



**Neurostimulation zur Behandlung von Epilepsie?  
Eine Untersuchung des aktuellen Therapiestandes mit  
besonderem Augenmerk auf Hirnschrittmachern**

**Bachelorthesis**

für die Prüfung zum

Bachelor of Science

im Studiengang Medizintechnik

Fakultät Elektrotechnik, Medizintechnik und Informatik

an der Hochschule für Technik, Wirtschaft und Medien Offenburg

von

**Laura Dippel**

26. Februar 2024

Bearbeitungszeitraum

6 Monate

1. Prüfer

Prof. Dr. med. Andreas Otte

2. Prüfer

Simon Hazubski, M. Sc.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

### **Neurostimulation zur Behandlung von Epilepsie?**

#### **Eine Untersuchung des aktuellen Therapiestandes mit besonderem Augenmerk auf Hirnschrittmachern**

von mir selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt worden ist, insbesondere, dass ich alle Stellen, die wörtlich oder annähernd wörtlich oder dem Gedanken nach aus Veröffentlichungen, unveröffentlichten Unterlagen und Gesprächen entnommen worden sind, als solche an den entsprechenden Stellen innerhalb der Arbeit durch Zitate kenntlich gemacht habe, wobei in den Zitaten jeweils der Umfang der entnommenen Originalzitate kenntlich gemacht wurde. Die Arbeit lag in gleicher oder ähnlicher Fassung noch keiner Prüfungsbehörde vor und wurde bisher nicht veröffentlicht. Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Versicherung rechtliche Folgen haben wird.

Ort, Datum

---

Laura Dippel

## **Vorwort**

Ich würde in diesem Abschnitt gerne einige persönliche Worte in Bezug auf meine Bachelorarbeit festhalten. Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Otte und Herrn Hazubski, M. Sc., bedanken. Ihre Unterstützung, Empfehlungen und fachkundigen Instruktionen haben einen wichtigen Teil für den Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem würde ich mich gerne bei den Neurologen und Neurochirurgen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz bedanken, die sich an der Umfrage für diese Arbeit beteiligt haben. Ihre bedeutenden Erfahrungen und Ihre Teilnahme haben einen wichtigen Beitrag zu dem Primärforschungsteil meiner Arbeit beigetragen und so wichtige Erkenntnisse ermöglicht.

## **Kurzfassung**

In der vorliegenden Bachelorarbeit geht es hauptsächlich um Therapiemethoden im Bereich der Epilepsie. Dabei wird vorwiegend auf Neurostimulationsverfahren, vor allem die Therapie mit Hirnschrittmachern eingegangen.

Zunächst wird Epilepsie definiert, ehe wesentliche Kenntnisse über Ätiologie und Pathophysiologie von Epilepsie rekapituliert und zu einem erweiterten Verständnis der Wirkmechanismen verholfen werden soll. Die Epilepsieformen, die möglicherweise von der Hirnschrittmachertherapie profitieren, werden danach aufgegriffen.

Danach wird auf bildgebende Verfahren, welche die präoperative Beurteilung erleichtern eingegangen und schließlich auf die eigentlichen Therapieverfahren. Bezüglich der Therapiemethoden wird zunächst mit konservativen, bewährten Methoden begonnen und schließlich werden ebenfalls neue Möglichkeiten zur Epilepsiebehandlung aufgezeigt. Den größten Teil der Therapiemethoden macht die ausführliche Beschreibung der Hirnschrittmachertherapie aus.

Dazu wurde die Umfrage an Neurologen und Neurochirurgen durchgeführt, um einen Teil zur Primärforschung beizutragen.

Diese wurden zu verschiedenen Themengebieten in diesem Bereich aufgrund Ihrer Erfahrungen befragt. Hierbei ist das Ziel, die ethischen Aspekte und die Perspektive der Patienten einzubeziehen, um Ergebnisse direkt aus dem klinischen Alltag zu gewinnen.

Womöglich kann Betroffenen nach der Einsicht der Analyseergebnisse zu Teilen ihre Angst vor der Operation genommen werden. Darüber hinaus soll die Umfrage die präoperativen Entscheidungsmöglichkeiten der Neurochirurgen erweitern.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	3
2. Grundlagen zum Thema Epilepsie .....	5
2.1 Definition der Epilepsie .....	5
2.2 Ätiologie .....	8
2.3 Iktogenese .....	12
2.4 Klassifikation von Epilepsieformen .....	19
2.4.1 Temporallappenepilepsie.....	27
2.4.2 Lennox Gastaut Syndrom.....	33
2.4.3 Dravet-Syndrom .....	40
3. Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei Epilepsie .....	44
3.1 Ketogene Diät .....	44
3.2 Antiepileptika.....	49
3.3 Präoperative Planung (EEG, iEEG, MRT, PET, SPECT, fMRT, ECoG, fMRT fusioniert mit EEG).....	57
3.4 Chirurgische Eingriffe.....	63
3.5 Indirekte Stimulationsverfahren .....	70
3.5.1 Vagusnervstimulation .....	70
3.5.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	76
3.5.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	84
3.6 Direktes Stimulationsverfahren: Funktionsweise und Technologie des Hirnschrittmachers.....	95
4. Ethische Aspekte und Erfahrungen in Verbindung mit Hirnschrittmachern von Ärzten (Auswertung der Umfrage).....	123
4.1 Motivation und Zielstellung der Umfrage .....	123
4.2 Erhobene Fragen.....	124
4.3 Auswertung.....	125
4.4 Schlussfolgerung und gewonnene Erkenntnisse .....	140

5. Zusammenfassung und Ausblick.....	143
Abkürzungsverzeichnis .....	154
Abbildungsverzeichnis .....	158
6. Literaturverzeichnis .....	160
Anhang .....	175

## 1. Einleitung

Die vorgelegte Bachelorarbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Epilepsie effizient mit Neurostimulationsmethoden, insbesondere Hirnschrittmachern, behandelt werden kann. Zu diesem Zweck wird diese noch relativ neue Therapiemethode mit anderen konservativen Alternativen wie der Therapie mit Antiepileptika sowie sich noch in der Forschung befindlichen Methoden wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) verglichen. Des Weiteren wird eine Studie durchgeführt, um aktuelle Erfahrungen der Ärzte mit Hirnschrittmachern im klinischen Alltag zu beleuchten. Dies soll Patienten einen besseren Überblick über die Möglichkeiten der verschiedenen Therapiemaßnahmen bei Epilepsie in Bezug auf ihre jeweiligen Vor- und Nachteile in Bezug zur Hirnschrittmachertherapie geben.

Zunächst wird Epilepsie definiert, ehe wesentliche Kenntnisse über Ätiologie und Pathophysiologie von Epilepsie rekapituliert und zu einem erweiterten Verständnis der Wirkmechanismen verholfen werden soll. Zur Einteilung der verschiedenen Formen der Epilepsie wird eine Klassifikation vorgenommen. Dies kann die Therapie erleichtern. Die Epilepsieformen, die möglicherweise von der Hirnschrittmachertherapie profitieren, werden danach aufgegriffen. Das kann zum Beispiel die Temporallappenepilepsie, das LGS (Lennox-Gastaut-Syndrom) und das Dravet-Syndrom sein. Es gibt aber auch noch weitere Epilepsien, die auf die Therapie positiv ansprechen, aber in dieser Arbeit nicht alle genannt werden können. Dennoch werden im Analyseteil der Umfrage weitere mögliche für die Hirnschrittmachertherapie geeignete Epilepsieformen genannt, auf die nicht weiter im Detail eingegangen wird. Anschließend beginnt der Hauptteil mit der Beschreibung von konservativen Methoden wie der ketogenen Diät und der Antiepileptika-Therapie. Danach wird die präoperative Planung vor einer Hirnschrittmacherimplantation beschrieben, weshalb auf mögliche bildgebende Verfahren eingegangen wird, die in der klinischen Praxis oder Forschung Anwendung finden können. Hierdurch wird die Grundlage für die danach beschriebenen chirurgischen Therapiemethoden geschaffen.

Anschließend werden die Behandlungsmethode der VNS (Vagusnervstimulation) beschrieben und danach neuere und dazu noch teilweise sich in der Forschung befindende Verfahren, wie die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Der größte Teil der Arbeit bezieht sich auf die ausführliche Beschreibung der Hirnschrittmachertherapie.

Dieser erste Teil der Arbeit ist als allgemeine (nicht systematische) Übersicht zu verstehen. Die Auswahl der Quellen wurde über die Häufigkeit der Treffer im Internet getroffen und auf eine repräsentative Anzahl begrenzt; sie erhebt daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Zugehörige Artikel zu den so ausgewählten Quellen wurden über Medline (PubMed.gov) ermittelt. Dabei wurden die grundsätzlichen Qualitätskriterien guter wissenschaftlicher Praxis beachtet.

Im zweiten Teil der Arbeit wird eine ausführliche Umfrage bei Neurologen<sup>1</sup> und Neurochirurgen zur Hirnschrittmachertherapie durchgeführt, um einen eigenen Teil zur Primärforschung beizutragen.

Diese Umfrage soll dazu dienen, die ethischen Aspekte und Erfahrungen, die Ärzte<sup>1</sup> in diesem Bereich gemacht haben, näher zu beleuchten.

---

<sup>1</sup> Im Folgenden wird das generische Maskulinum zur Bezeichnung von Personen eingesetzt. Dies dient einer besseren Lesbarkeit und schließt alle Geschlechter ein, sofern nicht explizit eines davon ausgeschlossen wird.



## **2. Grundlagen zum Thema Epilepsie**

### **2.1 Definition der Epilepsie**

Epilepsie wird traditionell seit 2005 als Störung im Gehirn mit einer dauerhaften Veranlagung zu epileptischen Anfällen definiert, wobei zwei unprovokierte Anfälle in einem Zeitabstand größer als 24 h vorliegen müssen (Fisher et al. 2014). Dabei liegt eine gestörte Funktion im zerebralen Kortex vor (Bauer 2002). Das Risiko, im Erwachsenenalter einen zweiten epileptischen Anfall zu bekommen, liegt allgemein bei 33 %, wogegen Kinder eine höhere Wahrscheinlichkeit von 42–54 % haben (Baumgartner 2001).

Ein epileptischer Anfall wird durch sein temporäres Auftreten und seine pathologisch hypersynchrone Entladung von Nervenzellen definiert und damit von Epilepsie abgegrenzt. Je nachdem welche Nervenzellverbände betroffen sind, können andere Symptomatiken auftreten (Baumgartner 2001). Diese können nicht subkortikal, wie im Hirnstamm lokalisiert werden. Meistens dauert ein epileptischer Anfall nicht länger als zwei Minuten. Theoretisch kann jeder Mensch einen epileptischen Anfall erleiden, jedoch unterscheidet sich von Person zu Person die zugehörige Anfallsschwelle. Die Prävalenz der Epilepsie liegt bei 1 % und die Inzidenz von mindestens einem epileptischen Anfall – bei 5 % (Hacke 2019).

Generell muss zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden werden. Generalisierte Epilepsien lassen sich meist auf genetische Ursachen zurückführen. Fokale Epilepsien entstehen oft in der Hirnrinde oder aufgrund von Missbildungen (Hacke 2019). Die traditionelle Definition schließt aus, dass man aus einer Epilepsieerkrankung herauswachsen kann. Bei idiopathischen Epilepsieformen sind die Anfallsursachen weitgehend unbekannt. Reflex-Epilepsien werden hingegen durch bestimmte Reize ausgelöst. Triggerfaktoren reichen von Schlafmangel bis hin zu visuellen, auditorischen, somatosensorischen, mentalen oder motorischen Auslösern (Bauer 2002). Somit sind nach Definition photosensible epileptische Anfälle ausgeschlossen, die durch Lichtreize provoziert werden (Fisher et al. 2014). Gemäß der wissenschaftlichen Definition muss ein epileptischer Anfall vorliegen und zusätzlich eine Exzitabilität im EEG (Elektroenzephalographie) nachgewiesen sein (Bauer 2002).

Um Ärzten eine frühe Diagnose und bessere Therapie-Ergebnisse zu ermöglichen, gibt es auch eine klinisch therapeutische Definition von der ILAE (International League Against Epilepsy) für den klinischen Alltag. Damit sollen soziale Folgen und körperliche Risiken für den Patienten minimiert werden. Hierbei erweitert die ILAE die traditionelle Definition. Wenn nach einem unprovokierten oder reflexartigen Anfall die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines dritten Anfalls innerhalb von zehn Jahren mindestens 60 % beträgt, ist die Definition auch erfüllt. Je mehr Zeit zwischen den Anfällen liegt, desto geringer ist das Risiko für den nächsten Anfall. Klinisch bedeutet dies, dass Spike Waves im EEG oder mesiale temporale Sklerose im MRT (Magnetresonanztomographie) diagnostiziert werden müssen (Hacke 2019).

Bei einem altersabhängigen Epilepsiesyndrom gilt Epilepsie als abgeklungen, sobald das festgelegte Alter überschritten wird oder der Patient seit über zehn Jahren anfallsfrei ist und zugleich seit fünf Jahren keine Antiepileptika mehr eingenommen hat. Diese Einschätzung lässt sich auf die Meinung der Epileptologen zurückführen, dass ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Anfall oder eine dauerhaft erniedrigte Anfallsschwelle von primärer Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind Anfälle mit struktureller Symptomatik nach einem Autounfall oder unprovokierte Anfälle nach einem Schlaganfall (Fisher et al. 2014). Diese – auch als akut symptomatisch bezeichneten – Anfälle können weitere Ursachen wie Infektionen oder Traumata haben (Baumgartner 2001) und zu Gliose und Waller-Degeneration führen (Diehl und Lüders 2000). Fieberkrämpfe zählen ebenfalls dazu (Baumgartner 2001), wohingegen Gelegenheitsanfälle durch Schlafentzug, übermäßigen Alkoholkonsum oder Fieber vorerst nicht als Epilepsie gelten. Ausschließlich chronische Epilepsieformen werden mit Antiepileptika behandelt (Hacke 2019).

Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen einer dauerhaften und einer kumulativen Remission. Die Epilepsiebehandlung zielt auf eine dauerhafte Remission ab und gilt als erreicht, sobald der Patient seit über 5 Jahren anfallsfrei ist und keine weiteren Antiepileptika benötigt. Die kumulative Remission berücksichtigt den chronischen Aspekt einer Epilepsieerkrankung und betrachtet die Gesamtdauer seit Beginn der Behandlung und zwar über mindestens fünf Jahre. So entsteht eine umfassende Einschätzung des gesamten Krankheitsverlaufs. Die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Remission liegt nach neun Jahren bei 54 %

und steigt nach 28 Jahren auf 64 % an. 30 % der Patienten haben weiterhin eine chronische Epilepsieform (Baumgartner 2001).

ILAE und IBE (International Bureau for Epilepsy) definieren Epilepsie als eine Krankheit. Nach der neuen Definition werden beispielsweise auch zwei durch Lichtreize provozierte Anfälle mit nachgewiesenen photoparoxysmalen Antworten im EEG als Epilepsie aufgefasst. Dennoch muss beachtet werden, dass – auch nach der neuen Definition – ein Anfall einen SE (Status Epilepticus) bedeuten kann, obwohl keine Epilepsie vorliegt. Ein Anfall, aufgefundene Läsionen oder auf Epilepsie deutende Muster im EEG erfüllen nicht direkt die Kriterien der klinischen Definition von Epilepsie. Wichtig ist auch, die Diagnose und die eigentliche Therapie immer getrennt voneinander zu betrachten. Beispielsweise kann ein akuter symptomatischer Anfall behandelt werden, obwohl keine Epilepsie vorliegt und mehrere kleine, nicht ausgeprägte Anfälle mit Epilepsiediagnose unbehandelt bleiben.

Gemäß der neuen Definition der IVETF (International Veterinary Epilepsy Task Force) gelten mehrmals auftretende Anfälle innerhalb von 24 Stunden als unprovokiert, was für die Risikoprognose von Bedeutung ist. Nach der neuen Definition besteht zudem noch die Möglichkeit, aus seiner Epilepsieerkrankung „herauszuwachsen“ (Fisher et al. 2014) [Übersetzt von der Verfasserin], was die Task Force als „resolved“ bezeichnet (Fisher et al. 2014). Ein erneutes Auftreten der Erkrankung ist damit aber nicht ausgeschlossen. Dies gilt besonders bei BECTS (Benign epilepsy with centrotemporal spikes), die nur im Kindesalter auftritt (Fisher et al. 2014).

Die Unsicherheiten bezüglich der Diagnose müssen in der Definition berücksichtigt werden. Es liegt nicht zwangsläufig Epilepsie vor, wenn etwa im MRT Neurozystizerkose nachgewiesen oder zusätzlich zu einem Anfall Auffälligkeiten im EEG zu erkennen sind, weshalb in solchen Fällen auch auf den Begriff einer wahrscheinlichen Epilepsie zurückgegriffen wird. Verwendet wird dieser Begriff auch bei einem hohen Risiko nahe der 60 %, bei unzureichendem Informationsstand oder bei einer unzuverlässigen Beschreibung des Anfalls (Fisher et al. 2014).

## 2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung kann hilfreich für die Diagnose und die daraus erfolgende Behandlung sein. Für das Wiederholungsrisiko von epileptischen Anfällen ist die Ätiologie dabei besonders wichtig. Das Alter der jeweiligen Person und die Umgebung haben Einfluss auf die Ätiologie. In Dritte-Welt-Ländern sind parasitäre Infektionen am häufigsten. Bezüglich des Alters sind Demenz und Schlaganfälle häufig eine Ursache für Anfälle (Balestrini et al. 2021).

Allgemein werden epileptische Ursachen in vier Hauptgruppen unterteilt: idiopathisch (ohne strukturelle oder pathophysiologische Anomalien), symptomatisch (assoziiert mit strukturellen oder pathophysiologischen Anomalien), provoziert (getriggert) und kryptogen (unbekannte Ursache) (Shorvon 2011). Unter die symptomatische Ätiologie werden Traumata, Tumore, metabolische und immunologische Erkrankungen gefasst. Diese treten in der Regel bei Personen älter als 25 Jahre auf (Hacke 2019). Provozierte Epilepsien entstehen dagegen durch umweltbedingte Faktoren. Ein Beispiel hierfür sind Reflexepilepsien. In 40 % der Fälle wurde bisher noch keine eindeutige Epilepsieursache gefunden (Shorvon 2011).

Die Ätiologie der Epilepsie wurde nach der ILAE in sechs Kategorien eingeteilt. Dies kann eine bessere Zuordnung ermöglichen. Die Kategorien sind strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch und unbekannt, wobei epileptische Erkrankungen auch mehrere Ätiologien haben können (Scheffer et al. 2017). Ein Beispiel hierfür ist Tuberkulose mit struktureller und genetischer Ätiologie (Balestrini et al. 2021).

Die **strukturelle Ätiologie** kann durch Bildgebungsverfahren aufgezeigt werden. Strukturelle Anomalien stellen hier die Hauptursache für Anfälle dar (Scheffer et al. 2017). Sie können erworben oder genetisch bedingt sein. Bei einem vorliegenden EEG-Befund muss keine weitere Bildgebung erfolgen (Pack 2019). Je nachdem, wo sich die Läsion im Kortex befindet, können die Symptome stark variieren. Eine sichere Diagnose kann durch eine histopathologische Untersuchung bereitgestellt werden (Balestrini et al. 2021). Läsionen können durch Schlaganfälle, Infektionen oder Fehlbildungen verursacht werden (Scheffer et al. 2017). Narbenbildung durch Gliazellen, mesiale temporale Sklerose und Enzephalitis sind weitere mögliche

Verursacher. Fokale Anfälle sind hier in der Regel durch Tumore bedingt. Kortikale Fehlbildungen betreffen oft den Frontallappen. Durch Gefäßfehlbildungen wie z.B. Hämangiome können Blutungen entstehen. Diese können der Grund für die Entstehung eines Anfalls sein. Gliose kann durch Schädel-Hirn-Traumata und durch Schlaganfälle entstehen. Hier besteht eine Wahrscheinlichkeit von 60 % nach einem unprovokierten Anfall einen weiteren Anfall zu erleiden (Balestrini et al. 2021).

Eine weitere Ursache von Epilepsie sind **genetische Prädispositionen**. Einen genetischen Grund für eine Epilepsie zu diagnostizieren kann helfen, familiäre Risiken aufzudecken und die Möglichkeit für pränatale Tests aufzuweisen (Balestrini et al. 2021). Der genetischen Ätiologie liegt eine autosomal dominante Vererbung zu Grunde, wobei ein Beispiel die benigne Neugeborenenepilepsie ist (Scheffer et al. 2017). Weitere Möglichkeiten für eine genetische Ätiologie sind die autosomal rezessive oder die X-chromosomale Vererbung. Eine weitere Unterteilung der genetischen Varianten in Kategorien erfolgt nach den ACMG-Leitlinien (American College of Medical Genetics and Genomics) (Balestrini et al. 2021). Mit neuer Sequenzierungstechnologie wurden mendelsche Störungen in fünf Kategorien eingeteilt: „pathogen, wahrscheinlich pathogen, unsichere Bedeutung, wahrscheinlich gutartig und gutartig“ (Richards et al. 2015) [Übersetzt von der Verfasserin].

Mit Chromosom-Microarray-Analysen können Duplikationen oder Verlagerungen von Chromosomen festgestellt werden (Balestrini et al. 2021). Absencen oder juvenile myoklonische Epilepsie können genetisch verursacht sein. Das Dravet-Syndrom ist ein Beispiel dafür, dass nur einzelne Gene betroffen sein können. In diesem Fall ist das SCN1A-Gen verändert, was in den ersten beiden Jahren zu einer verlangsamten Entwicklung führt. Genetische Ursachen sind nicht immer durch Vererbung verschuldet. Es kann zu De-novo-Mutationen kommen oder die Epilepsie entsteht durch ein Mosaik aus einem normalem und einem mutierten Allel. Bei polygenen Epilepsieformen haben Gentests daher meist keine Aussagekraft (Balestrini et al. 2021). Durch diese Mutationen kann es zu Entwicklungsverzögerungen oder -verlangsamungen kommen. Entwicklungs-Enzephalopathie oder, ohne Entwicklungseinschränkung, epileptische Enzephalopathie sind angemessene Bezeichnungen für diese Erkrankung (Scheffer et al. 2017).

Am häufigsten sind **Infektionen** die Ursache für epileptische Anfälle. Erkrankungen in diesem Zusammenhang sind Tuberkulose, zerebrale Malaria oder das Zika-Virus. (Scheffer et al. 2017). Zystizerkose kann eine Folge von Malaria sein. Zytokine oder Fieber können ebenfalls eine Ursache darstellen. Strukturelle Pathologien können in diesem Zusammenhang auftreten (Balestrini et al. 2021), wobei Meningitis oder Enzephalitis für epileptische Anfälle verantwortlich sein können. Ein weiteres Beispiel ist zerebrale Toxoplasmose (Pack 2019).

