Eine an unserer Klinik durchgeführte prospektive randomisierte Therapiestudie bei der RE – hier werden Tacrolimus-Kapseln („Prograf“) und i.v.-Immunglobuline („Octagam“) miteinander verglichen – steht im kommenden Jahr zu Auswertung an.

Bei der LE und der anti-NMDAR-Enzephalitis ist allgemein akzeptiert, dass bei paraneoplastischen Fällen die

Tumorthherapie an erster Stelle stehen muss und größten positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat. Hinsichtlich immunologischer Therapien ist noch nicht klar, welche Behandlungsform zu empfehlen ist. Nach eigenen Beobachtungen stellen monatliche intravenöse Steroidpulse eine gut verträgliche Behandlungsoption dar; VGKC-Antikörper-positiv LE-Patienten erholen sich darunter gut, allerdings ist der Effekt bei der GAD-Antikörper-positiven LE unbefriedigend. Hier sind vermutlich andere, eingreifendere Behandlungsansätze erforderlich.

#### Zusammenfassung

Immunvermittelte Epilepsien können inzwischen mit zunehmender Sicherheit diagnostiziert werden. Ihre Immunpathogenese wird Schritt für Schritt transparent. Auch werden immer mehr Verlaufsbeobachtungen zu den einzelnen Erkrankungen publiziert. Gleichzeitig werden systematische therapeutische Beobachtungen in zunehmendem Umfang verfügbar. Insofern besteht bei den immunvermittelten Epilepsien die realistische Aussicht, eine Subgruppe der symptomatischen Epilepsien kausal aufzuklären und rationalen, effektiven Therapien zuführen zu können.

#### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Christian G. Bien  
Universität Bonn  
Klinik und Poliklinik für Epileptologie  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn  
christian.bien@ukb.uni-bonn.de

Bereits in den 1960er Jahren wurde die limbische Enzephalitis mit ihren klinischen Charakteristika wie Temporallappenepilepsie, Gedächtnisverlust und affektive Störungen als klinisch-pathologische Entität erkannt (Brierley et al., 1960; Corsellis et al., 1968). Die progressive hippokampale Schädigung im Verlauf dieser Erkrankung kann heutzutage durch die Evaluation serieller kernspintomographischer Aufnahmen des Gehirns dokumentiert werden (Urbach et al., 2006; Bien et al., 2007). Am Anfang wurden vor allem paraneoplastische Fälle beschrieben, und diagnostisch verwertbare onkoneurale Autoantikörper fanden sich sowohl im Serum als auch im Liquor von Patienten (Graus et al., 2004).

In der Pathogenese der paraneoplastischen limbischen Enzephalitis wird heute allgemein angenommen, dass die gegen intrazelluläre Antigene gerichteten onkoneuralen Autoantikörper eine untergeordnete Bedeutung haben. Vielmehr scheinen T-Zellen hier die entscheidende Rolle in der Zerstörung von Nervenzellen zu spielen (Bien & Bauer, 2005). Im Gegensatz dazu stehen gegenwärtig vor allem Patienten mit nicht-paraneoplastischen Formen der limbischen Enzephalitis im Fokus wissenschaftlichen Interesses. Bei einem Teil dieser Patienten wurden Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle entdeckt, welche vermutlich von besonderer pathogener Bedeutung sind, da diese Patienten gut auf Immuntherapie ansprechen (Vincent et al., 2004; Vincent & Bien, 2005).

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine in jüngster Zeit beschriebene chronische immunvermittelte Form der Enzephalitis, welche ebenfalls typischerweise mit Epilepsie vergesellschaftet ist. Sie betrifft vor allem junge Frauen mit ovariellen Teratomen, die sich mit epileptischen Anfällen und psychiatrischen Symptomen vorstellen. Das klinische Bild ist enzephalopathisch mit Anfällen, Gedächtnisverlust, Dyskinesien, autonomer Instabilität und zentraler Hypoventilation. Erste Daten zur His-

## Antikörper gegen Ionenkanäle als potentielle pathogene Targets bei immunvermittelten Epilepsien

TIMO KIRSCHSTEIN, ROSTOCK

topathologie dieser Patienten liegen vor. Sie sprechen allerdings gegen eine klassische Enzephalitis, da weder Lymphozyten- noch Makrophagen-Infiltrate gefunden wurden (Dalmau et al., 2007). Bei der Mehrzahl der Patienten finden sich Autoantikörper gegen Glutamat-rezeptoren vom NMDA-



Dr. Timo Kirschstein

Subtyp. Nach Entfernung des Tumors und Immuntherapie ist die Prognose der Erkrankung relativ günstig ohne strukturell oder funktionell bleibende Defekte (Dalmau et al., 2007). Die Abwesenheit struktureller Hirndefekte in der Mehrzahl der Fälle, das Vorhandensein von Antikörpern gegen einen neuronalen Transmitterrezeptor und das Fehlen der klassischen enzephalitischen Infiltrate deuten auf einen funktionellen immunvermittelten Prozess hin. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass der Autoantikörper einen direkten, hauptsächlich funktionellen Effekt auf den NMDA-Rezeptor ausübe (Tüzün & Dalmau, 2007).