Epilepsie kann auch **metabolische Ursachen** haben. In Folge von Stoffwechselstörungen bzw. biochemischen Prozessen können Anfälle entstehen. Dies kann im Fall von Urämie oder durch genetische Ursachen auftreten (Scheffer et al. 2017). Toxine wie Alkohol können dazu führen, dass der Stoffwechsel im Gehirn versagt. Diverse Organversagen oder Diabetes mellitus Typ 1 und Unterernährung können ebenfalls Anfälle verursachen. Bei metabolischen Ursachen ist eine frühe Diagnose wichtig, weil in diesem Fall die Gefahr von Hirnschäden besteht (Balestrini et al. 2021).

**Immunerkrankungen** sind ein weiterer möglicher Grund für epileptische Anfälle. Eine Immuntherapie kann bei Entzündungen des ZNS (zentralen Nervensystems) oder Anfällen zur Therapierung angewendet werden. Diese Therapie erfolgt, wenn die Anfälle aufgrund von bestimmten Antikörpern entstehen (Balestrini et al. 2021). Um Ursachen für diese Immunerkrankungen zu finden, werden häufig Antikörpertests verwendet (Scheffer et al. 2017). Beispiele für Erkrankungen sind Lupus oder Rasmussen-Enzephalitis. Letztere führt zu einer Entzündung der Großhirnrinde, was bei Kindern zu einem deutlich malignen Verlauf führen kann (Balestrini et al. 2021). Ein weiteres Beispiel ist die NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Enzephalitis (Pack 2019).

Epilepsie kann **neurodegenerative Ursachen** haben. Das verbreitetste Beispiel ist die Alzheimer-Krankheit mit einem vierfach erhöhten Risiko für Epilepsie, was an einer Amyloid-Störung liegen kann. Beim Down-Syndrom kann Epilepsie als Begleiterscheinung zusätzlich auftreten.

Während einige Ursachen für Epilepsie bereits entdeckt wurden, ist ein großer Teil noch **unbekannt (kryptogen)** (Scheffer et al. 2017). Diese Patienten haben zwar

Symptome aber die eigentliche Erkrankung kann nicht identifiziert werden. Meist liegen generalisierte Epilepsien vor, bei denen EEG und MRT unauffällig sind (Hacke 2019).

Die selbstlimitierende pharmakoresistente Epilepsie wie BECTS kann zu kognitiven und psychosozialen Einschränkungen führen. Mit Antiepileptika kann sie dennoch weitgehend gut behandelt werden (Scheffer et al. 2017).

Bei Neugeborenen tritt häufiger eine symptomatische Ätiologie auf. Bei den älteren Altersklassen dominiert eine genetische Ursache. Bei Kindern sind vor allem das LGS und West-Syndrom oft vertreten. Fokale Anfälle sind die häufigste Art von Anfällen, wobei bei Säuglingen meist generalisierte Formen auftreten (Aaberg et al. 2017).

Im Folgenden wird die Verteilung der verschiedenen Ursachen von Epilepsien in ressourcenreichen, europäischen Ländern grafisch dargestellt (Balestrini et al. 2021).

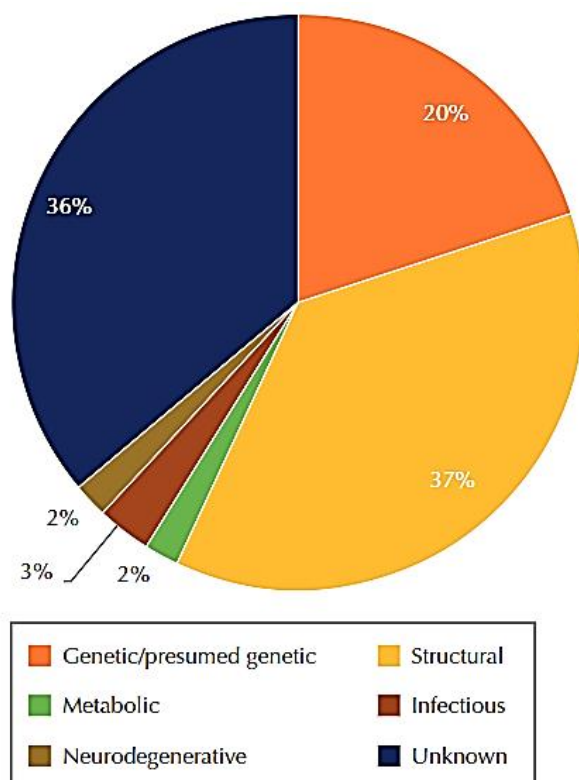


Abbildung 1 Verteilung der Ätiologie von Epilepsie (Balestrini et al. 2021, S. 2)

Aus: Balestrini et al., 2021, The aetiologies of epilepsy, *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* 23 (1), Lizenz: CC BY-SA 4.0 DEED

Anhand der Grafik wird besonders deutlich, dass immer noch ein sehr großer Anteil der Ursachen von Epilepsie unbekannt ist. Neurodegenerative und metabolische Ursachen für Epilepsie sind dagegen äußerst selten mit einem Anteil von 2 % (Shorvon 2011).

Die meisten Epilepsieformen haben aber **multifaktorielle Ursachen** und können nicht einfach einer Ätiologie zugeordnet werden. Dennoch gibt es häufig eine maßgebliche Ursache, die zur ätiologischen Klassifizierung verwendet werden kann. Bei Entwicklungsstörungen mit externen Ursachen bleibt die Zuordnung dennoch oft ungeklärt (Shorvon 2011).

Für das Mortalitätsrisiko spielt die Anfallsätiologie eine entscheidende Rolle. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie ist das Suizidrisiko deutlich erhöht. Besonders bei Läsionen des zentralen Nervensystems oder SE besteht ein hohes Risiko. Bei idiopathischen oder kryptogenen Anfällen fällt es hingegen besonders gering aus. Insgesamt ist das Mortalitätsrisiko bei Männern höher als bei Frauen (Beghi et al. 2015).

### 2.3 Iktogenese

Epileptische Anfälle können durch Aufsummierung von Synapsenerregungspotenzialen oder durch Verminderung inhibierender Synapsen entstehen. Dabei spielt die kortikale Plastizität eine entscheidende Rolle. Bezüglich der Pathophysiologie von Epilepsieformen können Epilepsien mit fokalen Verletzungen oder Stoffwechselstörungen als ihre Hauptursache besser erforscht werden (March 1998) Die Iktogenese beschreibt dabei die eigentlichen Mechanismen der Anfallinitiierung (Lee et al. 2021).

Im Bereich der Großhirnrinde befinden sich Neurotransmitter wie Glutamate, die über Pyramidenneuronen ausgeschüttet werden können. Die Erregung von Synapsen kann auch durch afferente Bahnen aus dem Thalamus entstehen und ihre Hemmung erfolgt durch inhibierende Interneurone, die durch Astrozyten aktiviert werden. Pyramidenneuronen können auch eine Hemmung verursachen, was „Feedback Hemmung“ genannt wird (March 1998) [Übersetzt von der Verfasserin]. In der Postsynapse befinden sich  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Na}^{+}$ -Kanäle, die durch



NMDA-Rezeptoren gesteuert werden können. Ein EPSP (Exzitatorisch postsynaptisches Potential) kann entstehen, wenn  $\text{Na}^+$  nach innen strömt.  $\text{Cl}^-$ -Kanäle werden hingegen von GABA-A-Rezeptoren gesteuert. Wenn  $\text{Cl}^-$  einströmt und  $\text{K}^+$  hinausströmt, kann es auch zu einer Hyperpolarisation (IPSP) kommen. In den Dendriten liegen  $\text{K}^+$ -Kanäle, die durch GABAB-Rezeptoren gesteuert werden können (March 1998). Depolarisation entsteht erst dann, wenn das EPSP einen gewissen Schwellenwert überschreitet. Vor allem  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Kanäle können ein AP (Aktionspotential) verursachen. Eine Repolarisation erfolgt erst bei Inaktivierung der  $\text{Na}^+$ -Kanäle und bei Ausstrom von  $\text{K}^+$  (Lerche et al. 2001). Glutamat ist für die Erregungsmechanismen im Kortex mitverantwortlich und kann damit ein weiterer Auslöser von epileptischen Anfällen sein (March 1998). Bei einer vielfachen Ausschüttung von Glutamat kann es zu einem Anfall kommen, der im EEG sichtbar wird (Hacke 2019). Insbesondere bei vorhandenen Entwicklungsstörungen gilt: Je jünger die betroffene Person, desto größer ist die Gefahr für epileptische Anfälle (Stafstrom und Tempel 2000). Nicht gebundenes Glutamat wird zu Glutamin oder  $\alpha$ -Ketoglutarat. Im Axon kann dieses wieder zurückgewandelt werden. Das Ruhemembranpotential liegt bei  $-70$  mV, wobei sich hier mehr  $\text{K}^+$  intrazellulär als extrazellulär befindet. Wenn  $\text{Ca}^{2+}$  in das Zellinnere gelangt, kann es zur Depolarisation (EPSP) kommen (March 1998). Kanäle können durch Liganden wie Glutamat oder Acetylcholin gesteuert werden. Öffnungs- und Schließmechanismen können außerdem durch Spannungsgefälle verursacht werden (Lerche et al. 2001). GABA-Rezeptoren können dazu führen, dass  $\text{K}^+$  herausströmt, was zu einem IPSP führt (March 1998). Diese Rezeptoren können möglicherweise eine Desensibilisierung der ausströmenden Kanäle verursachen, was wiederum zu Anfällen führen kann (Lerche et al. 2001).

Aufgrund von Verletzungen an der Großhirnrinde kann es zu fokalen Anfällen kommen, die sich als Spike-Waves im EEG äußern können. Ein PDS (paroxysmaler Depolarisationsshift) kann durch NMDA-Rezeptoren entstehen und zusätzliche APs aus den Dendriten hervorrufen. Anhand dieser physiologischen Mechanismen wird davon ausgegangen, dass eine Verstärkung der  $\text{Na}^+$ - oder  $\text{K}^+$ -Kanäle oder eine Hemmung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle zu weiteren Anfällen führen kann. Läsionen können zu Veränderung der Glutamatrezeptoren führen, sodass zu viel  $\text{Ca}^{2+}$  in die Zelle hineinfließen kann und ein größeres PDS entsteht. Epileptische Anfälle können

zudem durch veränderte Verbindungen zwischen Neuronen verursacht werden. Axon-Kollaterale können sich ausbilden, sodass pathologische Verbindungen zwischen Neuronen entstehen. GABA-Rezeptoren können ihre Funktion verlieren, wodurch das PDS nicht mehr kontrolliert werden kann und  $K^+$ -Ionen womöglich deutlich länger zum Ausströmen brauchen (March 1998).

Durch eine intrahemisphärische Übertragung kann aus einem fokalen auch ein generalisierter Anfall werden, bei dem beide Gehirnhälften betroffen sind. Dabei ist der Thalamus für die Spike-Waves im EEG mitverantwortlich. Ein Beispiel hierfür ist kortikale Dysplasie, bei der sich Pyramidenneuronen anreichern und GABA-Rezeptoren fehlerhaft funktionieren (March 1998). Dies lässt sich auch beim Angelman-Syndrom feststellen, bei dem eine Störung des Chromosoms 15q von der Mutter vererbt wird. GABA-Rezeptoren vermitteln zwischen inhibitorischen Synapsen, wodurch es zu einer verringerten Neurotransmission kommt. Weitere Beispiele sind GEFS (Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen) oder das Dravet-Syndrom. Bei GEFS liegt eine Mutation bezüglich des Gens SCN1B vor. Dies führt dazu, dass  $Na^+$ -Kanäle allmählich ihre Funktion verlieren. Außerdem kommt es zu einem  $Ca^{2+}$ -Defekt, der die Spannungsreaktivität beeinflusst (Stafstrom und Tempel 2000). Hier liegt eine Fehlfunktion der GABA-A-Rezeptoren vor. Beim Dravet-Syndrom ist das SCN1A-Gen mutiert, was zum gleichen Funktionsverlust führt. Bei Ataxie mit Myokymie tritt eine Funktionsstörung im Kleinhirn auf und bewirkt einen geringeren  $K^+$ -Ausstrom. IGE (idiopathische generalisierte Epilepsie) hat Genlokusse auf bestimmten Chromosomen. Im Fall der Rolando-Epilepsie betrifft es das Chromosom 15 oder 11 (Lerche et al. 2001).

In Bezug auf die genannten Beispiele muss ein Antagonist für die fehlerhaft funktionierenden Proteine gefunden werden. So wird beispielsweise bei BFNC (benigne familiäre Neugeborenenepilepsie) Retigabin verabreicht, um eine größere Depolarisation und somit ein erneutes Gleichgewicht herbeizuführen (Lerche et al. 2001). Dies liegt daran, dass bei BFNC eine Funktionsstörung der K-Kanäle vorliegt – mit einer besonders hohen Inzidenz fast direkt nach der Geburt. Der Grund für die Erkrankung ist eine Punktmutation des Gens KCNQ3, die die Repolarisation verlängert (Stafstrom und Tempel 2000).

Bei Entzündungsmechanismen im Gehirn können redundante Erregungsbahnen oder eine Ionenkanalopathie vorliegen (March 1998). Kanalopathien können durch Mutationen verursacht werden (Lerche et al. 2001). Nur wenige Genmutationen führen zu episodischen Störungen. Gene kodieren primär Proteine. Sie sind also nur indirekt für die Ionenkanäle verantwortlich (Stafstrom und Tempel 2000).

Anfälle können durch eine Proteinexpression entstehen. In Hippocampus und Kortex lässt sich eine Proteomanalyse durchführen, um die für den synaptischen Vesikelaufbau bedeutsamen DEPs (differentiell exprimierte Proteine) zu erkennen. Anfälle können mit den Regulierungsnetzwerken im Gehirn zusammenhängen. Beispielsweise werden im Hippocampus Proteine reguliert. Mittlerweile sind „Schlüsselproteine“ für die Pathophysiologie entdeckt worden (Lee et al. 2021) [Übersetzt von der Verfasserin]. Darüber hinaus eignen sich Proteine als Biomarker. Zu Anfallsbeginn ist eine erhöhte Anzahl von MHC-Klasse-3-Proteinen gefunden worden (Lee et al. 2021). Bei einer polygen vererbten Epilepsie erweist es sich als kompliziert, Heterogenität zu beweisen. Um die eigentlichen Mutationen identifizieren zu können, gibt es aber mehrere Möglichkeiten. Ein Ansatz in Bezug auf Neurotransmitter liegt darin, Gene zu „zerlegen“. Hierfür müssen aber mehrere Bedingungen erfüllt sein. Als notwendige Grundlage muss der Anfallsphänotyp, die Vererbungsart und der Genort bekannt sein. Die DANN-Chip-Technologie ermöglicht es, Mutationen oder betroffene Chromosomenregionen aufzuspüren. Bei ADNFLE (autosomal-dominante Schlaf-assoziierte hypermotorische Epilepsie), einer myoklonischen Epilepsie, lässt sich der gleiche Phänotyp und das gleiche betroffene Gen für eine sichere Identifizierung nachweisen, was bei pränatalen Tests eine wichtige Rolle spielt. Eine weitere myoklonische Epilepsie ist das MERRF-Syndrom (myoclonic epilepsy with ragged red fibers). Ein Grund für diese Erkrankung ist eine tRNA-Mutation (transfer-Ribonukleinsäure). Diese verursacht eine fehlerhafte Adenin-Guanin-Übertragung und führt zu einer zu hohen Anzahl von Mitochondrien in den motorischen Fasern (Stafstrom und Tempel 2000).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, genetische Mechanismen – wie synaptische Verbindungen – genauer zu untersuchen, was aber nicht in allen Fällen möglich ist (Stafstrom und Tempel 2000). Umsetzbar ist dies etwa bei einer Frontallappenepilepsie mit einer Mutation im Bereich der Acetylcholin-Rezeptoren (Lerche et al.

2001). Diese wird autosomal-dominant vererbt und betrifft unter anderem das CHRNA4-Gen (Stafstrom und Tempel 2000). Als weiteres Beispiel lässt sich ADNPLE nennen. Die Ursache dieser Erkrankung liegt in einer Ionenkanalmutation auf dem Gen CHRNA4, die zu einer Desensibilisierung dieser Kanäle führt. Dabei ist die Acetylcholin-Aktivität deutlich erhöht und der  $Ca^{2+}$ -Strom verringert. Bei BFNC liegt eine Mutation im Bereich der  $K^+$ -Kanäle vor, die autosomal dominant vererbt wird. Dadurch wird die Repolarisationsphase gestört. Das Risiko für einen zweiten Anfall beschränkt sich allerdings auf nur 15 %.

All diese Beispiele verdeutlichen, dass bereits geringfügige Veränderungen zu möglichen Anfällen führen können. Diese treten vermehrt im Säuglingsalter auf. Anfälle können zudem durch eine Veränderung des  $K^+$ -Kanals, des Gens KCNQ3 oder durch eine Störung sowohl der erregenden als auch der hemmenden Mechanismen im Gehirn bedingt sein (Lerche et al. 2001). Beendet wird ein Anfall meist durch eine Verringerung an Glutamat oder durch subkortikale Bereiche (March 1998). Das heißt auch, dass Anfälle durch inhibitorische Mechanismen beendet werden (Hacke 2019). Solche Anfälle führen möglicherweise zu zellulärer Dysfunktion bis hin zum Zelltod. Dies kann wiederum Demenz oder Hemiparese bewirken. Afferente Aktivitäten können bei idiopathischen Epilepsien zu refraktären Anfällen führen, wobei sich glutamaterge Synapsen potenzieren und eine Erregungssteigerung verursachen können (March 1998). Bei idiopathischen Epilepsien werden inhibitorische Interneuronen vermindert freigesetzt, wie bei GEFS (Lerche et al. 2001). Die Anfallsschwelle kann durch viele potenzielle Ursachen gesenkt werden. (March 1998).

Pathogene Antikörper können die Ursache für Autoimmunerkrankungen sein. Durch eine defekte Signalübertragung kann es zu symptomatischen Anfällen kommen. Ein Beispiel für eine solche Erkrankung ist NORSE (New-onset refractory status epilepticus). Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto wahrscheinlicher wird eine Arzneimittelresistenz. Eine Neuroinflammation kann durch Autoimmunenzephalitis oder SE entstehen. Zudem können Neuronen, Endothelzellen und weitere Zellen Entzündungsveränderungen auslösen. Zum Nachweis dieser Erkrankungen gibt es zellbasierte Tests. Dabei müssen Autoantikörper und der für das Syndrom typische Phänotyp nachgewiesen sein, damit eine AE (Autoimmunepilepsie) diagnostiziert

werden kann. Zytokine können dabei als Biomarker verwendet werden. Hier bilden sich Antikörper gegen Oberflächenantigene und synaptische Proteine aus (Tan et al. 2021).

Entzündungsreaktionen im Gehirn (Enzephalitis) können ebenfalls zu symptomatischen Anfällen wie bei NORSE führen. Außerdem erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit für HS (Hippocampussklerose). Bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis hat das Immunsystem nun Zugang zu vorher nicht zugänglichen Antigenen, was mit Teratomen in den Ovarien einhergehen kann. Ein weiteres Beispiel für eine Erkrankung mit einem ähnlichen Mechanismus ist Herpes-simplex-Enzephalitis. Diese führt zu einer vermehrten Produktion von Antikörpern gegen den NMDA-Rezeptor (Anti-NMDAR), was zu einer Aktivierung der Mikroglia, den Immunzellen im zentralen Nervensystem (ZNS), im Hippocampus führt. Bei Anfällen steigen Glutamat und NMDAR-Antikörper an, wodurch die Immuntoleranz verloren geht. Limbische Enzephalitis kann sich im hohen Alter mit Dystonien äußern. Faziobrachiale dystone Anfälle haben ihren Ursprung im motorischen Kortex. Im PET (Positronenemissionstomographie) wird dabei ein Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien sichtbar, was möglicherweise auf LGI1-Antikörper zurückzuführen ist. Aufgrund der neuronalen Übererregbarkeit und möglicher Atrophien (neuronaler Zellverlust) kann es zu einer chronischen Epilepsie kommen. Im Fall von Anti-GABA-B-Rezeptor-AE liegt ein Defekt in der synaptischen Hemmung vor und es kommt zu einer Zytotoxizität. Ein anderes Beispiel für eine limbische Enzephalitis ist die paraneoplastische limbische Enzephalitis. Diese wird durch Anti-LGI1-Antikörper oder auch durch tumorinfiltrierende Lymphozyten infolge von beispielsweise Hodenkrebs verursacht. Gliome können ebenfalls zu Epilepsie führen. Es ist wichtig, die Pathophysiologie hinter Epilepsien genau zu verstehen, um geeignete Maßnahmen einzuleiten. Oftmals reichen bereits Medikamente gegen Krampfanfälle. Antikörpertests helfen nicht immer dabei, die Ursache einer AE zu identifizieren. Oft liegt kein unmittelbarer Kausalzusammenhang zwischen Erkrankung und Antikörper vor. Dennoch kann eine Immuntherapie bei pharmakoresistenten Epilepsien zum Erfolg führen (Tan et al. 2021).

Lymphoplasmazelluläre Infiltrate und Zytokin-Veränderungen können bei NORSE auftreten. Bei FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) kommt es auch

zu einem Anstieg der Zytokine im Liquor. Kinder sind häufiger von Rasmussen-Enzephalitis betroffen. Hierbei kann im weiteren Krankheitsverlauf eine Hemiparese auftauchen. Das lymphoplasmazelluläre Infiltrat entsteht hier durch CD8-positive T-Lymphozyten. Infolge einer kortikalen Schädigung werden Astrozyten und Mikroglia aktiviert. Letztere können Entzündungsmediatoren produzieren. Eine mögliche Therapiemethode ist die Hemisphärektomie, doch das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist dabei sehr schwer abzuwägen. Aufgrund neuer Erkenntnisse über die Pathomechanismen stellt die Immuntherapie eine weitere mögliche Alternative für die Zukunft dar (Tan et al. 2021).

Bei Reflexepilepsien ist der Anfall ein reflektorisches Ereignis, wobei Latenzzeiten und spezifische Reize als Auslöser unterschieden werden. Kognitiv-emotionale Reize können insbesondere im späteren Alter Anfälle hervorrufen. Dies ist bei (fokaler) Leseepilepsie der Fall, die bei stereotypischer Anfallssemiologie den sensomotorischen Kortex betrifft. Eine weitere Epilepsieform mit Reflexanfällen sind photosensible Epilepsien, die durch photoparoxysmale Reaktionen im EEG erkennbar werden. Juvenile myoklonische Epilepsie kann durch eine Lichtempfindlichkeit der betroffenen Person ausgelöst werden. Hierfür ist das Gen CHD2 mitverantwortlich. Solche Anfälle, die ihren Ursprung im okzipitalen visuellen Kortex haben, treten häufig zusammen mit einer fehlerhaften Kontrastwahrnehmung auf. Insbesondere bei Wellenlängen im Bereich von 680 bis 700 nm werden die roten Zapfen stimuliert, was Anfälle auslösen kann. Auch Leuchtdichten können in diesem Zusammenhang für Anfälle verantwortlich sein. Es besteht ein breites Spektrum möglicher Auslöser, dazu zählen Umgebungsgeräusche, visuelle und somatosensorische Einflüsse, pränatale Läsionen, Augenlidschluss, Sprachaktivität, Stress (Schlafmangel) oder Entscheidungsfindungsaufgaben. Generell sind diesbezüglich pathologische Mechanismen im motorischen und frontozentralen Kortex sowie Anomalien in der weißen Substanz entdeckt worden. Die gemessene  $\beta$ -Rhythmus-Aktivität spricht auch für einen involvierten motorischen Kortex. Insbesondere bei Entscheidungsfindungsaufgaben sind die mesialen Frontalregionen verändert. Da diese mit zentralen Hirnregionen verbunden sind, kann dies eine mögliche Ursache für Epilepsie darstellen. Im fMRT sind parietale prämotorische Anreicherungen festgestellt worden. Durch spezifische Reize kann es zu photomyoklonischen Reaktionen kommen, die sich im

prämotorischen Kortex ausbreiten. Der Putamen verbindet dabei visuelle und motorische Gebiete. Bei Leseepilepsie ist dabei die neuronale Interaktion ein verstärkender Faktor für das Auslösen von Anfällen. Im fMRT wurde ein hoher Blutsauerstoffspiegel sowohl im Globus pallidus als auch im Brodmann-Areal 6 festgestellt (Koepp et al. 2016).

Eine weitere Ursache für die Entstehung von Epilepsie liegt in Mechanismen bei der Entwicklung des Gehirns. Funktionelle Regionen werden erst im späten Verlauf direkt miteinander verbunden. Im Kindesalter sind daher myoklonische und tonische Anfälle häufiger, während später vermehrt Übererregbarkeiten in sensorischen Bereichen auftreten. Dadurch entstehen epileptogene Mechanismen, insbesondere durch die Änderung von Netzwerkparametern (Koepp et al. 2016).

Weitere potenzielle Ursachen sind afferente Impulse sowie eine vermehrte Hyperaktivität im Thalamus. Reflexanfälle können auch bei strukturellen Läsionen entstehen. Dabei hat sich herausgestellt, dass ein Reflex, der einen Anfall auslöst, diesen auch wieder beenden kann. Daher könnte Sport zur Therapie von juveniler myoklonischer Epilepsie oder Musik zur Therapie für musikogene Epilepsie eingesetzt werden. Daraus resultiert ein weiterer Therapieansatz, die ereignisgesteuerte Stimulation. Hier wird erst im Falle der Initiierung eines Anfalls stimuliert. Deshalb sind Reflexepilepsien für Neurostimulationstechnologien geeignet. Hierbei müssen die Erregungsmechanismen aber bekannt sein (Koepp et al. 2016).

## **2.4 Klassifikation von Epilepsieformen**

Nach der ILAE gibt es eine Klassifikation von Epilepsie und epileptischen Anfällen (Bauer 2002). Diese erfolgt nach Anfallsart, Anfallstyp und schließlich der Feststellung des Epilepsiesyndroms. Diese Drei stellen die Diagnoseebenen dar. Die Ätiologie spielt dabei eine immer bedeutendere Rolle. Allgemein wird zwischen fokalen, generalisierten und unbekannten Epilepsien unterschieden (Scheffer et al. 2017). Hinzu kommen nicht klassifizierbare Epilepsien sowie spezielle Syndrome (Hacke 2019). Die Epilepsiediagnose bildet die Grundlage. Wichtig dabei ist eine Differentialdiagnose, um die Epilepsieform von ähnlichen anderen Formen zu unterscheiden. Danach kann der Epilepsietyp bestimmt werden (Scheffer et al.

2017). Eine Voraussetzung dafür ist die Feststellung von Epilepsie nach der aktuellen Definition (Falco-Walter et al. 2018). Besonders hier ist die Ätiologie ein zentraler Faktor (Falco-Walter et al. 2018). Zur Bestimmung eines Epilepsiesyndroms müssen mehrere Merkmale erfüllt sein (Hacke 2019). Je nach Syndrom liegen andere Befunde oder Anfallstypen vor (Falco-Walter et al. 2018), beispielsweise bestimmte EEG-Muster oder genetische Merkmale und das Erkrankungsalter. Die Anfallsart ist auch ein notwendiges und altersabhängiges Merkmal (Pack 2019). Dazu zählen ebenso intellektuelle oder psychiatrische Dysfunktionen (Scheffer et al. 2017). Das erste Symptom beschreibt dabei häufig den Anfallsherd. Eine Ausnahme stellt ein Verhaltensstillstand während eines Anfalls dar (Falco-Walter et al. 2018). Die Gattung der reflexen Epilepsiesyndrome sind häufig durch tonisch-klonische Anfälle gekennzeichnet, wie etwa bei einer Leseepilepsie. Fokale Epilepsiesyndrome haben zentrotemporale Spikes im EEG und sind oft selbstlimitierend. Als Beispiel kann das Panayiotopoulos-Syndrom mit autonomen Symptomen genannt werden (Pack 2019). Dabei stellt ein Anfall nur ein klassifizierbares Symptom dar (Hacke 2019), das nach klinischem Erscheinungsbild und Hirnregion unterschieden werden kann. Wichtig sind dabei standardisierte Untersuchungen (Pack 2019) wie Semiologie, EEG und Bildgebung (Falco-Walter et al. 2018). Es gibt Auren sowie dyskognitive, autonome oder motorische Anfälle. Unklassifizierbare Formen von Anfällen sind auch möglich (Hacke 2019). Häufig liegt die Ursache im Kortex, was mittels EEG oder MRT nachgewiesen werden kann (Bauer 2002).



Das schemenhafte Vorgehen der ILAE wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht (Scheffer et al. 2017).

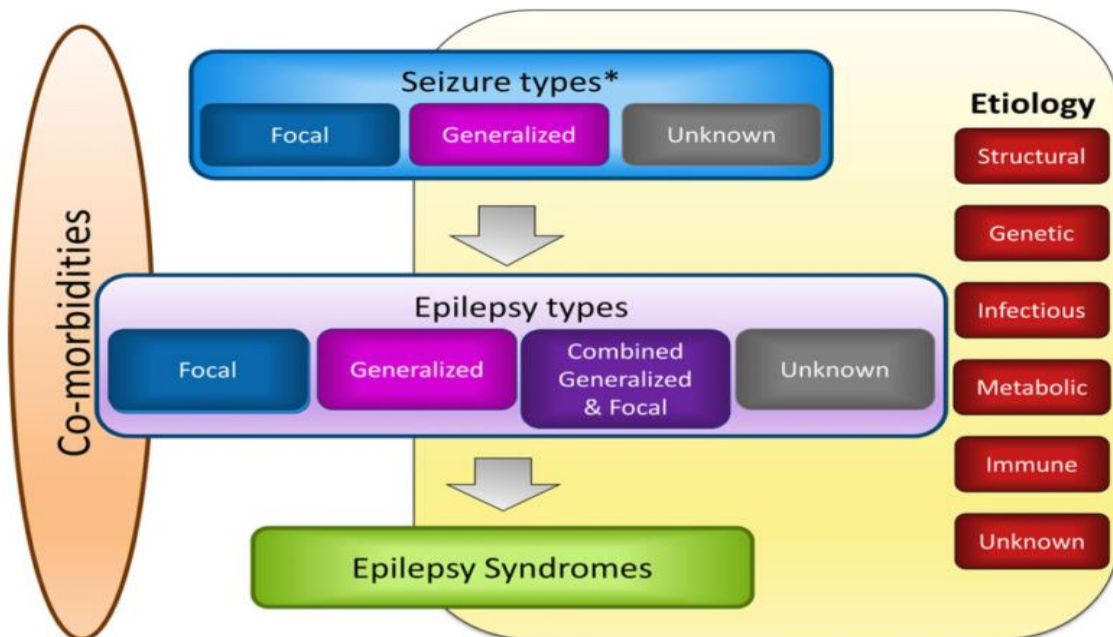


Abbildung 2 Klassifizierung von Epilepsie (Scheffer et al. 2017, S. 19)

Aus: Scheffer et al., 2017, ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58 (4): 512-521, Lizenz: CC BY-SA 4.0 DEED

Fokale Epilepsien beginnen in einer Gehirnhälfte. Das unterscheidet sie von generalisierten Anfällen, bei denen zu Beginn beide Hemisphären betroffen sind (Pack 2019). Beide können uni- oder multifokal auftreten und werden häufig durch MRT-Befunde diagnostiziert. Des Weiteren gibt es auch selbstlimitierende fokale Epilepsien, die zentrotemporale Spikes im EEG aufweisen und häufig im Kindesalter vorkommen, ebenso wie selbstlimitierende okzipitale Epilepsien, deren Ursprung auch im Parietal-, Temporal- oder Frontallappen auftreten (Scheffer et al. 2017).

Fokale Anfälle können sich bis zum Grand-mal-Anfall ausbreiten (Bauer 2002). Beispiele hierfür sind das Dravet-Syndrom und das LGS (Scheffer et al. 2017). Sie werden danach klassifiziert, ob eine Bewusstseinsstörung vorliegt oder nicht. Außerdem lassen sie sich in motorisch, sensorisch, psychisch oder autonom unterteilen (Bauer 2002). Dabei wird zwischen „Absencen, myoklonisch, klonisch, tonisch, tonisch-klonisch [und] tonisch“ unterschieden (Pack 2019, S. 307) [Übersetzt von der Verfasserin]. Autonome und sensorische Anfälle haben keine

myoklonische Ausprägung (Pack 2019). Anfälle können „einfach ohne Bewusstseinsstörung“ oder komplex „mit Bewusstseinsstörung“ auftreten (Bauer 2002, S. 16). Dies hat Einfluss auf die Entscheidung über einen möglichen Führerscheinentzug, beispielsweise bei FIAS (Focal impaired awareness seizures) (Falco-Walter 2020). Hierbei kann das subkortikale Erregungssystem geschwächt sein (Pack 2019). Zusätzlich zu der Differenzierung zwischen bewusst oder unbewusst erfolgten Anfällen wird auch danach unterschieden, ob diese motorisch sind oder nicht (Falco-Walter 2020). Bei motorischen Anfällen mit einem bestimmten Ursprung gibt es weitere Unterteilungen in hyperkinetisch oder tonisch. Generell treten bei fokalen Anfällen unrhythmische Zuckungen auf, was sie von generalisierten Anfällen unterscheidet. Des Weiteren gibt es Absencen, die sich auch mit Automatismen wie Lippenschmatzen äußern können. Im Kindesalter treten vermehrt infantile Krämpfe auf (Pack 2019). Fokale Anfälle können einfach symptomatisch sein, wie es zum Beispiel bei fokalen klonischen Anfällen der Fall ist. Sie betreffen oft die motorische Hirnrinde. Durch die kortikale Repräsentation kann es zu Zuckungen im Bereich von Gesicht und Hand kommen. Hierbei kann durch eine Hyperpolarisation eine Parese entstehen. Die Dauer solcher Anfälle beträgt in der Regel ein bis zwei Minuten, wobei auch eine partielle Epilepsie wie bei der Rasmussen-Enzephalitis möglich ist. Darüber hinaus gibt es fokale tonisch-klonische Anfälle, bei denen es zu Muskelkontraktionen oder Vokalisation kommen kann. In diesem Fall ist der prämotorische Kortex betroffen. Selten können Betroffene währenddessen eine sogenannte Fechtstellung einnehmen. Von vegetativen Anfällen wird gesprochen, wenn es beispielsweise zu einer Herzfrequenzerhöhung kommt. Manche Anfallsformen führen auch zu einem verhaltensbedingten Stillstand. Kognitive Anfälle können Halluzinationen verursachen. Emotionale Anfälle lösen verschiedene Emotionen wie Furcht aus. Bei sensorischen Anfällen kommt es zu Geschmacksveränderungen. Versive Anfälle haben klonische Komponenten wie etwa Mundwinkelzuckungen oder Armstreckungen. In diesem Fall ist der Occipitallappen bzw. der prämotorische Kortex betroffen. Phonatorische Anfälle sind eine weitere Variante fokaler Anfälle (Baumgartner 2001). Die jeweilig betroffenen Hirnabschnitte sind hier für die Symptome verantwortlich. Dyskognitive Anfälle gehen mit einer Bewusstseinsstörung einher. Anfälle aus dem Temporal- oder Frontallappen haben dagegen motorische Auswirkungen (Hacke 2019). Diese betreffen den primär motorischen

Kortex und gehen möglicherweise mit somatosensorischen Auren einher, die ihren Ursprung im somatosensorischen Kortex haben. Visuelle Auren können als mögliche Folge von phonatorischen Anfällen auftreten und aufgrund der Calcarina-Rinde Halluzinationen hervorrufen. Der Gyrus temporalis superior kann der Grund für akustische Auren sein und der Temporallappen für olfaktorische Auren. Gustatorische Auren entstehen in der Inselrinde und im parietalen Operkulum. Vertiginöse Auren können dagegen zu Bewusstseinsstörungen, Schwindelgefühl und verschwommenem Sehen führen. Autonome Symptome sind eine weitere mögliche Begleiterscheinung fokaler Anfälle. Dazu gehören sowohl abdominale als auch kardiovaskuläre Symptome, wobei es zu epigastrischen Beschwerden aus dem Temporallappen kommen kann, die wiederum psychische Symptome auslösen. Bei dysphasischen Anfällen treten motorische Symptome auf. Dismnestische Anfälle führen dagegen zu Halluzinationen oder Illusionen. Neben kognitiven Auren gibt es auch affektive Auren mit Gefühlen von Angst oder Glück, deren Ursprung in der Nucleus amygdalae liegt. Durch Verbindungen zwischen Neokortex und Temporallappen können psychische Auren entstehen. Neben den einfach symptomatischen Anfällen gibt es die fokalen komplexen Anfälle, die zu einer Bewusstseinsstörung führen. Dabei kommt es zu einer bilateralen epileptischen Aktivität, die in 80 % der Fälle im Temporallappen vorliegt. Diese führen zu fokal komplexen Temporallappenanfällen mit Bewusstseinsstörungen und oro-alimentären Automatismen. Außerdem kommt es womöglich zu repetitiver Handautomatik oder einem postiktalen Dämmerzustand. Nach dem Anfall tritt häufig Verwirrtheit und Desorientierung auf. Im Frontallappen können auch fokal komplexe Anfälle ausgelöst werden. Diese können zu Automatismen und zu Vokalisation führen und sich schnell sekundär generalisieren. Ebenso können bei fokal komplexen Anfällen lateralisierte Anfallssymptome auftreten, die von unilateralen Automatismen, tonischen Streckungen bis hin zu einer Hemiparese reichen. Die dominante Hemisphäre kann zu einer Aphasie führen (Baumgartner 2001).

Generalisierte Epilepsien haben oft einen idiopathischen Grund. Meistens ist die subkortikale Struktur betroffen (Hacke 2019). Sie weisen Spike-waves im EEG auf und führen zu myoklonischen Zuckungen. Bei vielen Formen spielt die Familienanamnese eine zentrale Rolle (Pack 2019). Ausschließlich bei einem generalisierten Beginn kann von einer generalisierten Epilepsie gesprochen werden

(Falco-Walter et al. 2018). IGE stellen eine neue Klassifizierungsgattung dar, die nachträglich auch als GGE (genetisch generalisierte Epilepsie) klassifiziert werden können.

Dazu zählen „Kindheits-Absence-Epilepsie, juvenile-Absence-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie [und] generalisierte tonisch-klonische Epilepsie“ (Scheffer et al. 2017, S. 516) [Übersetzt von der Verfasserin].

Die juvenile Absence-Epilepsie ist nicht selbstlimitierend. Häufig sind Frauen betroffen. Myoklonische Anfälle sind in diesem Fall möglich (Pack 2019).

Generalisierte Anfälle sind durch bilaterale Spike-Waves (Baumgartner 2001) oder auch durch interiktale EEG-Aktivitäten zu erkennen (Scheffer et al. 2017). Zu Letzterem zählen Absencen, myoklonische, tonisch-klonische, atonische und unklassifizierbare Anfälle. Zu den Absencen zählt die juvenile myoklonische Epilepsie (Hacke 2019). Zuerst können beide Hemisphären betroffen sein und danach nur noch eine Seite (Falco-Walter 2020). Sie entstehen durch bilaterale Netzwerke zwischen den Gehirnhälften (Pack 2019). Typisch sind in diesem Fall Absencen, die etwa zehn Sekunden andauern und tonische, klonische, atonische Komponenten oder Automatismen beinhalten können (Baumgartner 2001). Sie haben außerdem immer eine Bewusstseinsstörung und werden nach motorischen Komponenten unterschieden (Falco-Walter 2020). Danach erfolgt eine weitere Unterscheidung zwischen tonisch-klonisch und motorisch (Falco-Walter et al. 2018), wobei es auch gemischte Formen gibt. Auslöser können Hyperventilationen sein. Zu den generalisierten Anfällen gehören auch atypische Absencen, welche partielle Bewusstseinsstörungen haben können und fünf bis zehn Sekunden dauern. Ein Beispiel hierfür ist das LGS (Baumgartner 2001), bei dem ein Aktivitätsstopp auftritt und im EEG Spike-Waves erkennbar sind. Bei atypischen Absencen gibt es eine Tonusveränderung. Myoklonische Absencen beginnen dagegen mit Muskelzuckungen (Pack 2019). Solche Anfälle lassen sich weiter in generalisierte klonische Anfälle differenzieren, die zu tonischen Verkrampfungen sowie klonischen Zuckungen führen sowie paroxysmenartige Spike-Waves im EEG erkennen lassen. Zusätzlich gibt es ebenfalls generalisierte klonische Anfälle. Dazu zählen die axialen tonischen Anfälle, die mit möglichen Symptomen wie Apnoe und weit geöffneten Augen einhergehen. Zu der gleichen Gattung von Anfällen gehören „axo-

rhizomelische tonische Anfälle“ (Baumgartner 2001, S. 33), die zu Kontraktionen der proximalen Muskulatur führen können. Außerdem gibt es globale tonische Anfälle. Diese treten mit Symptomen wie Apnoe und tonischer Kontraktion auf, dauern meist fünf bis zehn Sekunden und zeigen im Nachhinein postiktale Beeinträchtigungen und eine generalisierte Kurvenabflachung im EEG (Baumgartner 2001). Sie führen zu einer globalen Versteifung des Körpers (Pack 2019). Atonische Anfälle sind kurze oder prolongierte Anfälle. Sie führen zu einem temporären Tonusverlust (Baumgartner 2001) und zu einer Muskeler schlaffung (Pack 2019). Ätiologie und Symptomatologie spielen bei der Klassifikation eine wichtige Rolle (Baumgartner 2001). Grand-mal-Anfälle beginnen mit Prodromalsymptomen. Im Anschluss kann es zu einer initial tonischen Phase durch die Kontraktion der Atemmuskulatur kommen. Außerdem können Symptome wie ein Flexorensasmus mit möglicher Zyanose oder eine verdoppelte Herzfrequenz auftreten. Die tonische Phase geht nach einer gewissen Zeitspanne in die klonische Phase über (Falco-Walter 2020). Sie dauern in der Regel ein bis drei Minuten und führen zu einem Bewusstseinsverlust, zu rhythmischen Zuckungen und zu Inkontinenz (Pack 2019). Am Ende können atonische Muskeler schlaffung, Pupillenerweiterung sowie Amnesie oder Muskelschmerzen auftreten. Im EEG ist zuerst eine Kurvenabflachung erkennbar. Diese geht danach in Polyspikes über (Falco-Walter 2020).

Sobald das EEG uneindeutig ist oder die genaue Ursache unbekannt bleibt, sind Epilepsien meist nicht mehr klassifizierbar (Bauer 2002). Weiterhin ist eine Klassifizierung bei einem unbekanntem Anfallsbeginn möglich (Falco-Walter 2020).

Manche Anfallsformen werden der Kategorie „Anderen“ zugeordnet, darunter auch myoklonische Anfälle oder myoklonische Absencen. Sie werden auch als unbekannte Anfälle bezeichnet. Diese führen zu kurzen Muskelkontraktionen, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen (Falco-Walter 2020). Man bezeichnet sie auch als „unbekannte Anfälle“. Dabei wird zwischen motorisch und nicht motorisch unterschieden (Pack 2019).

Wenn die Anfallsursache mit 80 % Sicherheit bekannt ist, gilt die Epilepsie als klassifiziert. Man bezeichnet diese Wahrscheinlichkeit auch als Konfidenzniveau (Falco-Walter et al. 2018). Sie wird standardmäßig bei klinischen Statistiken

verwendet. Ein Gentest ist nicht mehr notwendig, wenn eine bestimmte Anfallsemiotologie oder EEG-Muster vorliegt. Bei De-novo-Mutationen liegt häufig keine Familienanamnese vor. Die Anamnese und alle gesammelten Daten sind besonders wichtig für den Therapieverlauf, da sie eventuell auch zu einer besseren Behandlung und Prognose verhelfen können (Falco-Walter 2020). Genauso wichtig ist dabei die Feststellung des Epilepsietyps. Dieser ist für die Genetik und Komorbidität relevant (Falco-Walter et al. 2018). Wenn trotz zweier angewendeter Antiepileptika keine Besserung eintritt, gilt die Epilepsie als refraktär (Pack 2019). Die folgende Abbildung liefert einen Überblick über die Klassifizierungsmöglichkeiten von epileptischen Anfällen gemäß der ILAE (Fisher et al. 2017).