#### Inwiefern sind nun die Autoantikörper für die Pathogenese der Erkrankung von Bedeutung?

Funktionelle NMDA-Rezeptoren sind Ionenkanäle und bestehen aus jeweils zwei NR1- und zwei NR2-Untereinheiten (NR2A und/oder NR2B-Untereinheiten). Die Autoantikörper der Patienten sind vor allem gegen NR1/NR2B-enthaltende NMDA-Rezeptoren gerichtet, seltener gegen NR1/NR2A-Heteromere, reagieren interessanterweise aber nicht mit den isolierten Untereinheiten. Eine aktuelle Studie an hippokampalen Zellkulturen zeigte, dass Patientenli-

quor zu einer Reduktion von NMDA-Rezeptoren in der Zellmembran führt (Gleichman et al., 2008). In der gleichen Arbeit gelang auch der Nachweis des immunogenen Epitops der NMDA-Rezeptoren im N-terminalen Ende der extrazellulären Schleife der Untereinheit NR1, da die Deletion der Aminosäuren 25-380 die Bindung von Autoantikörpern bei rund 95 % der Patienten verhindern konnte. Während jedoch alle NMDA-Rezeptoren die NR1-Untereinheit enthalten und somit die NR1-Untereinheit ubiquitär im Gehirn exprimiert wird, scheinen die Autoantikörper von Patienten präferentiell im Hippokampus und Vorderhirn zu binden, aber kaum im Kleinhirn. Es gibt erste Hinweise, dass diese spannende und pathophysiologisch relevante regionale Spezifität durch posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierungen im Antigenepitop hervorgerufen sein könnte. So wurde wiederum an kultivierten hippokampalen Neuronen durch Inhibition der N-Glykosylierung mit Tunicamycin die Bindung von Patientenantikörpern mit NMDA-Rezeptoren verhindert (Gleichman et al., 2008). Als Ursache der regionalen Spezifität wird deshalb vermutet, dass diese Glykosylierungen in vielen Regionen wie etwa dem Kleinhirn möglicherweise nicht stattfinden, welche so dem Angriff der Autoantikörper entgegen können. Zusammen mit den Erkenntnissen zur limbischen Enzephalitis, die mit Antikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle assoziiert ist, sprechen die bisherigen Daten zur Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis dafür, dass Autoantikörper gegen neu-

ronale Ionenkanäle bei immunvermittelten Epilepsien nicht nur diagnostische Bedeutung haben, sondern wahrscheinlich auch pathogenetisch relevant sind und somit potentielle Targets neuartiger therapeutischer Ansätze darstellen.

#### Literatur

1. Bien CG, Bauer J. T-cells in human encephalitis. *Neuromolecular Med* 2005; 7: 243-253.
2. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, Vincent A, Elger CE. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1236-1244.
3. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357-368.
4. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. „Limbic encephalitis“ and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-496.
5. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
6. Gleichman AJ, Rossi J, Hughes EG, Peng X, Lai M, Balice-Gordon RJ, Dalmau J, Lynch DR. Mechanisms of action of anti-NMDA receptor antibodies in anti-NMDAR encephalitis. *Program No. 425.13. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.*
7. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-1140.

8. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-271.
9. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380-386.
10. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712.
11. Vincent A, Bien CG. Temporal lobe seizures, amnesia and autoantibodies - identifying a potentially reversible form of non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2005; 7: 177-179.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Timo Kirschstein  
Institut für Physiologie  
Universität Rostock  
Gertrudenstr. 9, 18057 Rostock  
Timo.kirschstein@uni-rostock.de



**HERAUSGEBER UND VERLAG:**  
WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21  
10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

**WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:**  
Prof. Dr. Rüdiger Köhling

**CHEFREDAKTION:**  
Dr. Beata Dümde (-432)  
beata.duemde@wiley.com

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Sonderausgabe Nr. 2 | 33. Jahrgang  
Berlin, im Mai 2009

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)