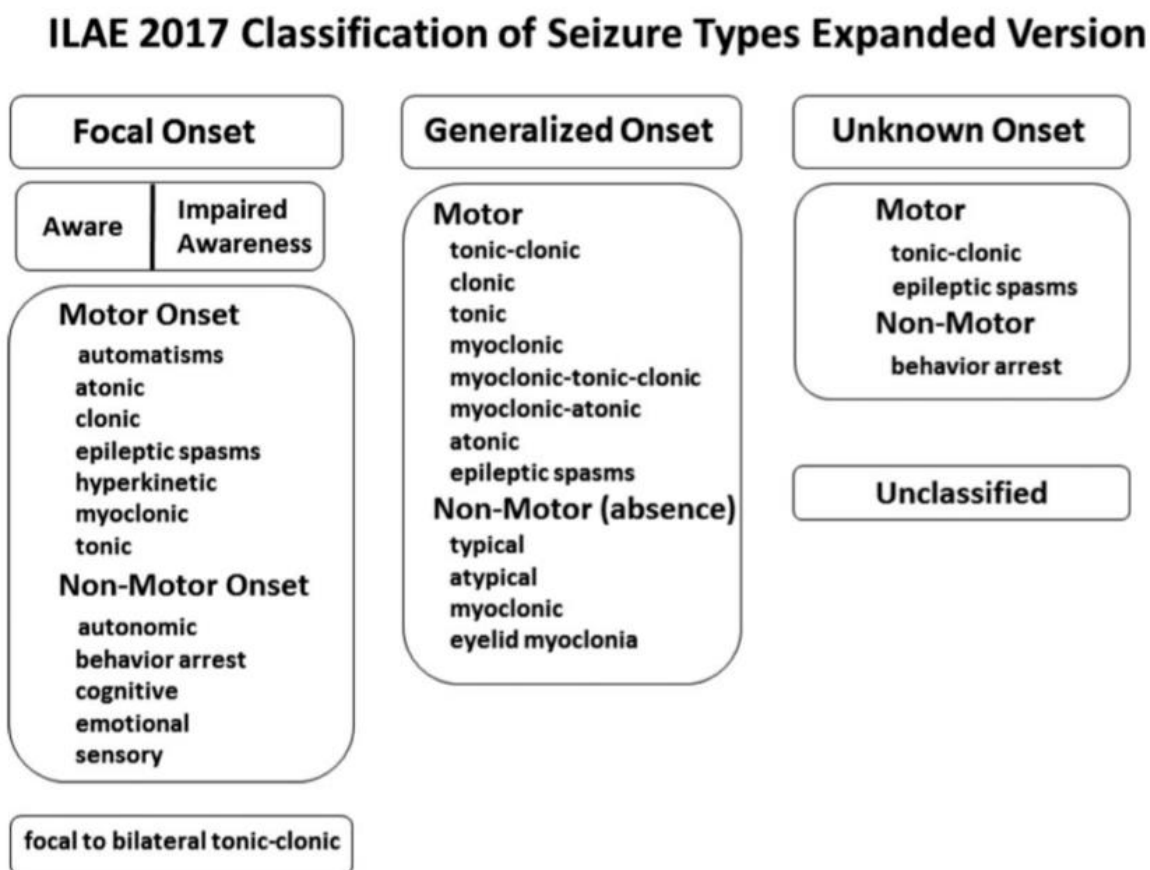


Abbildung 3 Klassifizierung von Anfällen (Fisher et al. 2017, S. 525)

Aus: Fisher et al., 2017, Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58 (4): 522-530, Lizenz: CC BY-SA 4.0 DEED

### **2.4.1 Temporallappenepilepsie**

Bei dieser speziellen Form handelt es sich um eine fokale Epilepsie. Die Ursache dieser Epilepsieform sind symptomatisch oder haben einen idiopathischen Ursprung (Baumgartner 2001, S. 74–84). Möglicherweise kommt es zu Dysphasie, da sich das Wernicke-Sprachzentrum im Bereich des Temporallappens befindet (Henning et al. 2023). Hinzu kommen Funktionsstörungen in Frontal- und Parietallappen sowie eine reduzierte graue Hirnsubstanz. Generell liegen subkortikale Ursachen vor (Englot et al. 2020), wie beispielsweise Gliome oder Enzephalitis. Diese können dazu führen, dass sich die Pyramidenzellschicht verengt oder die Nerven- und Gliazellen sich verändern (Henning et al. 2023), was sich in einer Exzitabilitätssteigerung pathologischer Neuronen äußert. Dies führt in der Regel zu fokalen Anfällen. Sie werden durch bestimmte anatomische Strukturen begünstigt, die medial, lateral oder neokortikal liegen können (Hacke 2019, S. 407–408) und dauern in der Regel ein bis zwei Minuten. Am häufigsten beginnen solche Anfälle im Temporallappen, der den epileptogensten Bereich darstellt (Henning et al. 2023). Darüber hinaus kann es zu Störungen im limbischen System kommen (Bauer 2002, S. 23), die zur Beeinträchtigung der Vigilanznetzwerke führen. Dies geschieht durch eine interiktale neokortikale Hemmung. Dabei ist zuerst der Hippocampus (EEG-Rhythmen im Delta-Bereich) und schließlich der Neokortex betroffen (Englot et al. 2020).

Die häufigste Form der TLE (Temporallappenepilepsie) ist die mTLE (mesiale Temporallappenepilepsie) (Diehl und Lüders 2000). Bei 40 % der betroffenen Personen kommt es zu neurokognitiven Defiziten. Der Ursprung der Erkrankung liegt im Bereich von Hippocampus und Amygdala, also diskreten Hirnregionen (Englot et al. 2020). Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer 5–7 Hz-EEG-Aktivität im Zusammenhang mit fokal komplexen Anfällen (Hacke 2019, S. 407–408). Diese treten über dem betroffenen Temporallappen auf (Henning et al. 2023), werden interiktale Spikes genannt (Hacke 2019, S. 407–408) und können über dem Temporallappen, aber auch auf der Seite des Anfallsbeginns auftreten (Salanova et al. 1998). In diesem Fall handelt es sich um Typ-1-interiktale-Spikes, weshalb sie mit Bewusstseinsstörungen und motorischen Phänomenen einhergehen können. Des Weiteren kann die Erkrankung zu Amnesie führen (Hacke 2019, S. 407–408).

Mit der Vigilanz wird der Bewusstseinszustand bzw. die Wachsamkeit beschrieben. Durch eine Beeinträchtigung wird die psychomotorische Geschwindigkeit reduziert. Weitere Folgen sind Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen, exzessive Tages-schläfrigkeit (EDS) und Schlaf-Wach-Störungen. Dabei macht EDS den größten Anteil aus. Parasomnien, Schlafragmentierung und Schlafapnoe können eigenständig oder in Folge von Antiepileptika auftreten (Englot et al. 2020). Es kann zu einer Pupillenerweiterung und einer dystonen Armhaltung kommen (Henning et al. 2023). Es kann aber auch zu klonisch-tonischen Anfällen kommen. Diese können sich in autonomen und kognitiven Symptomen äußern. Ein kognitives Symptom ist beispielsweise ein Déjà-vu (Henning et al. 2023). Neurokognitive Beeinträchtigungen können zu psychiatrischen Problemen führen (Englot et al. 2020). Iktale Symptome können sich in Wahnvorstellungen äußern. Wenn der sprachdominante Bereich betroffen ist, können Sprachgedächtnisstörungen auftreten, während eine weitere Möglichkeit Probleme im Bereich des visuellen Gedächtnisses sind. Physische Äußerungen können Erbrechen, Gänsehaut und Herzklopfen sein (Henning et al. 2023). Eine weitere Möglichkeit sind oro-alimentäre Automatismen. Häufig äußern sie sich in Handautomatismen. In der Regel beträgt die Dauer des Anfalls ein bis zwei Minuten. Postiktal kann es zu Desorientierung, Verwirrtheit und Sprachstörungen kommen (Baumgartner 2001, S. 74–84).

MTLE kann zu epigastrischen und affektiven Auren führen. Affektive Auren können Angstzustände hervorrufen (Baumgartner 2001, S. 74–84). Epigastrische Auren rufen ein bestimmtes Gefühl im Magenbereich hervor (Henning et al. 2023). Olfaktorische Auren können auch auftreten (Hacke 2019, S. 407–408). Mögliche Auslöser können Fieberkrämpfe und HS sein (Bauer 2002, S. 23). Fieberkrämpfe treten vor allem in der Kindheit in diesem Zusammenhang auf. Dafür kann das SCN1A-Gen verantwortlich sein. Sie können Auslöser für die limbische Form der Epilepsie sein (Henning et al. 2023). Dabei ist die HS der häufigste Grund (Hacke 2019, S. 407–408). Bei der einseitigen mesialen temporalen Sklerose erfolgt häufig eine Video-EEG-Überwachung. Gliose und Neuronenverlust können zu diesem Krankheitsbild beitragen (Diehl und Lüders 2000). Ein weiterer Auslöser sind ZNS-Erkrankungen. HS führt zu einer erhöhten Synchronisation der Neuronenaktivität. Zuerst sprechen diese Patienten meist auf Antiepileptika an (Baumgartner 2001, S. 74–84). Im Zusammenhang mit dieser Erkrankung steht oft eine Pharmakoresistenz



im späteren Verlauf. Aus diesem Grund wird in vielen Fällen eine operative Therapie vorgeschlagen (Bauer 2002, S. 23). Im PET kann lateral im epileptogenen Bereich ein Hypermetabolismus festgestellt werden. Dieser reicht aber oft nicht für eine genaue Lokalisierung aus und kann im SPECT (Single-Photon-Emissions-computertomographie) zusätzlich erkennbar sein. Eine Hippocampusatrophie kann über diese Methode ebenfalls sichtbar sein sowie eine interiktale Hypoperfusion (Diehl und Lüders 2000). Der Grad der Atrophie hat einen hohen Einfluss auf die Prognose (Salanova et al. 1998). Diese korreliert mit einem ictalen Beginn (Salanova et al. 1998) und tritt bei mesialer temporaler Sklerose als Befund auf (Diehl und Lüders 2000).

Im PET tritt bei dieser Form von Sklerose ein geringer Glucosestoffwechsel auf. Bei 20–35 % dieser Patienten kann es zu bitemporalen Entladungen kommen, die aber durch eine geringere Sensitivität gekennzeichnet sind. In einer Kernspintomographie kann die HS sichtbar gemacht werden. Ein MRT wird bei Verdacht auf strukturelle Läsionen durchgeführt. Dabei wird die Elektrophysiologie im Temporallappen dargestellt. MRT-Anomalien können auf eine HS zurückzuführen sein, was im EEG nicht exakt lokalisiert werden kann. Zur eindeutigen Diagnose können Tiefenelektroden oder PET und SPECT verwendet werden (Diehl und Lüders 2000). Im SPECT tritt häufig eine Blutflusserrhöhung im Schläfenlappen auf (Salanova et al. 1998). Bei einem T1 gewichteten MRT kann eine Atrophie sichtbar sein (Baumgartner 2001, S. 74–84), die beispielsweise durch Traumata entstehen kann (Diehl und Lüders 2000). Epileptogene Läsionen wie Gliome oder eine kortikale Dysplasie sind ebenfalls im MRT sichtbar (Henning et al. 2023). Ferner können dort kortikale Verdickungen erkennbar sein. Häufig ist der eigentliche epileptogene Bereich größer als in der Bildgebung dargestellt. Ist bereits eine Dysplasie sichtbar, sind keine weiteren invasiven Tests mehr nötig. Wenn jedoch der eloquente Kortex betroffen ist, sind dennoch invasive Tests zusätzlich nötig. Bei einseitigen Läsionen reichen subdurale Elektroden aus (Diehl und Lüders 2000). Im Falle einer T2-Wichtung kann ein „hyperintenses Signal“ zu erkennen sein (Baumgartner 2001, S. 74–84). Neben dem MRT und EEG kann zur Diagnostik das iEEG (Intrakranielles EEG) verwendet werden. Dies kann eine entscheidende Rolle bei der klinischen Entscheidungsfindung spielen. Mit maschinellem Lernen kann versucht werden, den Anfallsbeginn vorherzusagen. Dazu werden DWI-Modelle

(Diffusion weighted imaging models) erstellt. Mit Deep-Learning-Frameworks kann beispielsweise ein T1-gewichtetes Bild untersucht werden. Dabei hat sich herausgestellt, dass Thalamusverbindungen eine geringe Relevanz für Operationen darstellen (Johnson et al. 2022). FDG-PET (Fluordesoxyglukose-PET) und MRT ergänzen sich gegenseitig. Im Ersteren kann ein ipsilateraler temporaler Hypometabolismus erkennbar sein. Bei 70 bis 86 % tritt ein solcher Hypometabolismus auf. Dieser stimmt meist mit den Befunden der Tiefenelektrode überein. Gedächtnisstörungen im Bereich der epileptogenen Seite und fokale Funktionsdefizite stimmen mit diesen Befunden meist auch überein. Manchmal ist ein Test nicht aussagekräftig, wodurch andere Testmöglichkeiten gebraucht werden (Salanova et al. 1998). Erst mit zunehmender Funktionsstörung wird die Erkrankung chronisch, was zu einer neokortikalen Dysfunktion und zu interiktalen Konnektivitätsstörungen führt. Die betroffenen Strukturen sind dabei der Neokortex und subkortikale Strukturen, was zu einer signifikant geringeren ARAS-Konnektivität (aufsteigendes retikuläres aktivierendes System) führt. Dies wird zunehmend gravierender, je mehr Anfälle erfolgen. Sie betrifft vor allem den temporalen Kortex und die Insula, was durch eine geringere kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit deutlich wird. Des Weiteren nimmt die Konnektivität in der grauen Substanz ab. Eine autonome Instabilität kann die Folge sein. Zwischen Hirnstamm und Thalamus kann es auch zu einer abnormalen Konnektivität kommen. Insgesamt ist eine interiktale neokortikale Dysfunktion die Folge. Dies wird im fMRT als Erregungsbildungsstörung im Nucleus basalis deutlich. Bezüglich der subkortikalen Erregung können auch Gehirn-Aktivitätsschwankungen auftreten, was auf eine pathologische subkortikale und kortikale Konnektivität schließen lässt (Englot et al. 2020).

Die mTLE ist der Grund für die meisten Operationen im Zusammenhang mit Epilepsie. Eine Möglichkeit ist die Temporallobektomie bei einer pharmakoresistenten Epilepsieform oder die Amygdalohippocampektomie. In manchen Fällen muss eine vollständige Hippocampusresektion durchgeführt werden. Bei Ressourcenbeschränkungen in Kliniken wird eine temporale Lobektomie durchgeführt (Muzumdar et al. 2016). 40 % der mTLE sind medikamentenrefraktär, wobei eine palliative Neurostimulationsbehandlung eine Therapieoption sein kann. In dieser Situation ist der SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) fünf bis zehnfach erhöht, was an einer verminderten Erregung und Atmung liegen kann,

besonders bei begrenzter Wachsamkeit und Hirnstammatrophie. Daher wird bei einer bekannten Netzwerk-Konnektivitätsstörung eine frühere Operation vorgeschlagen, wenn Veränderungen des Vigilanz Niveaus vorliegen (Englot et al. 2020). Dennoch treten bei 33–50 % der Patienten nach der Operation immer noch Anfälle auf. Dies kann an einer schwierigen Lokalisierung und Lateralisierung der betroffenen Zone liegen (Johnson et al. 2022). Bei refraktären Epilepsien in diesem Bereich kann die Gamma-Messer-Radiochirurgie verwendet werden. Diese Technik wird auch bei einer unvollständigen Temporallobektomie angewendet. Die vordere Temporallobektomie bietet allerdings mehr Möglichkeiten. Dafür wird eine Kraniotomie durchgeführt (Muzumdar et al. 2016). Über diese Methode können auch subdurale Gitterelektroden eingebracht werden, welche zur epileptischen Kartierung verwendet werden können. Subdurale Streifenelektroden können auch ohne Stereotaxie eingebracht werden. Eine weitere Möglichkeit sind epidurale Elektroden, die das Risiko von Blutungen, Infektionen und erhöhtem Hirndruck mit sich bringen (Diehl und Lüders 2000). Laser- oder Ultraschallmethoden sind ebenfalls möglich. Ein Beispiel hierfür ist die Laser-Wärmetherapie. Durch Hirnstimulation können auch ausreichende Ergebnisse erreicht werden. Bei 45 % kommt es aufgrund dessen zu einer Anfallsverringerung. Besonders Wichtig ist, dass kein epileptogenes Gewebe zurückbleibt (Muzumdar et al. 2016). Das heißt, dass die Resektion möglichst vollständig sein muss. Falls Hämangiome auftreten, kann eine zusätzliche Resektion erforderlich sein (Diehl und Lüders 2000). Durch HS können epileptogene Herde entstehen (Muzumdar et al. 2016), welche mit Atrophie und einer pathologischen Signalintensität korrelieren (Salanova et al. 1998). Hierdurch kann es zu Gedächtnis- und Sprachstörungen kommen. Um zu überprüfen, ob die erforderliche Temporallappenstruktur ganz reseziert wurde, gibt es die histologische Analyse. Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung des Ergebnisses ist die intraoperative Elektrokortikographie (Diehl und Lüders 2000). So können epileptogene Entladungen besser erkannt werden und so bessere Resultate erzielt werden, was vor allem für beidseitige fokale Anomalien in PET und MRT gilt (Salanova et al. 1998).

Es können nur bestimmte Teile im Gehirn reseziert werden. Dazu zählen Amygdala und Hippocampus. Dabei ist eine Resektion von Teilen des Hippocampus der Standard.

Nach der Operation kann es zu Fieber und Kopfschmerzen kommen. Des Weiteren besteht die Gefahr einer Meningitis und von Nervenlähmungen oder Gesichtsfelddefekten. Präoperative Beurteilungen spielen eine immer wichtiger werdende Rolle in diesem Bereich. Es wird versucht, mehr temporale Resektionen durchzuführen, ohne weitere invasive Methoden in Betracht zu ziehen (Salanova et al. 1998). Bei der bitemporalen mTLE werden invasive Tests mit Tiefenelektroden durchgeführt. Durch eine funktionelle Kartierung kann der epileptogene Herd erfasst werden. Das Ziel der invasiven Methode ist die mediale Schläfenregion. Gefäßfehlbildungen oder Entwicklungsstörungen können eine mögliche Ursache für die Erkrankung sein (Diehl und Lüders 2000).

Wenn eine durch Läsionen bedingte TLE durch strukturelle Läsionen entsteht (Baumgartner 2001, S. 74–84), wird in der Regel eine Operation vorgenommen. Mit Hilfe von hochauflösenden MRT-Systemen kann auch hier eine kortikale Dysplasie festgestellt werden, sodass invasive Tests nicht zwingend notwendig sind. Sobald invasive Tests aber notwendig werden, fällt die Prognose für den jeweiligen Patient meistens schlechter aus (Diehl und Lüders 2000). Diese Form der TLE kann durch Tumore oder vaskuläre Malformationen entstehen. Einen weiteren Grund können kortikale Dysplasien darstellen. Im EEG kann sich eine polymorphe Delta-Aktivität zeigen. Bei dieser Epilepsieform besteht die Möglichkeit einer chirurgischen Entfernung (Baumgartner 2001, S. 74–84) und ein DWI kann im Zusammenhang mit interiktalen Spikes für zusätzliche diagnostische Informationen genutzt werden. Bei extratemporalen epileptogenen Zentren kann eine Läsionektomie angewendet werden. Diese hat im Allgemeinen eine gute Prognose (Diehl und Lüders 2000).

Die kryptogene Form der TLE, mit einem lateralen oder neokortikalen Ursprung, lässt sich anhand temporaler Spikes im EEG erkennen, die zu den Typ-2-Spikes gehören. Ein Hypometabolismus zeigt sich lateral und temporal (Baumgartner 2001, S. 74–84). Bei der neokortikalen Form können Halluzinationen auftreten (Henning et al. 2023) und häufig ist in subkortikalen Strukturen eine relative Ischämie erkennbar.

Im EEG kann eine bilaterale TLE als bitemporale Veränderung wahrgenommen werden und zu erheblichen Gedächtnisbeeinträchtigungen führen. In diesem Fall eignen sich chirurgische Eingriffe nicht (Baumgartner 2001, S. 74–84). Tumore sind

oft eine Ursache für diese spezielle Erkrankung (Muzumdar et al. 2016) und weisen die höchste Anfallswahrscheinlichkeit auf (Diehl und Lüders 2000).

Die laterale TLE kann zu auditiven Auren führen. Für motorisch, vegetative Symptome ist die Inselrinde eine mögliche Ursache (Hacke 2019, S. 407–408).

#### **2.4.2 Lennox Gastaut Syndrom**

Das LGS betrifft insgesamt 1–2 % aller Epilepsien. Es ist erstmals von Lennox beschrieben worden (Asadi-Pooya 2018), nach dem es auch benannt ist. Im Kindesalter tritt dieses Syndrom bei 2–5 % der Epilepsien auf (Amrutkar und Riel-Romero 2023). In diesem Fall fällt die Prognose deutlich schlechter aus, aufgrund einer verzögerten intellektuellen Entwicklung. Tonische oder tonisch-klonische Anfälle treten erst in einem späteren Alter auf (Asadi-Pooya 2018). Bei einer späteren Ausbildung des LGS gibt es meistens keine strukturellen Auswirkungen auf die Entwicklung. Dies ist von Vorteil, da bei der Therapie der Versuch unternommen wird, dauerhafte neurologische Schäden zu vermeiden (Resnick und Sheth 2017), da in der kritischen Gehirnentwicklungszeit irreversible strukturelle Veränderungen auftreten können. LGS ist eine Form der epileptischen Enzephalopathie (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Pränatale Hirnschädigungen (Hacke 2019), genauer gesagt die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, stellen einen Auslöser von LGS dar (Yang et al. 2020). Mittels MRT kann die Ätiologie dieser Erkrankung bestimmt werden. Sie kann symptomatisch sein, beispielsweise bedingt durch das Down-Syndrom oder durch Hirntumoren (Bauer 2002, S. 178). Häufig sind diffuse Hirnschädigungen die Ursache dieser Ätiologie. Sie kann aber auch idiopathisch oder kryptogen sein (Baumgartner 2001). De-novo-Mutationen können in den Genen SCN1A und CHD2 auftreten (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Weitere Mutationen können auch in den Genen N1A, ALG13 (Alanazi und Alkhani 2022) oder in Dynamin-1 auftreten. Bei einer kryptogenen Ursache können keine biologischen Marker zur Identifikation verwendet werden (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Mit diesen Markern kann generell eine palliative Operation besser geplant werden (Bauer 2002, S. 178). Etwa 25 % der Fälle haben eine unbekannte Ursache (Amrutkar und Riel-Romero 2023), sodass die phänotypische Beschreibung besonders wichtig ist für die Entscheidung über therapeutische

Maßnahmen. Meistens gilt in so einem Fall eine genetische Ursache als wahrscheinlich. Bei 65 bis 75 % der Patienten ist die Ursache dagegen bekannt, wie zum Beispiel eine angeborene Infektion des ZNS. 25 % der Fälle dieser Erkrankung lassen sich perinatalen Ursachen zuordnen. Metabolische Ursachen sind dagegen eher selten (Asadi-Pooya 2018). Bei einer idiopathischen Ätiologie fallen die Prognosen meistens gut aus. Ein Viertel der Ursachen für LGS ist genetisch bedingt (Hacke 2019). Es gibt darüber hinaus auch strukturelle Ätiologien (Asadi-Pooya 2018). In etwa 75 % der Fälle tritt das LGS sekundär auf. Dies kann durch Meningitis, Enzephalitis sowie Infektionen hervorgerufen werden. In 30 % der Fälle liegt ein West-Syndrom vor, bevor das Lennox-Gastaut-Syndrom eintritt (Amrutkar und Riel-Romero 2023).

Bei diesem Syndrom sind die meisten Anfallsarten therapieresistent. 50-75 % der Betroffenen erleiden einen SE, der mit deutlichen Beeinträchtigungen des Bewusstseins einhergeht. Atypische Absencen treten bei vielen mit dieser Erkrankung auf. Des Weiteren können atonische und myoklonisch-atonische Anfälle auftreten, die sich motorisch äußern können (Baumgartner 2001, S. 110–116). Möglich sind auch Bewegungsmyoklonien und orale Automatismen. Oft treten die Anfälle bereits nach dem Erwachen auf (Hacke 2019). Bei 60 bis 80 % der Betroffenen treten persistierende Anfälle auf (Baumgartner 2001, S. 110–116), wobei tonische Anfälle am häufigsten auftreten und mit einem Tonusverlust einhergehen können (Hacke 2019). Besonders nachts treten fokale einseitige klonische Anfälle häufiger auf (Asadi-Pooya 2018). Am zweithäufigsten zu dieser Tageszeit sind atypische Absence-Anfälle. Durch atonische Anfälle kommt es oft zu stürzen, gefolgt von Schwindelgefühlen, Benommenheit und Reaktionslosigkeit (Amrutkar und Riel-Romero 2023).

Die Komplexität und Heterogenität der verschiedenen Anfallstypen ist dabei charakteristisch für dieses Syndrom (Amrutkar und Riel-Romero 2023) und erschwert die Differentialdiagnostik. Insbesondere bei Erkrankung im frühen Erwachsenenalter gibt es häufig Verwechslungen (Resnick und Sheth 2017). Bevor sich das Syndrom ausbildet, können BNS-Anfälle (Blitz-Nick-Salaam) auftreten (Hacke 2019). Im EEG können 10–12 Hz-Rhythmen vorkommen und sie treten in der NON-REM-Schlaf-Phase auf. Im interiktalen EEG kann sich der Grundrhythmus

verlangsamen (Baumgartner 2001, S. 110–116) und Krampfwellen können im EEG sichtbar sein (Hacke 2019). Zur besseren Diagnostik dient das Video-EEG-Monitoring. Als mögliches Symptom treten entweder eine 1,5–2,5 Hz- oder 10–20 Hz-Aktivität auf. Im Frontalbereich lässt sich meistens die größte Amplitude feststellen (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Die langsame Aktivität wird auch langsame Spike-Wave-Aktivität genannt (Dupont et al. 2017) und dabei ist ein bestimmtes interiktales EEG-Muster erkennbar (Asadi-Pooya 2018). GPFA (generalized paroxysmal fast activity) kann auch im Schlaf auftreten (Dupont et al. 2017). Zudem kann auch eine PFA (paroxysmal fast activity) auftreten, für die der kaudale Gyrus frontalis eine tragende Rolle spielt. Zur Diagnostik müssen spezielle spezifische EEG-Muster gefunden werden (Yang et al. 2020), die durch – einige Sekunden andauernde – bilaterale schnelle Rhythmen gekennzeichnet sind und nicht im primären Kortex stattfinden. Letzteres ist ein wesentliches Kriterium zur Diagnostik des Syndroms (Asadi-Pooya 2018). Dabei korreliert die Konnektivitätsstärke mit der Anfallsreduktion. Im Globus pallidus ist dabei eine positive Korrelation zu erkennen. Eine negative Korrelation wird hingegen im Okzipitallappen deutlich (Warren et al. 2022). Letztere entsteht in der bilateralen Frontalregion durch das kortikothalamische Netzwerk. Meist bleibt im EEG eine gewisse verlangsamte Hintergrundaktivität (Dupont et al. 2017) mit unregelmäßig auftretenden Theta- und Deltawellen kleiner 2,5 Hz erhalten (Asadi-Pooya 2018). Außerdem können fokale SEW (sporadic epileptic waves) auftreten, die vor allem bei symptomatischen Epilepsien ein spezifisches Muster haben. Diese können auch zu einer sekundären Generalisierung führen (Yang et al. 2020). Ebenfalls möglich sind interiktales epileptische Anomalien. Beispielsweise können rhythmische Polyspikes durch fokale oder multifokale Herde auftreten. Im bilateralen EEG können sekundär bilaterale Synchronisationsmechanismen der Neuronen sichtbar sein. Häufig treten refraktär generalisierte Anfallstypen auf. Im MRT kann eine Gliose sichtbar sein. Generell werden mit dieser Untersuchungsmethode bei 10 bis 30 % Anomalien erkannt, wie zum Beispiel intrakranielle Blutungen (Dupont et al. 2017) oder – vor allem perinatale – Hirnläsionen (Resnick und Sheth 2017). Bei letzterem tritt die Atrophie vorwiegend in der linken Hemisphäre auf. Ein abnormales Gewebe, Ödeme oder fokale Nekrosen können ebenfalls vorhanden sein. Außerdem können sich Zysten bilden, wobei eine einseitige Hirnläsion besser behandelbar ist (Yang et al. 2020). Mit der MRT-Sequenz FLAIR (Fluid-attenuated-inversion recovery) ist

eine genauere Beurteilung des Hippocampus möglich. Axiale und sagittale Sequenzen dienen zur besseren Diagnostik. Eine T2-gewichtete MRT kann eine unvollständige Myelinisierung sichtbar machen (Resnick und Sheth 2017). Im MRT ist das BOLD-Signal (Blood-Oxygenation-Level Dependent) am stärksten im kortikalen Bereich erhöht. Die Aktivität betrifft dabei vor allem subkortikale Strukturen. In EEG und fMRT sind ebenfalls abnormale Netzwerkinteraktionen sichtbar (Asadi-Pooya 2018). Hier können auch ROI (Region of Interest) für DBS (Deep brain stimulation) bestimmt werden (Alanazi und Alkhani 2022). Die genaue Lateralisierung gestaltet sich hierbei schwierig, was an einer verringerten Neuronenzahl oder – damit verbunden – an einer relativen Spannungsdämpfung liegen kann. Bei generalisierten Anfällen können im ictalen Bereich EEG-Muster mit niedriger Spannung auftreten, die bilateral synchronisiert sind (Yang et al. 2020). Mit der Magnetresonanztomographie können Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit dem LGS entdeckt werden (Resnick und Sheth 2017). Im PET kann frontotemporal ein Hypermetabolismus erkennbar sein, der in der Regel mit den EEG-Befunden übereinstimmt. Im iEEG lassen sich bisynchrone Entladungen – meist mit einem lateralisierten Beginn – erkennen (Dupont et al. 2017). EEG-Anomalien können zur Differenzierung genutzt werden und sie treten beispielsweise bei einer atypischen benignen partiellen Epilepsie auf und nicht bei tonischen Anfällen (Resnick und Sheth 2017). Aktivitäten von tonischen Anfällen im kortiko-retikulären System lassen sich im SPECT erkennen. Atypische Absencen gehen mit einer bereits eingeschränkten Reaktionsfähigkeit einher. Dabei können SSW (slow spike waves) im Bereich zwischen 1,5–2,5 Hz durch eine inkonsistente Thalamusaktivierung auftreten (Asadi-Pooya 2018), die auf eine mögliche Hirnverletzung im Kindesalter zurückzuführen sind und häufig zu einer refraktären Epilepsie führen. Sie können durch asymmetrische tonische Aktivitäten entstehen. SSW-Muster sind meist kontralateral zur MRT-Läsion, da Entladungsmuster nicht mit Läsionen korrelieren müssen (Yang et al. 2020). Anfälle beim LGS können myoklonisch, tonisch, fokal oder Grand-mal-Anfälle sein, wobei tonische Anfälle bei 74–90 % der Betroffenen auftreten. Männer erkranken in der Regel häufiger an diesem Syndrom. Es manifestiert sich im Alter zwischen ein bis acht Jahren (Baumgartner 2001, S. 110–116), wobei die Anfälle am häufigsten im dritten Lebensjahr auftreten (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Vor der Erkrankung können Entwicklungsstörungen auftreten (Baumgartner 2001, S. 110–116). Bei



20 % tritt aber vorher ein West-Syndrom auf (Asadi-Pooya 2018), was durch das Ohtahara-Syndrom verursacht sein kann (Resnick und Sheth 2017). Das Dravet-Syndrom erfüllt ähnliche Kriterien wie das LGS (Asadi-Pooya 2018). Gleiches gilt auch für das Doose Syndrom (Resnick und Sheth 2017).

Die kognitive Entwicklung wird im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt, sodass sich psychiatrische Auffälligkeiten, Verhaltensprobleme oder auch Entwicklungsverzögerungen ausbilden können (Baumgartner 2001, S. 110–116). Durch die psychometrische Regression können Hyperaktivität und Psychosen auftreten. Zur Diagnose werden Laboruntersuchungen wie die Urinanalyse oder die Erstellung eines Acylcarnitinprofils durchgeführt (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Bei einer Erkrankung über 17 Jahre tritt mit einer gewissen Sicherheit eine kognitive Beeinträchtigung ein. Es kann zu Plastizitäts- und Lernprozessschädigungen kommen (Dupont et al. 2017). Bei 90 % tritt mit zunehmendem Alter im Zusammenhang mit der Erkrankung in jedem Fall eine kognitive Beeinträchtigung ein. Mit dieser Erkrankung ist deshalb das Führen eines eigenständigen Lebens meist schwierig. Es kann zu Aggression und autistischem Verhalten kommen (Asadi-Pooya 2018). Des Weiteren kann es zu ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung), Depressionen und Angstzuständen kommen. Der Einsatz von Antiepileptika birgt jedoch zusätzliche psychische und verhaltensbedingte Risiken. Psychologische Tests dienen zur Erfassung von Entwicklungsveränderungen. Bei 30 % tritt eine psychomotorische Veränderung vor der Erkrankung auf (Resnick und Sheth 2017).

LGS ist eine sekundäre Netzwerkepilepsie, die neurologische Entwicklungsprozesse beeinflussen kann (Warren et al. 2022). Die Anfallstypen sollten genau differenziert werden, um eine erfolgreiche Therapie anzustreben (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Ziele der Therapie stellen die Reduktion von Anfällen sowie das Verhindern des SE dar (Baumgartner 2001, S. 110–116). In letzterem Fall ist die geistige Beeinträchtigung meistens deutlich erhöht, und oft steht in diesem Zusammenhang eine symptomatische Ätiologie. Eine vollständige Anfallsreduktion ist hier fast nicht möglich (Asadi-Pooya 2018).

Bei der Verwendung von Antiepileptika sollte eine Monotherapie angestrebt werden. Eine Vigilanzminderung kann anfallsfördernd wirken. Valproinsäure wird häufig bei

tonischen Anfällen eingesetzt (Baumgartner 2001, S. 110–116). Darüber hinaus findet es bei myoklonischen, atypischen und atonischen Anfällen Anwendung, die meist im Tiefschlaf auftreten (Resnick und Sheth 2017). In der Regel wird Valproat als erstes Medikament verabreicht (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, Pankreatitis und Hepatoxizität (Asadi-Pooya 2018).

Topiramat kann ebenfalls in der Therapie eingesetzt werden, jedoch können Anorexie, kognitive Verlangsamung und Nierensteine auftreten. Lamotrigin wird zusätzlich bei generalisierten Anfällen verwendet und kann zu Übelkeit, Kopfschmerzen und Hautreaktionen führen. Rufinamid kann als Zusatzbehandlung dienen (Asadi-Pooya 2018). Bei klonisch-tonischen Anfällen wird meist Lamotrigin oder Topiramat verwendet (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Es ist jedoch zu beachten, dass kein Antiepileptikum in diesem Fall dauerhaft wirksam ist und die Auswahl abhängig von der individuellen Patientenpräsentation erfolgen muss. Bei zwei angewendeten Antiepileptika besteht die Gefahr einer paradoxen Wirkung. Häufig tritt auch ein Wirksamkeitsverlust ein, der an einem Rezeptorempfindlichkeitsverlust liegt (Resnick und Sheth 2017). Vor chirurgischen Behandlungen und bei Medikamentenresistenz wird die modifizierte Atkins-Diät in Betracht gezogen (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Mittels Clobazam, das vorwiegend bei Drop-Attacken verwendet wird, sind die Anfälle deutlich reduziert worden (Baumgartner 2001, S. 110–116). Rufinamid kann zu Gewichtsverlust und Erbrechen führen und sollte nicht bei einem Short-QT-Syndrom angewendet werden. Im Gegensatz dazu führt Cannabidiol zu einer geringeren Anfallshäufigkeit. Die Dosen sollten allerdings genau titriert werden. Bei vielen Patienten empfiehlt es sich, deren Bekannte nach Nebenwirkungen zu befragen, da den Betroffenen vieles selbst nicht auffällt (Asadi-Pooya 2018). Die ketogene Diät und die VNS (Vagus Nerv Stimulation) wird bei der Behandlung ebenfalls in Betracht gezogen (Baumgartner 2001, S. 110–116). Zwar reduziert eine ketogene Diät die Anzahl an Anfällen, jedoch besteht die Gefahr eines Energie- und Nährstoffmangels (Asadi-Pooya 2018).

VNS wird stattdessen bei Drop-Attacken verwendet und kann zu einer verbesserten Stimmung führen (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Hierbei wird eine Elektrode am

linken Vagusnerv befestigt, um myoklonische Anfälle zu verhindern (Resnick und Sheth 2017). Es handelt sich um ein palliatives Verfahren, durch das atonische Anfälle deutlich reduzieren werden können. Etwa 50 % der Patienten mit LGS erleben Drop-Attacken (Asadi-Pooya 2018), die im Wachzustand auftreten und häufig zu Stürzen führen. Man bezeichnet sie deshalb auch als Sturzattacken, die meist eine tonische Komponente haben. Bei dieser Anfallsform fällt die Prognose meist schlecht aus. Sie entstehen häufig durch eine sekundäre Generalisierung und können zu einer Kontraktion des Axialmuskels führen. Der Anfall kann im Corpus callosum beginnen und danach zu bilateralen Auswirkungen führen. Durch eine gewisse Hemmung der Erregung kann eine kognitive Regression hervorgerufen werden (Dupont et al. 2017).

Eine sekundäre Netzwerkepilepsie kann durch Netzwerkinstabilität entstehen (Dupont et al. 2017), was an einer Netzwerkdisfunktion liegen kann (Asadi-Pooya 2018). Die Therapie kann mittels einer Hemisphärektomie oder einer Corpus Callosotomie erfolgen (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Letztere kann Stimmveränderungen sowie Atemnot hervorrufen und wird bei besonders schwerwiegenden Anfällen (Asadi-Pooya 2018) wie refraktären Epilepsien mit atonischen Anfällen angewendet (Resnick und Sheth 2017). Eine DBS eignet sich als Therapiemöglichkeit an der inferolateralen CM-Grenze (thalamic centromedian nucleus) und am lateralen Thalamuskern (Warren et al. 2022). Die ventrolaterale CM-Grenze wird ebenfalls zur effektiven Stimulation genutzt. Damit lassen sich elektrische Pulse kontrollieren und die Anfälle um über 50 % reduzieren. Durch Lead-Platzierungen und ROIs kann das ZNS-Netzwerk angepasst werden, da Netzwerkanomalien oft zu Epilepsie führen können (Alanazi und Alkhani 2022). Der präfrontale Kortex kann auch eine Zielstruktur sein. Generell werden im Rahmen dieser Therapie Elektroden in subkortikalen Gebieten platziert, insbesondere in Bezug auf das LGS. Die VTA (ventral tegmental area) kann auch durch DBS aktiviert werden. Thalamus, Putamen und der Hirnstamm stellen mögliche Zielgruppen für die Stimulation dar. Meist dauert es mehrere Monate, bis ein Nutzen erkennbar ist. Zur Behandlung generalisierter Epilepsien können eine Kleinhirnstimulation oder eine prämotorische Stimulation durchgeführt werden. Generell wird versucht, einen „Sweet-Spot“ zu finden. Gemäß der Definition eines epileptischen Netzwerkes kann auch eine thalamische neurokortikale Neuromodulation zum Einsatz kommen

(Warren et al. 2022). Dies kann zu klinischen und sozialen Verbesserungen beitragen und eine Wiedereingliederung in den Beruf ermöglichen, sofern bis zu zwei Jahre danach keine hauptsächlich lebensbedrohlichen Auswirkungen beobachtet werden. Die Positionierung der Elektroden spielt dabei eine wichtige Rolle und muss individuell je nach klinischem Kontext angewendet werden (Alanazi und Alkhani 2022).

Eine frühzeitige Intervention ist besonders wichtig, da die Sterblichkeitsrate zwischen 3–7 % liegt (Amrutkar und Riel-Romero 2023) und durch einen frühzeitigen Eingriff die Lebensqualität verbessert werden kann. Im Frühstadium werden breitbandige Antiepileptika wie Benzodiazepine verabreicht. Nach 20 Jahren mit LGS sind nach Studien ein Viertel der Patienten gestorben. Eine häufige Ursache ist SUDEP (Resnick und Sheth 2017). Nur 20 % der Betroffenen haben eine gute Prognose (Baumgartner 2001, S. 110–116).

### **2.4.3 Dravet-Syndrom**

Dieses Syndrom ist eine monogene Epilepsie auf dem SCN1A-Gen (Hacke 2019). Fünf bis zehn Prozent sind familiäre Mutationen (Anwar et al. 2019). Diese werden autosomal-dominant vererbt (Chilcott et al. 2022). Das Syndrom wird auch SMEI (severe myoclonic epilepsy in infancy) genannt. 1978 wurde es von Dravet entdeckt. Dies ist eine myoklonische Epilepsie, die im Säuglingsalter beginnt. Durch den frühen Beginn der Erkrankung können Entwicklungsverzögerungen auftreten, die später zu motorischen und kognitiven Dysfunktionen führen können (Anwar et al. 2019). Die korrekte Bezeichnung für diesen Verlauf ist die psychomotorische Retardierung (Andrade et al. 2010). Eine geistige Behinderung tritt meist ab einem Alter von drei Jahren ein (Wirrell et al. 2022). Sie gehört zu den epileptischen Enzephalopathien. In den ersten fünf bis acht Monaten treten in der Regel die ersten Anfälle auf. Häufig kommt es zu Krampfanfällen (Anwar et al. 2019). Hier können Benzodiazepine zur Therapie verwendet werden (Wirrell et al. 2022). Ab einem Jahr treten in der Regel mehrere unterschiedliche Anfallsformen auf (Andrade et al. 2010). Ebenfalls können myoklonische Absenzen auftreten (Anwar et al. 2019). Ethosuximid kann in diesem Fall verabreicht werden (Wirrell et al. 2022). Fokale Anfälle bis hin zu Grand-mal-Anfälle können ebenfalls auftreten. Diese können mit

Ataxie, Zittern und einem extrapyramidalen Syndrom einhergehen. Durch Stress und Fieber kann es zu Anfällen mit Bewusstseinsstörungen kommen (Anwar et al. 2019). Fieberkrämpfe, die in sehr jungen Jahren auftreten, können zum Dravet-Syndrom führen (Ding et al. 2022). Im späteren Alter treten meist klonisch-tonisch Anfälle auf. Bewusstseinsstörungen treten dabei bereits vor dem Alter von 5 Jahren auf. Es können weitere verschiedene Komorbiditäten wie Gangprobleme im Laufe der Erkrankung zum Vorschein kommen. Nicht selten treten Aufmerksamkeitsprobleme auf (Wirrell et al. 2022). Es ist schwierig bei dieser Erkrankung eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu finden. Meist treten verschieden phänotypische Merkmale auf (Chilcott et al. 2022). Es kann auch zur Beeinträchtigung der Sprache kommen. Weitere Symptome sind Aggressivität und Zwanghaftigkeit. Reizbarkeit, Autismus und ADHS können weitere Folgen sein. Im Laufe der Erkrankung kann es zu Verhaltensstörungen und einem kognitiven Verfall kommen. Außerdem können neurologische Entwicklungsstörungen auftreten. Diese können einen erheblichen Einfluss auf das soziale Leben haben (Anwar et al. 2019). Etwa 67 % der Betroffenen haben Probleme mit der sozialen Kommunikation, was meist unterschätzt wird. Häufig zeigen sich im späteren Verlauf Depressionen und Schlafprobleme (Wirrell et al. 2022). Zusätzlich zu dieser Erkrankung besteht auch die Möglichkeit einer lichtempfindlichen Epilepsie (Ding et al. 2022). Hyperaktivität und ein angsterfülltes Verhalten können ebenfalls auftreten. In 80 % der Fälle kann eine De-novo-Mutation im SCN1A-Gen vorkommen, was verringerte post-synaptische Potenziale zur Folge haben kann. Dabei kann das Chromosom 2q24 betroffen sein. Dies kann durch einen Gentest nachgewiesen werden. Infolgedessen kann es auch zu einer Beeinträchtigung der Funktion hemmender Interneuronen kommen (Chilcott et al. 2022). Außerdem kann eine Haploinsuffizienz der Na-Kanäle auftreten. Nach hemiklonischen Anfällen oder dem Auftreten spezifischer Symptome nach Impfungen im Säuglingsalter werden in der Regel Gentests empfohlen (Wirrell et al. 2022). Die Gensequenzierung wird ebenfalls zur Diagnostik angewendet (Ding et al. 2021).

Im EEG können eine abnormale Theta-Aktivität, eine langsame Hintergrundaktivität sowie Polyspike-Wellen sichtbar werden (Anwar et al. 2019). Eine Hintergrundverlangsamung ist meist ab fünf Jahren zu erkennen. Kortikale Atrophie und HS können mithilfe eines MRTs erkannt werden (Wirrell et al. 2022).

Eine Therapie kann mit Antiepileptika wie Cannabidiolen oder Valproat durchgeführt werden (Anwar et al. 2019). Das Antiepileptikum Cannabidiol findet meist Anwendung bei tonisch-klonischen Anfällen und soll zu einer Reduktion von Anfällen, vor allem von Krampfanfällen, beitragen. Zusätzlich kann damit die Zahl konvulsiver Anfälle reduziert werden. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen neben Schläfrigkeit (Devinsky et al. 2017) auch eine Leberfunktionsstörung (Andrade et al. 2010). Weitere Therapiemöglichkeiten sind die Medikamente Stiripentol und Fenfluramin. Topiramamat wird gelegentlich zur Therapie angewandt, kann jedoch auch eine gegensätzliche Wirkung hervorrufen (Wirrell et al. 2022). Nur bei etwa 54 % hat Stiripentol eine Wirkung gezeigt. Nachfolgend werden mögliche Neurostimulationstechniken dargestellt (Ding et al. 2021).

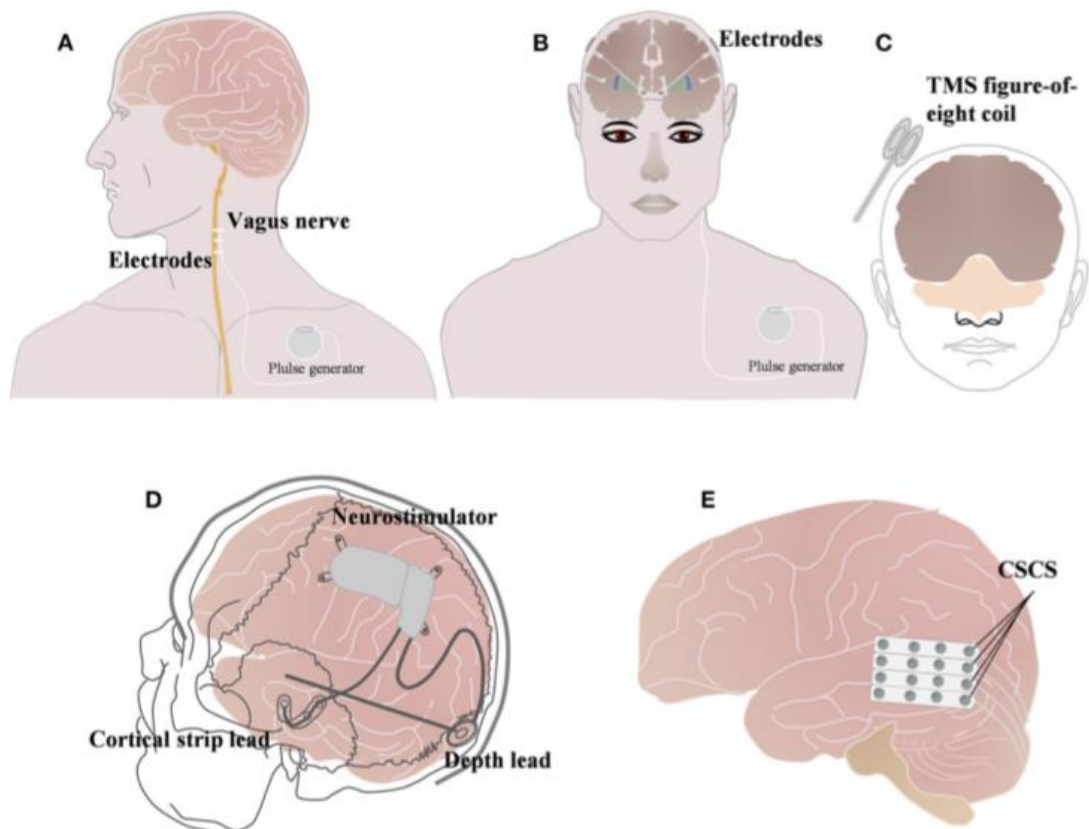


Abbildung 4 Mögliche Neuromodulationstechniken (Ding et al. 2022, S. 3)

Aus: Ding et al., 2022, Up to What Extent Does Dravet Syndrome Benefit from Neurostimulation Techniques?, *Frontiers in neurology* 13:843975, Lizenz: CC BY

DBS ist eine weitere Möglichkeit, die in der obenstehenden Abbildung bei B dargestellt ist und vor allem bei partiellen Anfällen angewendet wird. Dabei wird der Thalamuskern stimuliert. Alternativ kann zur Therapie auch zusätzlich eine

ketogene Diät stattfinden (Anwar et al. 2019). DBS verbessert die Kontrolle über Anfälle signifikant und wird genutzt, wenn das für den epileptogenen Herd verantwortliche Gewebe nicht effektiv entfernt werden kann, was bei SMEI häufiger der Fall ist. Bei starken Nebenwirkungen oder einer Resistenz in Verbindung mit Antiepileptika wird DBS ebenfalls angewendet. Ein weiterer Grund kann eine Resistenz gegen eine ketogene Diät sein. Bei dieser Therapieform sind bisher keine gravierenden Nebenwirkungen bekannt. Es kann jedoch zu Sprachstörungen kommen. RNS (Responsive Neurostimulation) und rTMS sind weitere Therapiemöglichkeiten. RNS wird auf der Abbildung in D dargestellt. Zusätzlich werden meistens Antiepileptika angewendet (Ding et al. 2021). Die ketogene Diät wird üblicherweise bis zum Alter von 6 Jahren angewendet. Danach wird häufig mit einer modifizierten Atkins-Diät begonnen (Wirrell et al. 2022). Wenn die Übererregbarkeit große Teile des Gehirns betrifft, wird die erste Diätform verwendet. Als mögliche Nebenwirkungen können Erbrechen und Schläfrigkeit auftreten (Ding et al. 2021). Bei Durchbruchanfällen kann VNS zur Verminderung der elektrischen Aktivität erwägt werden, wenn der Patient für eine Operation ungeeignet ist (Anwar et al. 2019). Dabei kann eine Reduktion der Anfälle um ca. 50 % erreicht werden (Wirrell et al. 2022). In manchen Fällen wird eine Temporallobektomie oder eine Corpuscallosotomie in Betracht gezogen (Anwar et al. 2019). Eine virale Gentherapie mit viralen Vektoren kann beim Dravet-Syndrom angewendet werden. Hierfür werden adeno-assoziierte Viren verwendet (Chilcott et al. 2022), um die inhibitorischen Interneurone zu reduzieren und das SCN1A-Gen „hochzuregulieren“ (Wirrell et al. 2022). Gen-Editierung stellt eine weitere Therapieoption dar, insbesondere bei Punktmutationen. Dabei kann die DNA modifiziert werden. Es gibt aber auch nicht virale Methoden in diesem Zusammenhang. Beispielsweise können Anpassungen in der Transkription vorgenommen werden. Die Antisense-RNA kann gezielt mit Oligonukleotiden an das SCN1A-Gen anbinden, um die Genexpression zu erhöhen. Die Natriumkanalerregbarkeit lässt sich außerdem verbessern (Chilcott et al. 2022). Meistens entwickelt sich eine medikamentenresistente Epilepsie, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für den SE und SUDEP führt (Anwar et al. 2019). Diese Erkrankung hat eine hohe Epilepsiemortalität (Chilcott et al. 2022). Zur Unterstützung von Betroffenen gibt es Selbsthilfegruppen. Beispiele hierfür sind die Dravet-Syndrom Foundation und die Dravet Syndrom UK (United Kingdom) (Anwar et al. 2019).

### **3. Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei Epilepsie**

#### **3.1 Ketogene Diät**

Jede Diät, die zu einer ketogenen Stoffwechselsituation führt, gehört zu den ketogenen Diäten (Wells et al. 2020). Die Diätform ist fettreich, kohlenhydratarm (Bauer 2002, S. 95) und ebenfalls Proteinreich (Sampaio 2016). Die Proteinzufuhr sollte daher regelmäßig bestimmt werden (Zarnowska 2020). Ein Drittel der Epilepsien sind pharmakoresistent. Alternativ kann eine ketogene Diät bei Personen erfolgen, bei denen eine Operation nicht die Therapie der Wahl darstellt. Bezüglich dieser Therapieform besteht eine allgemein kulturelle Akzeptanz (Dhamija et al. 2013). Sie wurde 1921 entwickelt und findet Anwendung, wenn nach drei Antiepileptika kein Therapieerfolg eintritt. Bereits 460 v. Chr. ist Fasten eine mögliche Therapiemethode gewesen. Die Verabreichung der einzelnen Nahrungskomponenten muss genauestens kalkuliert werden. Zusätzlich sollten Ernährungsberater zu Rate gezogen (Sampaio 2016). Die Diät wird bei Anfallspersistenz sowie myoklonischen oder atonischen Anfällen angewendet. Durch diese Therapieform kann sich bei einigen Patienten die Anzahl der Anfälle halbieren (Bauer 2002, S. 95). Durch ketogene Diätformen kann Anfallsfreiheit erreicht werden (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Bis zu einem Alter von zwei Jahren zeigt die Therapie gute Prognosen. Dennoch kann die Therapie bis zur Pubertät fortgeführt werden. Ohne Antiepileptika ist die Diät ebenfalls wirksam (Zarnowska 2020). Zur Unterstützung und Förderung der Therapie gibt es die Charlie-Foundation (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Zusätzlich steht die Organisation „Matthew’s Friends“ weiterhin für die Förderung zur Verfügung (Dhamija et al. 2013). Die Methode ist effektiv und meist gut verträglich. Normalerweise wird Energie im Gehirn durch Oxidation oder Glucosegewinnung erzeugt, während diese Therapie auf die Verwendung von Ketonkörpern setzt. Die Synthese erfolgt in Nahrungsketten. Ketone entstehen aus Acetyl-Coenzym-A. Neuronen benötigen nicht nur Glucose, sondern ebenfalls Ketone für ihre Funktionsfähigkeit (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Ketone können 60 % des Energiebedarfs ausfüllen (Zarnowska 2020). Dabei ist die Aufnahme von Ketonen unabhängig von anderen Stoffwechselprozessen. Im Rahmen der Therapie verlieren Prozesse des Glucoseabbaus an Bedeutung. Daher kann diese Methode wirksam bei Defekten im Glucosetransport bzw. einem gestörten



Glukosemetabolismus sein (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Die Mitochondrienfunktion kann sich ebenfalls durch die Therapie verändern (Sampaio 2016). Es kann zu einer höheren Mitochondrienzahl kommen, und infolgedessen stehen mehr Energiereserven für Neuronen zur Verfügung. Durch diese erhöhte Anzahl gibt es ebenfalls mehr mitochondriale Entkopplungsproteine, wodurch ein größeres antioxidatives Abwehrsystem vorhanden ist (Zarnowska 2020). Die Interaktion des Glutamat-Recycling-Prozesses mit dem Acetyl-CoA-Stoffwechsel kann zu einer gesteigerten Synthese von GABA führen (Wells et al. 2020). Dieser Stoffwechselprozess kann zur Zerlegung von Fettsäuren führen, die in  $\beta$ -Hydroxybutyrat umgewandelt werden können. Durch den Eintritt von Acetyl-CoA in den Krebs-Zyklus wird eine ATP-Synthese in den Mitochondrien erreicht (Zarnowska 2020). Ein verminderter Zelltod kann eine drastische Folge der Therapie sein. Die Darmmikrobiota könnte sich während der Ernährung verändern, wobei möglicherweise weniger Bifidobakterien vorhanden sind (Wells et al. 2020). 90 % der Energie wird durch Fette gewonnen (Sampaio 2016), durch eine Fettsäure- $\beta$ -Oxidation (Wells et al. 2020). Im Falle von generalisierten Epilepsien fallen die Prognosen besser aus (Sampaio 2016). Aufgrund des Einflusses auf Ionenkanäle und Neurotransmission kann die Therapie eine geringere Exzitabilität bewirken (Schmitt et al. 2020, S. 539–545), wodurch sich die elektrische Aktivität verändern kann (Wells et al. 2020). Durch die Therapie kann eine neuroprotektive Funktion und niedrigere Insulinwirkung erreicht werden. Eine Entwicklungsverminderung der Epilepsie kann ebenfalls erreicht werden und die Diät wird bei zerebralen Energiestoffwechselstörungen eingesetzt. Zu diesen Störungen zählen beispielweise Erkrankungen der Glycolyse und hypoketotische Hypoglykämie. Pharmakoresistente Epilepsien im Kindesalter sind eine weitere Indikation (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Allgemein wird die Diät bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie eingesetzt (Baumgartner 2001, S. 416–418). Die Diätform führt in manchen Fällen zu einer erhöhten kognitiven Funktion bei LGS, kortikaler Dysplasie oder dem Dravet-Syndrom. Das John-Hopkins-Hospital hat Vorlagen für diese Therapieform vorgelegt. Die **KKD** (Klassische ketogene Diät) sollte nur bei einer Anfallsreduktion über 50 % weiterverwendet werden. Nach ärztlichem Rat sollte die Behandlung mindestens zwei bis drei Jahre fortgesetzt werden, bevor ein Abbruch erwogen wird (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Dabei sollte die Therapie wegen möglicher Nebenwirkungen nicht länger als 15 Jahre

andauern. Fasten kann im Allgemeinen zu einer Ketose führen (Baumgartner 2001, S. 416–418).

Eine weitere Möglichkeit ist die **ketogene Flüssigkeitsaufnahme**. Diese Methode führt gegen die Erwartungen zu höheren BMI-Werten (Body Mass Index) und ebenfalls zu steigenden LDL- (Low-Density Lipoprotein) und Cholesterinwerten. Zu Beginn der Ernährung erfolgt eine höhere Fettaufnahme. Damit die Therapie richtig beginnt, sollten zunächst wenige Kohlenhydrate aufgenommen werden (El-Rashidy et al. 2013). Die Diät korreliert mit  $\beta$ -Hydroxybutyrat, daher kann die Ketose im Blut nachgewiesen werden (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Dies liegt daran, dass  $\beta$ -Hydroxybutyrat bei der Produktion von Ketonen in der Leber entsteht (Wells et al. 2020). Ein weiterer möglicher Biomarker ist Kynurenin, der im Körper nachgewiesen werden kann. Durch eine Überwachung durch Fachpersonal kann frühzeitig erkannt werden, ob eine Anpassung der Therapie möglicherweise erforderlich ist (Schmitt et al. 2020, S. 539–545).

Mögliche Nebenwirkungen, die durch die Diät entstehen können, sind eine verringerte Vigilanz und das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Eine Beeinträchtigung des Elektrolythaushalts kann eine weitere Folge sein. In 5 % der Fälle treten Nierensteine bei den behandelnden Patienten auf. Weiterhin kann es zu Hypercholesterinämie (Baumgartner 2001, S. 416–418), Erbrechen, Durchfall oder Hyperlipidämie kommen. Seltener sind Wachstumsstörungen und Geschmacksstörungen, die ebenfalls eine Komplikation darstellen können. Durch die Therapie sind ebenso kognitive Beeinträchtigungen möglich (Sampaio 2016) und es besteht die Gefahr, dass Diabetes mellitus (Zarnowska 2020) oder Dysphagie auftritt (El-Rashidy et al. 2013).

Bei der klassischen Form der Diät fällt die Prognose im Erwachsenenalter schlechter aus. Sie eignet sich jedoch bei neurodegenerativen Erkrankungen (Schmitt et al. 2020, S. 539–545) oder kindlichen Krämpfen. Beim Dravet-Syndrom kann die Therapie bei zweidrittel zu einer niedrigeren Anfallsfrequenz führen. Beim LGS können ebenfalls deutlich weniger Anfälle auftreten. Die Therapie kann als zusätzliche Maßnahme in Verbindung mit einer bestehenden Strahlentherapie bei Gliomen eingesetzt werden. Zusätzlich lässt sich durch die Diät möglicherweise das kortikale Kontusionsvolumen verringern. KKD sollte im Falle von infantilen Spasmen

nicht als erste Therapieform verwendet werden (Dhamija et al. 2013). Sie dient vorwiegend zur Behandlung von schweren Epilepsien. Die Ketonämie ist ein Anpassungsmechanismus und spielt eine wichtige Rolle für die Gehirnentwicklung (Zarnowska 2020). Bei hormonellen Regulierungsstörungen, Ketogenese- und Ketolysestörungen oder geringer Adhärenz sollte die ketogene Diät vermieden werden. Ebenfalls wird bei der Einnahme von Carboanhydrasehemmern (Schmitt et al. 2020, S. 539–545) sowie bei Energiestoffwechseldefiziten von der Diät abgeraten. Zur Erkennung solcher Erkrankungen wird im Vorhinein ein Plasmastoffwechselfest durchgeföhrt (Zarnowska 2020). Im Falle einer Fettsäureoxidationsstörungen sollte die Therapie beendet werden (Sampaio 2016). Das Fett-Kohlenhydrat-Verhältnis sollte gegen Ende der Therapie 4:1 betragen (Baumgartner 2001, S. 416–418). Dieses lässt sich in der Urinkonzentration nachweisen. Bei Magen-Darm-Beschwerden sollte ein niedrigeres Verhältnis verwendet werden (Dhamija et al. 2013). Auch bei Erwachsenen gibt es viele Responder (Baumgartner 2001, S. 416–418). Ein etwas geringeres Verhältnis von 2:1 ist ebenfalls oft erfolgreich (Zarnowska 2020). Die Therapie zielt darauf ab, ein konstantes Verhältnis zu erreichen (Dhamija et al. 2013). Während der KKD werden Fettspeicher verbraucht und die Insulinausschüttung verringert sich (Wells et al. 2020), was mit der Oxidation freier Fettsäuren in Zusammenhang steht. Bei Säuglingen sollte mit einem 1:1 Verhältnis begonnen werden (Zarnowska 2020), wobei das Verhältnis erst nach und nach erhöht werden sollte (Dhamija et al. 2013). Magnesium- und Selenmangel sowie QT-Streckenveränderungen können in Folge der Therapie auftreten (Wells et al. 2020). Des Weiteren kann ein hoher Plasma- und Lipidspiegel entstehen. Meist ist erst nach drei Monaten ein Erfolg erkennbar (Zarnowska 2020).

Die modifizierte ketogene Diät (**MKD**) kann eine genießbarere und somit attraktivere Variante als die klassische Form der ketogenen Diät sein (Zarnowska 2020).

Die **MAD** (modifizierte Atkins Diät) eignet sich meist für höhere Altersgruppen. Bevor die Therapie angewandt wird, sollten viele Voruntersuchungen wie eine Abdomen-Sonographie erfolgen. Die Methode muss dabei nach Größe und Gewicht angepasst werden. Die ersten Tage sollten unter Beobachtung stattfinden. Damit die Ernährung eingehalten wird, sollten Betroffene zunächst geschult werden (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Die MAD ist weniger einschränkend aufgrund der

unbegrenzten Kalorienzufuhr. Das Fett-Kohlenhydrat-Verhältnis sollte bei 2:1 liegen. Wenn Betroffene über einen ausgeprägten Appetit verfügen, ist diese Diät gut geeignet. In diesem Fall sind alle Formen von Kohlenhydraten geeignet, jedoch sollte die Menge begrenzt werden, um die Anfallskontrolle zu verbessern. Die Anzahl der Anfälle kann um bis zu 30 % zurückgehen (Wells et al. 2020). Diese Ernährungsform bietet eine größere Flexibilität und wird daher häufig bei Erwachsenen eingesetzt. Ob sich der Körper in einem Ketose-Zustand befindet, kann über den Acetoacetat-Spiegel kontrolliert werden. Mit dieser Diät wird ebenfalls eine Anfallsreduktion bis hin zu einer Anfallsfreiheit angestrebt. Bei etwa der Hälfte der Behandelten reduziert sich die Zahl der Anfälle. Die Diät senkt zudem die Plasmakonzentrationen, daher ist es wichtig, die Verweildauer und Verträglichkeit zu beachten. Hypoglykämie, temporäre Serumveränderungen und Dehydration können dabei auftreten, wobei Nahrungsergänzungsmittel in einigen Fällen Abhilfe verschaffen können. Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist arterielle Steifheit. Zu den größeren Problemen zählen Nephrolithiasis und Wachstumsstörungen. Längerfristig sind auch Muskelfunktionsstörungen möglich. Besonders wichtig für den Therapieerfolg sind das soziale Umfeld und die Kultur, da diese einen erheblichen Einfluss auf Betroffene haben (Zarnowska 2020). Diese Diätform ist durch ihre Flexibilität auch gut zu Hause durchführbar (Dhamija et al. 2013) und es handelt sich um eine ausgewogene Ernährungsform (El-Rashidy et al. 2013).

Die mittelkettige triglyceride Diät (**MCT-Diät**) ist 1971 eingeführt worden. Hierfür werden mittelkettige Triglycerid (MCT)-Öle verwendet, wodurch insgesamt weniger Gesamtfett für die Ernährung nötig ist. Eine Nebenwirkung der Therapie kann Erbrechen sein, und es können kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten. In einigen Fällen treten auch hohe Blutfettwerte und Cholesterinwerte auf (Wells et al. 2020). Durch diese Ernährungsform wird die Ketonproduktion angeregt und es werden weniger Kohlenhydrate aufgenommen. Bei der Hälfte der behandelten Kinder treten weniger Anfälle auf (Dhamija et al. 2013).

Bei der modifizierten MCT-Diät werden LCT (Long-Chain Triglycerides) verwendet (Wells et al. 2020).

Die **LGIT** (Low Glycemic Index Treatment) wird nach der Blutzuckerkurve ausgerichtet (Wells et al. 2020). Der Blutzuckerspiegel sollte dabei stabil sein (Zarnowska 2020). Diese Diät ist kohlenhydratarm und akzeptiert nur Nahrung mit einem geringen glykämischen Index (Dhamija et al. 2013). Diese Form der ketogenen Diät wird oft aufgrund anhaltender Restriktionen abgebrochen. Bei Kandidaten mit Diabetes ist ein Therapieansatz mit niedrigem glykämischen Index besser geeignet (Zarnowska 2020). Dabei sollen beispielsweise bis zu 60 g Kohlenhydrate pro Tag konsumiert werden. Diese Therapieform wird in der Regel bei Jugendlichen angewendet, wobei in einigen Fällen kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten können. Mit zunehmender Restriktion steigt die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Wells et al. 2020), Beeinträchtigungen der Schlafqualität und verlängerter REM-Schlaf können auftreten. Die Lebensqualität kann durch die Verbesserung der Bewegung und Sprache infolge der Therapie erhöht werden. Die Behandlung kann auch bei multifokaler epileptischer Enzephalopathie eingesetzt werden (Zarnowska 2020). Mit dieser Therapie kann eine Anfallsreduktion bis zu 90 % erreicht werden (El-Rashidy et al. 2013).

### **3.2 Antiepileptika**

Damit den Betroffenen Antiepileptika verabreicht werden können, muss die Definition der Epilepsie nach der ILAE erfüllt sein. Es gibt jedoch auch Ausnahmefälle, in denen zwei unprovokierte Anfälle mit besonders hohem Schweregrad eine Indikation für diese Therapie darstellen (Baumgartner 2001, S. 266–387). Die Therapie ist antiepileptisch und erfolgt rein symptomatisch (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Durch Antiepileptika wird keine Heilung erzielt, sondern sie dienen als antikonvulsive Therapie und werden zur Prophylaxe vor epileptischen Anfällen eingesetzt (Bauer 2002, S. 66–93). Die prophylaktische Einnahme sollte nach verschiedenen Kriterien erfolgen, darunter die Berücksichtigung der Pathophysiologie, möglicher Nebenwirkungen sowie das Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten (Hacke 2019, S. 411–415). Antiepileptika haben generell den Vorteil, dass sie zur dauerhaften Behandlung eingesetzt werden können. Sie können auch ausschließlich parenteral verabreicht werden. Zu Beginn der

epileptischen Erkrankung wird versucht eine Anfallsfreiheit zu erreichen. Das gilt aber auch für schon bereits etablierte Epilepsien. Generell wird dabei versucht, gut verträgliche Antiepileptika für die Behandlung zu finden. Im Falle von chronischen Epilepsien wird versucht eine geringere Anfallsfrequenz zu erreichen. Je nach Anfallsart unterscheidet sich dabei die Behandlung. Bei epileptischen Erkrankungen mit vielen aufeinanderfolgenden Anfällen wird versucht, ein Medikament zu verabreichen, das schnell und mit der gewünschten Dosis zur Behandlung eingesetzt werden kann (Bauer 2002, S. 66–93). Nach der Einnahme des ersten Medikaments sind mindestens 50 % des Patienten anfallsfrei. Falls bei diesem Präparat keine Wirkung einsetzt, wird eine zweite Monotherapie versucht (Hacke 2019, S. 411–415). Bei 15 % erfolgt aufgrund von Nebenwirkungen ein Medikamentenwechsel (Baumgartner 2001, S. 266–387), beispielsweise bei idiosynkratischen Nebenwirkungen. Eine Monotherapie sollte durch eine regelmäßige Aufdosierung erfolgen. Die Dosissteuerung und das Intervall erfolgen nach klinischen Kriterien. Hierfür können Retardpräparate verwendet werden, die in der Regel weniger Nebenwirkungen als andere medikamentöse Therapien aufweisen (Baumgartner 2001, S. 266–387). Bei Antiepileptika spielt insbesondere die Eindosierbarkeit (Schmitt et al. 2020, S. 431–454) und eine Möglichkeit der Umdosierung eine Rolle. Mit letzterem ist beispielsweise eine Kombinationstherapie für einen temporären Zeitraum gemeint, bei der am Ende ein Medikament stückweise abgesetzt wird. Wenn diese Therapiemethodik nicht erfolgreich ist, wird die Epilepsie als refraktär bezeichnet (Hacke 2019, S. 411–415). In solchen seltenen Fällen kann eine dauerhafte Kombinationstherapie eingeleitet werden (Baumgartner 2001, S. 266–387), beispielsweise mit Valproat und Lamotrigin (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Durch die Kombinationstherapie kann es zu Nebenwirkungen und Interaktionen kommen, was an den unterschiedlichen Wirkmechanismen der Medikamente liegt. Es kann auch an den unterschiedlichen Orten, an denen die Antiepileptika wirken, hängen. In manchen Studien wurde eine Anfallsreduktion zwischen 20 und 50 % festgestellt. Wenn die medikamentöse Therapie fehlschlägt, wird häufig ein operativer Eingriff bei geeigneten Erkrankungen vorgeschlagen. Im Falle von fokalen Epilepsien wird beispielsweise zuerst Carbamazepin verabreicht und als alternative Monotherapie wird Valproat gegeben und schließlich eine Kombinationstherapie versucht. Nur bei einer therapierefraktären Epilepsie wird eine Operation in Betracht gezogen. Zur Wahl der

Medikation ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Diese erfolgt nach Nebenwirkungen und Anfallsrisiko und ist von entscheidender Bedeutung. Die Anfallsklassifikation erleichtert dabei die Wahl des richtigen Antiepileptikums (Baumgartner 2001, S. 266–387).

Ein Antiepileptikum wird erst zugelassen, wenn die Anfallshäufigkeit um mehr als 50 % reduziert wurde. Bei Monotherapien wird in der Regel ein Vergleich mit einer Standardsubstanz durchgeführt. Ein Resultat solcher Studien zeigt beispielsweise eine vergleichsweise schlechtere Wirkung von Pregabalin, weshalb es nicht für Monotherapien eingesetzt werden darf (Schmitt et al. 2020, S. 431–454).

Eine schlechte Prognose bezüglich Anfallsfreiheit gibt es bei zerebralen Störungen mit etwa 3 %. Dies gilt auch für Hippocampusatrophie mit etwa 11 %. Je höher die Dosierung ist, umso größer ist auch die Gefahr für Nebenwirkungen. Wenn der Betroffene zunächst nicht auf die Therapie anspricht, aber auch keine Nebenwirkungen aufweist, wird die Dosis erhöht. Diese wird beibehalten, wenn im ersten Monat nach Therapiebeginn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, sonst wird ein neues Medikament verabreicht. Bei einer Therapie bei älteren Personengruppen muss eine größere Rezeptorempfindlichkeit beachtet werden. Andere Komorbiditäten müssen ebenfalls Beachtung finden. Wenn neben der epileptischen Erkrankung zusätzlich psychogene Anfälle auftreten, sind die Therapieergebnisse meist schlechter (Bauer 2002, S. 66–93). Bei deutlich erhöhter Epileptogenität kann bereits nach einem Anfall ein Medikament verschrieben werden (Hacke 2019, S. 411–415).

Die Medikamente haben viele verschiedene Wirkmechanismen (Schmitt et al. 2020, S. 431–454), wie die Hemmung von Na<sup>+</sup>-Kanälen. Dadurch erfolgt eine langsamere Entladung, die beispielsweise durch Lamotrigin und Carbamazepin verursacht werden kann (Baumgartner 2001, S. 266–387). Für das Dravet-Syndrom ist diese Medikamentenform nicht geeignet, da durch diesen Wirkmechanismus bei dieser Epilepsie eine Myoklonie auftreten kann (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Antiepileptika können dazu beitragen, inhibitorische Systeme zu verstärken. Die GABA-Aufnahme kann gehemmt werden, die in Verbindung mit dem Cl<sup>-</sup>-Einstrom steht. Der Abbau von Transmembranproteinen kann ebenfalls gehemmt werden.

Die Cl<sup>-</sup>-Kanäle werden beispielsweise durch Barbiturate verlangsamt geschlossen (Baumgartner 2001, S. 266–387).

Im unteren Teil der nachfolgenden Abbildung sind die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Antiepileptika dargestellt (Schmitt et al. 2020, S. 431–454).

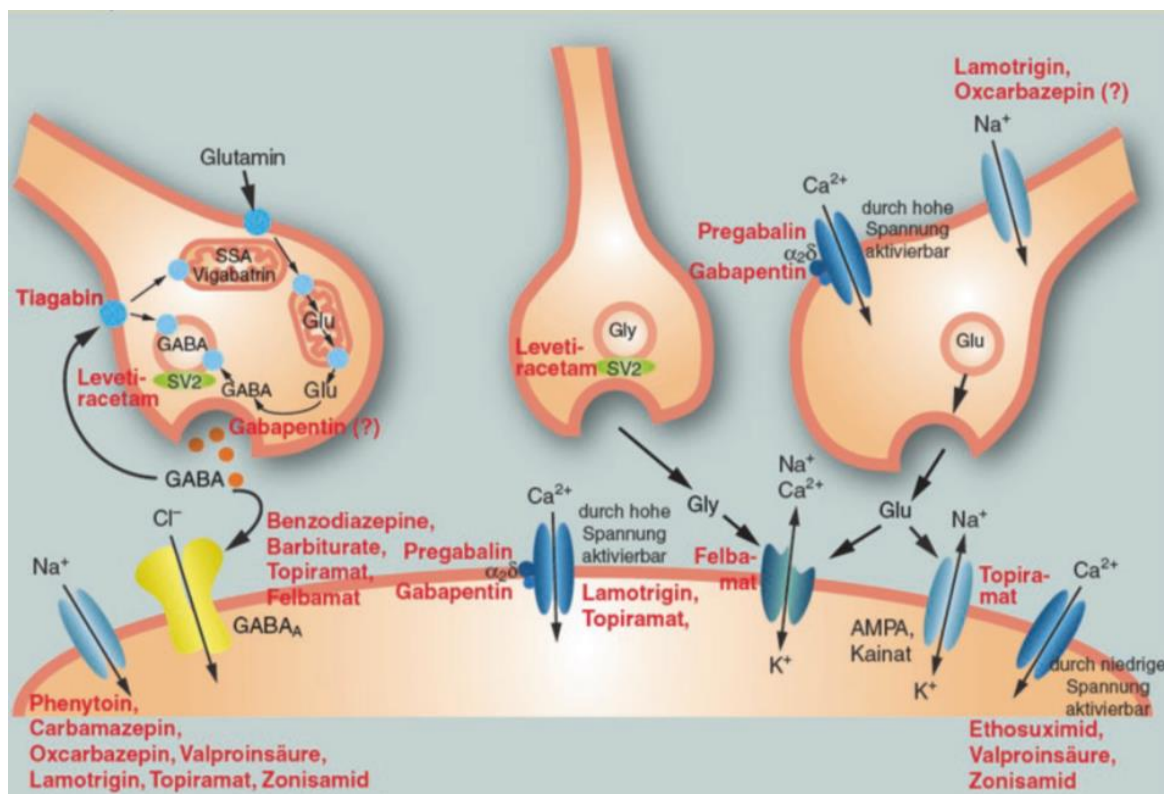


Abbildung 5 Wirkmechanismen der Antiepileptika (Schmitt et al. 2020, S. 449)

Aus: Bernhard J. Steinhoff, 2020, Antiepileptika, *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie*, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Je nach Antiepileptikum können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Beispielsweise können sich die Leberenzymwerte erhöhen, wobei das Risiko einer Leberschädigung besteht. Außerdem können aplastische und megaloblastische Anämie oder Thrombopenie auftreten. Deshalb sollten regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden (Baumgartner 2001, S. 266–387). Jedoch gibt es auch „positive Nebenwirkungen“ wie beispielsweise eine Erhöhung der Vigilanz. Zwischen Lebensstandard und Nebenwirkungen besteht ein linear abfallender Zusammenhang. Durch enzyminduktive Effekte kann eine Hormonstörung auftreten. Die Nebenwirkungen lassen sich in Gruppen unterteilen. Schwindel gehört beispielsweise zu den akuten Nebenwirkungen, bei denen eine Dosisreduktion Abhilfe schaffen kann. Idiosynkratisch können Dermatosen



auftreten, wobei es sich um Antigen-Antikörperreaktionen bzw. pharmakogenetische Reaktionen handelt. Eine geringere Knochendichte kann eine chronische Nebenwirkung sein. Ebenfalls treten womöglich pränatale Expositionen auf (Schmitt et al. 2020, S. 431–454).

TDM (Therapeutic Drug Monitoring) wird mit einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographen am Patienten durchgeführt, wobei zur Anpassung der Pharmakokinetik die Serumkonzentration gemessen werden kann. So kann ebenfalls eine Behandlungsindividualisierung erreicht werden. Je nach Konzentration können Nebenwirkungen auftreten oder die Wirksamkeit des Medikaments bleibt völlig aus. Endokrine Funktionen sollten dabei überwacht werden. Die beste Reaktion wird erreicht, wenn der Referenzkonzentrationsbereich für das jeweilige Medikament gefunden ist. Zusätzlich zur Bestimmung der Anfallsursache können Serumproben verwendet werden. Wichtig ist es, auf Konzentrationsschwankungen zu achten, die möglicherweise auf Compliance oder erhöhte Metabolisierung zurückzuführen sind. Kombinationstherapien können Intoxikationen verursachen. Diese Art von Untersuchung ist vor allem bei Säuglingen und bei kognitiver Einschränkung relevant. Die Anfallsfrequenz ist abhängig von der Dosis, von der wiederum die Art der Nebenwirkungen abhängt (Jacob und Nair 2016).

Valproat wird hauptsächlich bei Myoklonien eingesetzt. Ein weiterer Grund für den Rückgriff auf diese Behandlungsmethode können tonisch-klonische Anfälle sein. Zudem wird LGS oder das Westsyndrom mit diesem Medikament behandelt. Es handelt sich um eine kurzkettige Fettsäure, wobei die genaue Wirkungsweise noch unbekannt ist (Bauer 2002, S. 66–93). Generell lassen sich mit diesem Medikament generalisierte Epilepsieformen behandeln. Ein Beispiel sind Absencen (Hacke 2019, S. 411–415), bei denen T-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle gehemmt werden (Baumgartner 2001, S. 266–387).

Felbamat beeinflusst NMDA-Rezeptoren und kann auf diese Weise  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle behindern (Baumgartner 2001, S. 266–387). In der Regel wird Felbamat zur Behandlung von LGS ab einem Alter von vier Jahren angewendet (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Dem Medikament Topiramamat wurde eine hohe Wirksamkeit in Studien nachgewiesen (Baumgartner 2001, S. 266–387) und es zählt auch zu den

neuen Antiepileptika (Hacke 2019, S. 411–415). Es kann bei fokalen und generalisierten Epilepsien zum Einsatz kommen (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Es eignet sich auch zur Therapie von LGS, da es die Na<sup>+</sup>-Kanäle hemmt (Jacob und Nair 2016).

Bei fokalen Epilepsien kann Gabapentin und Lacosamid eingesetzt werden (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Letzteres hemmt mehr Na<sup>+</sup>-Kanäle, wodurch die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik geringer ausfallen (Jacob und Nair 2016). Auch gute Nebeneffekte gehen mit dem Einsatz dieses Medikaments einher (Vidaurre und Herbst 2019). Das West-Syndrom lässt sich mit Vigabatrin behandeln (Schmitt et al. 2020, S. 431–454), das auch bei infantilen Krämpfen Anwendung findet. Es kann die GABA-Transaminase vermindern und sich auf die Nierenfunktion auswirken, sodass in manchen Fällen die Dosis angepasst werden muss. Vorteilhaft sind hingegen die wenigen Wechselwirkungen des Medikaments (Jacob und Nair 2016). Bromide sind bereits früh in der Geschichte der Therapie erfolgreich gewesen und werden im Falle von bilateralen tonisch-klonischen Anfällen eingesetzt (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Perampanel empfiehlt sich hingegen bei klonisch-tonischen Anfällen. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören psychiatrische Verhaltensreaktionen (Jacob und Nair 2016). Durch dieses Medikament können Glutamatrezeptoren gestoppt werden (Hacke 2019, S. 411–415).

Everolimus kann sogar den Ursprung der Erkrankung behandeln, was bei medikamentösen Therapien sehr selten ist (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Carbamazepin kommt bei fokalen Anfällen zum Einsatz (Bauer 2002, S. 66–93). Das Breitbandmedikament Lamotrigin ist gut verträglich und gehört zu den neuen Antiepileptika (Hacke 2019, S. 411–415). Es wird bei fokalen und generalisierten Epilepsien angewendet (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Im Falle einer Leberfunktionsstörung sollte eine TDM erfolgen und die Dosis sollte nur noch langsam erhöht werden (Jacob und Nair 2016). Das Antiepileptikum Ethosuximid findet Verwendung bei idiopathischen Epilepsien wie Absencen oder Myoklonien. Bei der tuberösen Sklerose wird Everolimus verwendet. Eslicarbazepinacetat kann bei fokalen Epilepsien Anwendung finden (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Dieses

besitzt ebenfalls positive Nebeneffekte und zeigt geringe Nebenwirkungen (Vidaurre und Herbst 2019).

Rufinamid kann bei LGS verabreicht werden (Hacke 2019, S. 411–415). Dieses kann die Na<sup>+</sup>-Kanäle beeinflussen (Vidaurre und Herbst 2019). Phenobarbital gehört zu den Barbituraten (Hacke 2019, S. 411–415). Dieses wird bei fokalen und generalisierten Epilepsien eingesetzt. Bei generalisierten genetischen Epilepsien kann Phenytoin als Therapiemethode eingesetzt werden (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Im Falle von LGS und dem Dravet-Syndrom kann Cannabidiol angewendet werden. Beim Dravet-Syndrom wird ebenfalls Stiripentol verwendet (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Es moduliert GABA-A-Rezeptoren und kann zu Anorexie und Schläfrigkeit führen. Aufgrund der Einnahme dieses Medikaments kann es zu einem Leberenzymanstieg kommen (Vidaurre und Herbst 2019). Die Phenytoinkonzentration kann sich außerdem verringern (Jacob und Nair 2016). Bei fokalen und generalisierten Epilepsieformen wird Mesuximid verwendet (Schmitt et al. 2020, S. 431–454).

Oxcarbazepin sollte in der retardierenden Form bei fokalen Epilepsien genutzt werden. Im Falle von zentrot temporalen Spikes wird Sultiam verwendet. Pregabalin wird im Falle von fokalen Epilepsien eingesetzt (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Es beeinflusst spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, wobei Ödeme eine mögliche Nebenwirkung darstellen können. Myoklonien können möglicherweise ebenfalls verstärkt werden (Vidaurre und Herbst 2019). Bei Betroffenen mit Absencen kann Clonazepam zur Behandlung verwendet werden (Hacke 2019, S. 411–415). Es findet auch bei fokalen und generalisierten Epilepsien Anwendung (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Bei diesen Epilepsieformen wird ebenfalls Clobazam eingesetzt (Schmitt et al. 2020, S. 431–454), da es keine Wechselwirkungen aufweist. Durch das Medikament öffnen und schließen sich GABA-A-Rezeptoren schneller (Vidaurre und Herbst 2019). Das trifft ebenfalls auf Primidon zu (Schmitt et al. 2020, S. 431–454).

Brivaracetam wird bei fokalen Epilepsien eingesetzt (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Es ähnelt Levitiracetam und wird zur Behandlung partieller Anfälle verwendet (Vidaurre und Herbst 2019). Es kann ebenfalls als Zusatztherapie bei generalisierten idiopathischen Epilepsien verwendet werden (Schmitt et al. 2020, S.

431–454). Dieses Medikament kann bei juvenilen myoklonischen Epilepsien und zur Prophylaxe bei Hirnverletzungen angewendet werden. Es ist ein Breitbandmedikament mit wenigen Nebenwirkungen (Jacob und Nair 2016). Diazepam wird ebenfalls zur Behandlung fokaler Epilepsien eingesetzt, um die Handlungskontrolle wiederherzustellen (Hacke 2019, S. 411–415). Bei dieser Erkrankung kann auch Zonisamid zur Behandlung eingesetzt werden (Schmitt et al. 2020, S. 431–454), wodurch die GABA-Transmission moduliert wird (Jacob und Nair 2016).

Neue Antiepileptika sind meistens verträglicher sowie interaktionsärmer (Schmitt et al. 2020, S. 431–454). Es handelt sich um Medikamente der dritten Generation, die im Jahr 2000 eingeführt wurden. Sie verfügen zudem über eine bessere Pharmakokinetik (Vidaurre und Herbst 2019).

Im Falle eines SE wird zur Gabe von Sauerstoff geraten. Nur bei einem geringen Anteil erfolgt eine Dauernarkose (Hacke 2019, S. 411–415). Durch Benzodiazepine kann hierbei die GABA-Inhibition erhöht werden (Baumgartner 2001, S. 266–387). Valproinsäure stellt einen weiteren möglichen Therapieansatz dar. Dabei besteht das Risiko einer zu hohen Dosierung, die zu einem Serumspiegelabfall mit der Folge einer Intoxikation oder Nierenversagen führen kann (Hacke 2019, S. 411–415).

Eine Therapie sollte beendet werden, wenn die Ursachen der Symptome nicht mehr klar benannt werden können oder ein Verlust der ursächlichen Zusammenhänge eintritt (Hacke 2019, S. 411–415). Da eine Anfallsfreiheit nicht garantiert werden kann, sollte erst nach circa zwei Jahren anhaltender Anfallsfreiheit ein Absetzen der Medikation versucht werden. Bevor ein „Absetzversuch“ angestrebt wird, sollte die Anamnese reevaluiert werden. Dabei ist ein erneutes EEG auf Auffälligkeiten zu prüfen (Baumgartner 2001, S. 266–387). Das Absetzen der Medikation erfolgt immer nach einer Risikoabwägung. Ein geeigneter Zeitpunkt ist zum Beispiel während einer Anfallsremissionsperiode. Eine langfristige Einnahme kann zu einer Teratogenität führen. Bei einer Rolando-Epilepsie kann die Medikation bereits nach einem Jahr abgesetzt werden (Beghi et al. 2013).

Ein erhöhtes Rezidivrisiko tritt bei einem Wechsel der Medikation ein, wenn die Wirkspiegelschwankung zwischen 20 bis 25 % liegt. Anfallsfreiheit wird selten im Erwachsenenalter erreicht, weshalb vor allem die Langzeitverträglichkeit beachtet werden muss. Langzeitfolgen können durch Enzyminduktionen entstehen, sodass ein Medikament mit möglichst geringem Interaktionspotential auszuwählen ist. Je mehr Anfälle auftreten, umso größer ist die Gefahr für das Auftreten eines Rezidivs. Ein Beispiel hierfür ist die juvenile myoklonische Epilepsie. Bei strukturellen Schädigungen des Gehirns ist das Risiko für eine Wiederkehr der Erkrankung mit 50 % auch deutlich erhöht. Tritt nach zwei angewandten Medikamenten trotz ausreichender Dosierung keine Anfallsreduktion auf, wird von Therapieresistenz gesprochen (Hacke 2019). Die Gefahr, einen erneuten Anfall zu erleiden, variiert abhängig vom Alter, in dem die Epilepsie auftritt oder sich manifestiert. Ein Beispiel dafür ist das erhöhte Risiko für einen erneuten Anfall, insbesondere bei Beginn der Erkrankung im Säuglingsalter oder bei symptomatischen Epilepsien in Verbindung mit mentalen Retardierungen. Weitere Prädiktoren können EEG-Verlangsamungen oder das Vorhandensein juveniler myoklonischer Epilepsie sein. Eine positive Familienanamnese spielt in der Regel keine Rolle (Baumgartner 2001, S. 266–387). Die Gefahr eines Rückfalls ist bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, früh auftretenden Epilepsiesyndromen, bei Frauen, Fieberkrämpfen oder zentrotemporalen Spikes erhöht. Die Ätiologie spielt ebenfalls eine Rolle, wenn es um mögliche Rückfälle der Erkrankung geht (Beghi et al. 2013).

### **3.3 Präoperative Planung (EEG, iEEG, MRT, PET, SPECT, fMRT, ECoG, fMRT fusioniert mit EEG)**

Neuronale Bildgebung ist besonders wichtig für chirurgische Eingriffe und deren präoperative Planung. Dies betrifft etwa ein Drittel der Epilepsiepatienten, die unter Pharmakoresistenz leiden. Zur Lokalisierung des Anfallsbeginns werden genetische Biomarker eingesetzt (Sidhu et al. 2018). Dennoch wird bei circa 15 % der Betroffenen die Operation aufgrund von unklaren epileptogenen Herden abgelehnt (Beers und Federico 2012). Das EEG wird sowohl für interiktale als auch für iktale Befunde verwendet. Iktale Aktivität weist oft scharfe, kontinuierliche Wellenformen auf, die zur Diagnose und Behandlung genutzt werden können. In der Bildgebung

entstehen postsynaptische Potentiale durch den Ionenfluss. Durch Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionen entstehen extrazelluläre Feldpotentiale. Diese äußern sich in negativen Potentialen, die von den Elektroden aufgenommen werden. Positive Ausschläge entstehen durch einen Cl<sup>-</sup>-Fluss in den intrazellulären Raum. Vertikale Dipole werden durch die Anordnung der Pyramidenneuronen erzeugt. Dabei sollten für eine Diagnose mindestens 6 cm<sup>2</sup> gleichzeitig erregt sein. Sharp-waves zwischen 20 und 70 ms spielen bei vielen Epilepsieformen eine wichtige Rolle. Depolarisationsverschiebungen, die sich durch eine schnelle Depolarisation infolge von Re- und Hyperpolarisation kennzeichnen, können ebenfalls aufgezeichnet werden. Selbst wenn kein solcher Befund vorliegt, kann Epilepsie möglich sein. Bei 90 % der Epilepsiepatienten lässt sich eine pathologische Aktivität nach drei Untersuchungen aufzeichnen. Provokationstechniken, wie beispielsweise die Induktion von Hyperpolarisation, können zu aussagekräftigeren Ergebnissen beitragen. Fokale aufgezeichnete Entladungen betreffen eine spezifische Region wie zum Beispiel temporale Spitzen. Zentrotemporale Spitzen können auf ein fokales Epilepsiesyndrom hinweisen, wohingegen Okzipitalspitzen eher für eine Okzipitallappenepilepsie sprechen. TIRDA (temporal intermittent rhythmic delta activity) zeichnet sich durch eine Sägezahnform mit einer Frequenz von ein bis vier Hz und mesialen Temporalspitzen aus. Generalisierte SSW werden durch diffuse Spitzen wie bei Absenceepilepsien mit einer 3 Hz-Aktivität dargestellt. Bei myoklonischen Anfällen kann eine Aktivität zwischen vier bis sechs Hz mit Polyspikes auftreten. Langsame Wellen treten bei LGS auf. Dagegen deutet eine paroxysmale schmale Aktivität in den REM-Phasen auf eine epileptische Enzephalopathie hin. BIRDs (Brief Potentially Ictal Rhythmic Discharges) dauern 10 s an und weisen eine Aktivität von über vier Hz auf. Sie können auf eine refraktäre Epilepsieform hindeuten. Ein Video-EEG kann einen erheblichen Beitrag zur Diagnostik leisten (Chen und Koubeissi 2019), besonders in Hinblick auf die Lateralisierung (Beers und Federico 2012). Im Fall von Frontallappenanfällen zeigt sich eine Hintergrundabschwächung. Bei hypermotorischen Anfällen lassen sich Artefakte nur schwer vom eigentlichen Nutzsignal unterscheiden (Chen und Koubeissi 2019).

Oft ist die Lokalisation der betreffenden Areale ebenfalls nicht einfach. Hierfür bedarf es invasiver Methoden, vor allem bei Epilepsieformen ohne Läsionen. Absencen

weisen Frequenzbänder zwischen 2,5–3,5 Hz auf (Chen und Koubeissi 2019). Meist ist in diesem Fall der orbitofrontale Kortex betroffen (Beers und Federico 2012). Bei tonischen und atonischen Anfällen tritt häufig eine Niederspannungsaktivität auf. LPDs (Lateralized Periodic Discharges) sind asymmetrisch und deuten auf destruktive Hirnverletzungen hin. Symmetrisch sind hingegen GPDs (Generalized periodic discharges) und sie weisen auf mögliche Stoffwechselstörungen sowie Infektionen hin.

IIEG ermöglicht eine bessere Operationsplanung und Lokalisierung, wodurch sich eine Signaldämpfung verhindern lässt und man eine genauere räumliche Auflösung erhält. Des Weiteren entstehen weniger elektromyographische Artefakte. Für subdurale Elektroden ist eine Kraniotomie erforderlich (Chen und Koubeissi 2019), die sich mittels Fusion von MRT- und PET-Daten planen lässt und dadurch die Spezifität erhöht. Beispielsweise spiegelt das Substrat im MRT einer läSIONalen neokortikalen Epilepsie nicht genau die epileptogene Zone wieder (Chandra et al. 2014). Im Fall eines negativen MRT-Befunds kann auch ein FDG-PET angefertigt werden (Alkonyi et al. 2009). Aus diesem Grund wird die Bildgebung multimodal integriert, um die Genauigkeit zu erhöhen. Dies liegt daran, dass metabolische oder physiologische Untersuchungen das Ergebnis verbessern können. Dennoch sind mehrere Untersuchungsmethoden zeitaufwendig (Chandra et al. 2014).

Nach der abgeschlossenen Planung können die Elektroden mithilfe von <sup>18</sup>F-PET-Daten platziert werden, die während der interiktalen Phase aufgenommen wurden (Chandra et al. 2014). Diese Daten sind detaillierter als die sEEG (Stereo-elektroenzephalographie), welche sich speziell für die Untersuchung tieferer Hirnregionen eignet. Dabei kennzeichnen sich interiktale Spitzen durch große Amplituden. Meist betreffen hochfrequente Schwingungen die Zone des Anfallsbeginns, weshalb sie in der Epilepsiechirurgie zur Erkennung des Resektionsbereichs genutzt werden. Von daher sind iEEG und sEEG bedeutsam für die operative Planung (Chen und Koubeissi 2019).

MRT-Läsionen unterscheiden sich teilweise von iEEG-Ergebnissen. Sie stimmen auch nicht immer mit Daten des ECoG (Elektrocorticographie), des PET oder SPECT überein. Beim ECoG werden intraoperativ Signale mit beispielsweise 32 Gitterelektroden aufgezeichnet. Mit dieser Untersuchungsmethode lassen sich auch

die Resektionsgrenzen bestimmen. Vor allem periläsionale Bereiche sind davon betroffen, etwa wenn die epileptogene Zone durch PET-Daten unklar definiert ist (Chandra et al. 2014). Läsionen lassen sich mithilfe von T2-Relaxometrie identifizieren. Dabei kann Astrogliose festgestellt werden. Zur Identifizierung epileptogener Herde bieten sich auch PET und STATISCOM (Statistical analysis of PET and single photon emission computer tomography) an. STATISCOM findet auch Anwendung bei fokalen Anomalien (Sidhu et al. 2018).

Mit Hilfe eines Gedächtnis-fMRT kann der Bereich der Sprachfunktion lokalisiert werden. Das Sprach-fMRT löst damit den Wada-Test (Sidhu et al. 2018) und darüber hinaus den dichotischen Hörtest ab, der ebenfalls zur Lokalisierung eingesetzt worden ist. Mit dem fMRT können die Resektionsränder identifiziert werden, um sicherzustellen, dass der eloquente Kortex, besonders in den Bereichen Frontal-, Parietal- oder Temporallappen, nicht reseziert wird. Die Hippocampusregion ist besonders relevant für die Gedächtnisfunktion. Hierfür kann speziell ein Gedächtnis-fMRT erstellt werden. Bei läsionalen fokalen Epilepsien bevorzugt man hingegen ein motorisches fMRT. Im fMRT wird der BOLD-Effekt sichtbar, wobei sich das Oxidationslevel je nach epileptogener Aktivität verändert. Die Gefäßaktivität wird dabei im fMRT dargestellt. Durch invasive Methoden wie vertikale Stimulation kann der Bereich der Sprachfunktion identifiziert werden, da während der Stimulation in der Regel eine temporäre Sprachbehinderung auftritt. Das fMRT hilft besonders bei bilateraler Sprachdominanz weiter. Um die Bildgebung weiter zu verbessern, sollte der Patient Sprachaufgaben, wie beispielsweise semantische Erkennung, möglichst in der gleichen Geschwindigkeit lösen. Dieses Ergebnis wird dann mit den anderen verglichen, um statistische Vergleiche zwischen dem BOLD-Signal und dem Kontrollsignal durchzuführen. Dadurch wird ein Lateralitätsindex bestimmt, beispielsweise im Broca- oder Wernicke-Bereich. Um eine sichere Resektion zu ermöglichen, können zum Vergleich für jede Hemisphäre ROIs festgelegt werden. Für eine optimale Bildgebung empfehlen sich drei Tesla und mehr (Beers und Federico 2012).



Im nachfolgenden Bild kann man eine mögliche Sprachlokalisierung vor der Operation mittels fMRT sehen (Beers und Federico 2012).

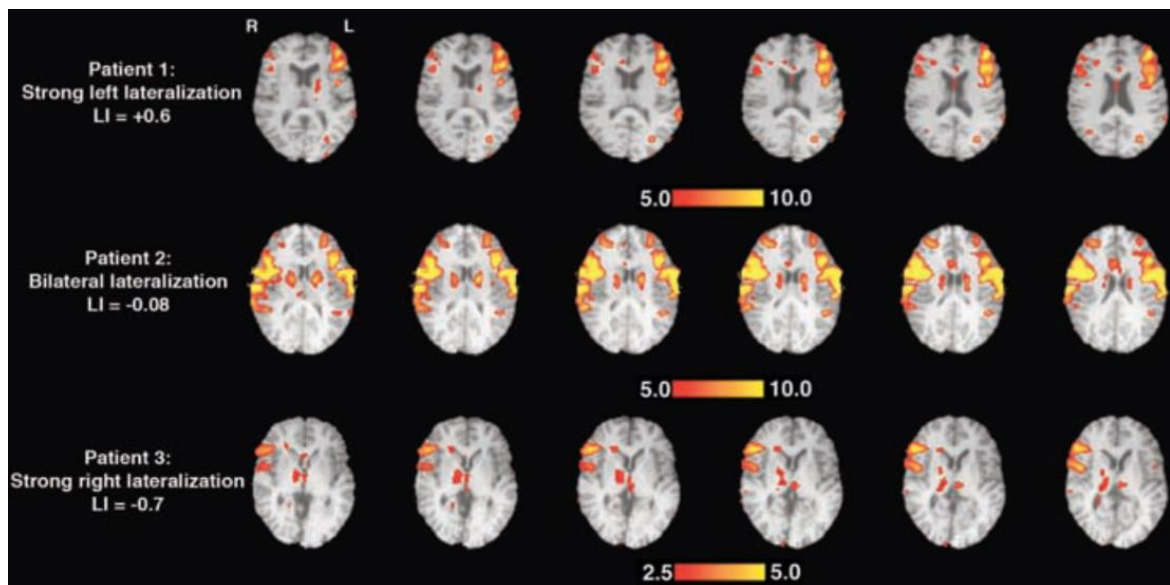


Abbildung 6 fMRT zur Sprachlokalisierung (Beers und Federico 2012, S. 274)

Aus: Craig A. Beers, Paolo Federico, 2012, *Functional MRI Applications in Epilepsy Surgery*, *The Canadian Journal of Neurological*, mit freundlicher Genehmigung von der Cambridge University Press

Mit Hilfe der DTI (Diffusions-Tensor-Bildgebung) kann ebenfalls ein Rückgang der Sprachfunktion vorhergesagt werden. Generell lassen sich mit beiden Methoden Veränderungen der Gedächtnisfunktion nach einer Resektion vorhersagen, was wesentlich zur Einschätzung der Operationsresultate bei TLE beiträgt (Sidhu et al. 2018). DTI wird mit fMRT fusioniert, um die Organisation der weißen Substanz in Beziehung zum funktionellen und strukturellen Aufbau des Gehirns zu bringen. Zur erweiterten Diagnostik können auch EEG und fMRT fusioniert werden, was die Empfindlichkeit erhöht. Dabei lässt sich die Konnektivität der Hemisphären mit der Ruhezustandsaktivität vergleichen (Beers und Federico 2012).

Nachfolgend sind ein EEG während eines MRTs, ein EEG und interiktale Entladungen sowie ein mögliches BOLD-Signal in der Abbildung dargestellt (Beers und Federico 2012).

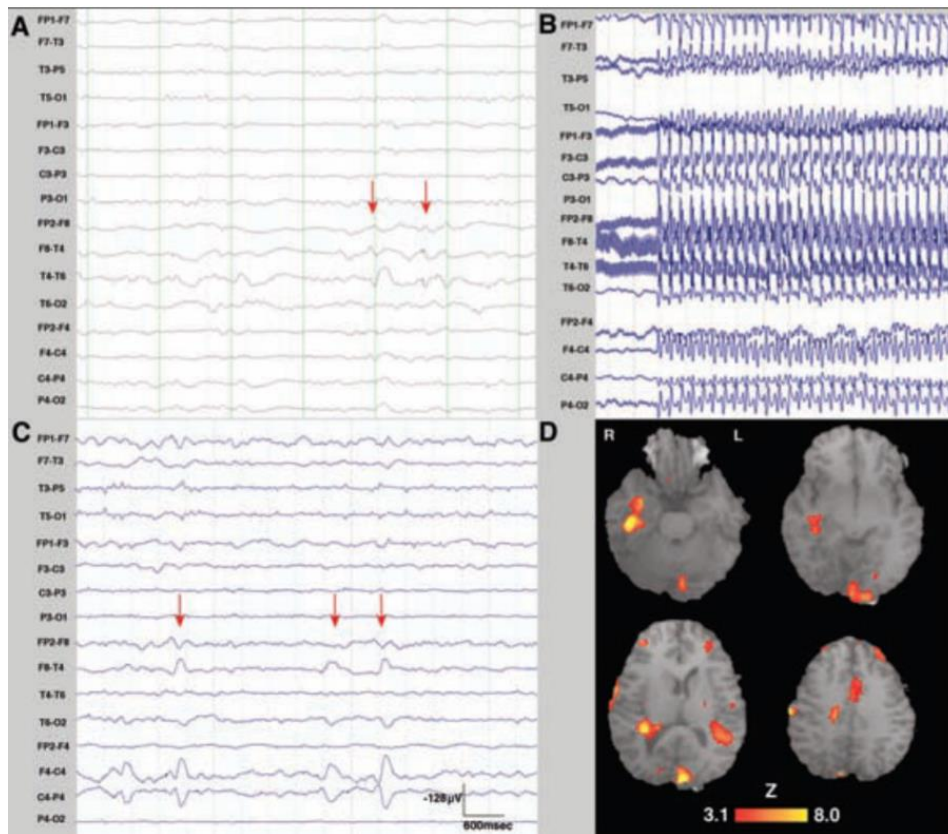


Abbildung 7 A EEG, B EEG während MRT, C interiktale Entladungen (rot), D BOLD-Signal (Beers und Federico 2012, S. 280)

Aus: Craig A. Beers, Paolo Federico, 2012, *Functional MRI Applications in Epilepsy Surgery*, *The Canadian Journal of Neurological*, mit freundlicher Genehmigung von der Cambridge University Press

Für die Resektion ist die Lokalisation der Zone zu Anfallsbeginn am wichtigsten. Bei HS kann die voxelbasierte Morphometrie unter Verwendung von 3D-isotropen 1-ml-Voxeln angewendet werden. Maschinelles Lernen kann ebenfalls zur Identifizierung des Anfallsbeginns verwendet werden. Dabei lässt sich die Genauigkeit bei der Identifizierung epileptogener Herde erhöhen, was bei MRT-negativen Befunden Anwendung findet. Die FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz im MRT wird bei neokortikalen Anomalien angewendet, da sich bei kortikaler Dysplasie die Größe der Gyri verändern kann. Zur Diagnostik wird ebenfalls funktionelle Bildgebung genutzt. Mittels SPECT oder eines 18F-FDG-PET kann epileptogenes Gewebe identifiziert werden. Im FDG-PET lässt sich HS erkennen und es kann nur interiktal ein Hypometabolismus festgestellt werden (Beers und Federico 2012).

Darüber hinaus kann man den Anfallsbeginn lateralisieren. Stoffwechselfvorgänge können durch eine 3D-Oberflächenkartierung beurteilt werden. Intrakranielle EEG- und Glucose-PET-Daten lassen sich ebenfalls zur genauen Diagnose nutzen. So lässt sich ein Vergleich zwischen Hypometabolismus und EEG-Anomalien durchführen. Jedoch ist der Bereich des Hypometabolismus meist größer als der epileptogene Herd. Aus diesem Grund sollte die abgedeckte Zone durch subdurale Elektroden erweitert werden, um so den Anfallsbeginn detaillierter aufzeichnen zu können. Dafür werden Elektroden über dem hypometabolischen Bereich angebracht. Eine Veränderung in der Anfallshäufigkeit kann dazu führen, dass der Hypometabolismusbereich vergrößert wird. Je nach Stoffwechselrate kann sich die synaptische Dichte verändern, wobei diese nicht direkt mit Epilepsie korreliert. Mit digitalen Schädelröntgenbildern lässt sich die Anordnung der Elektroden bestimmen, ohne dass eine Sedierung notwendig wird. Die Position kann ebenfalls durch Orientierungspunkte wie Gyralmuster überprüft werden (Alkonyi et al. 2009).

Das iktale SPECT dient zur Beurteilung des zerebralen Blutflusses (Sidhu et al. 2018). Dabei wird zur Diagnostik Tc-99m nach einem Anfall injiziert, sodass die Perfusion des vorherigen Anfalls im Gehirn zu sehen ist (Beers und Federico 2012). Der Rückgriff auf Statistiken wie STATISCOM ermöglicht zudem genauere Diagnosen. Um die eloquente Funktion zu beurteilen, kommt das fMRT zum Einsatz (Sidhu et al. 2018). Diese Untersuchung bietet den Vorteil, dass sie weder invasiv ist noch ionisierende Strahlung benötigt. Mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) lässt sich der lokale Strom in der Großhirnrinde während zunehmender epileptogener Aktivität bestimmen. Die MEG (Magnetoenzephalographie) kann lokale Magnetfelder identifizieren, die im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden keine Signaldämpfung erfahren (Beers und Federico 2012).

### **3.4 Chirurgische Eingriffe**

Um chirurgische Eingriffe durchführen zu können, muss zunächst der Anfallsursprung lokalisiert werden (Bauer 2002, S. 93–95). Besonders wichtig ist die Indikationsstellung. Es sollten präoperative Abschätzungen erfolgen, etwa in

Hinblick auf mögliche Komplikationen. Zuerst sollte eine Pharmakoresistenz festgestellt werden. Im günstigsten Fall gibt es für die epileptogene Ursache eine fokale Ursache (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Oft ist jedoch die betroffene Zone größer als die eigentliche Läsion. Ziel ist es, mit operativen Verfahren eine geringere Anfallsfrequenz zu erreichen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Meist kommt diese Option bei partiellen pharmakoresistenten Epilepsien in Frage. Beispielsweise wird im Falle von Tumoren eine Operation erwogen. Im Falle von neokortikaler TLE kann zu 79 % Anfallsfreiheit erreicht werden (Bauer 2002, S. 93–95). Daher gibt es auch immer mehr neokortikale Resektionen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Dennoch liegt die mögliche Morbidität in einem Bereich von 0,5–3,6 % bei chirurgischen Eingriffen in Verbindung mit TLE. Eine mögliche Anfallsfreiheit kann durch diese Therapieform erreicht werden. Etwa 10 % der Betroffenen sind behandelbar. Bei hohen Anfallsfrequenzen wird in der Regel auch eine operative Behandlung in Betracht gezogen, da Bewusstseinsverluste auftreten können, was wiederum ein erhöhtes Verletzungsrisiko mit sich bringt. Vor der Behandlung sollten zusätzliche dissoziative Anfälle ausgeschlossen werden (Hacke 2019, S. 416–419).

Generell kann es zu postoperativen Defiziten kommen, die nicht reversibel sind. In dieser Hinsicht bietet die Neurostimulation gewisse Vorteile, da die hier auftretenden Defizite in der Regel reversibel sind. Allerdings erfolgt die Empfehlung zu operativen Schritten oftmals zu spät. Auch wenn eine Nutzen-Risiko-Abwägung wichtig ist, sollte sie nicht zu viel Zeit einnehmen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Oft lässt sich ein Rückgang chirurgischer Überweisungen feststellen, da nur 1 % aller potenziell Betroffenen tatsächlich überwiesen werden. Dennoch gibt es viele neokortikale Resektionen (Engel 2018). Inwiefern die eloquente Funktion beeinträchtigt werden kann, lässt sich durch ein iEEG überprüfen (Duncan 2007). Trotzdem hält man sich bezüglich operativer Methoden erheblich zurück (Engel 2018).

Viele Eingriffe führen jedoch zu einer besseren Lebensqualität, da Anfälle seltener erfolgen. Die Anzahl auftretender Depressionen und Angstzustände sowie das Risiko für SUDEP nehmen ab (Engel 2018). Meist wird 15 bis 20 Jahre gewartet, bis ein chirurgischer Eingriff erfolgt. Ohne medikamentösen Erfolg empfiehlt sich die

Operation jedoch bereits nach etwa drei Jahren. Degenerative Erkrankungen oder Psychosen können eine Kontraindikation darstellen. Bis zu einem Alter von 65 Jahren fallen die Prognosen meist gut aus (Duncan 2007).

Die Anfallsfrequenz im Anschluss an den erfolgten Eingriff lässt sich nach der **Engel-Klassifikation** in die Klassen I–IV einteilen. Diese reichen von „nicht beeinträchtigenden Anfällen“ bis hin zu einer Anfallsfrequenz „ohne Besserung“ (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Außerdem gibt es eine mögliche **ILAE-Klassifikation**. Diese wird in sechs Kategorien von „Anfallsfreiheit“ bis hin zur „Zunahme der Anfallstage“ eingeteilt (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Die Epilepsiechirurgie bietet eine Vielzahl möglicher Komplikationen, etwa medizinischer oder neurologischer Art. In diesem Zusammenhang wird von „persistierend“ gesprochen, wenn diese über drei Monate andauern, was bei 1,5 % der Komplikationen auftritt. Meistens liegt ein Liquorleck oder ein Hämatom vor. Dennoch handelt es sich um eine effektive Behandlungsoption. Die möglichen epilepsiechirurgische Eingriffe werden nachfolgend dargestellt (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).








<b>Kurative Verfahren</b> Ziel: Anfallsfreiheit	Selektive Amygdala-Hippokampektomie 	Angepasste Temporallappenresektion 	Topektomie (Läsionektome) 	Hemisphärektomie Hemisphärotomie 	Resektion/Radiation 
<b>Resektion / Indikation</b>	Amonshornsclerose oder andere pathologische Veränderungen im mesialen Schläfenlappen	Temporale Läsionen oder kryptogene Temporallappen-epilepsie	Extratemporale Läsionen	Hemisphärenläsionen oder -entzündungen	Hypothalamisches Hamartom
<b>Palliative Verfahren</b> Ziel: Anfallsverbesserung	Isolierte Lobektomie 			Kallosotomie (2/3)-total 	
<b>Indikation</b>	ausgedehnte Hirnläsionen (Missbildungen, Entzündungsfolgen)			Sturzanfälle	

Abbildung 8 epilepsiechirurgische Eingriffe (Schmitt et al. 2020, S. 497)

Aus: Christoph Baumgartner, 2020, Resektionen, *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie*, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Bereits 1886 ist die erste kortikale Resektion durchgeführt worden. Diese zählt zur Kategorie der palliativen Eingriffe. Dabei wird zunächst versucht, präoperativ einen

resezierbaren Fokus zu identifizieren. Man unterscheidet zwischen Standardresektionsverfahren und „tailored resection“ (Baumgartner 2001, S. 404–411). Dabei machen diese Untersuchungsmethoden 10–50 % der chirurgischen Eingriffe aus. Am erfolgreichsten ist die Resektion bei TLE, die zudem bei mTLE, Tumoren und Gefäßanomalien durchgeführt werden kann. Die Resektionsart sollte individuell gewählt werden (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Die **Standardresektion** wird bei Epilepsieformen mit ähnlichen Bereichen durchgeführt (Baumgartner 2001, S. 404–411) und erfolgt nach anatomischen Grenzen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Bei der „**tailored resection**“ wird das epileptogene Gewebe individuell lokalisiert. Meist wird diese Therapieform bei nicht-läsionellen Epilepsien verwendet (Baumgartner 2001, S. 404–411) und erfolgt nach bildgebenden Informationen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). In Ausnahmefällen wie einer Rasmussen-Enzephalitis ist auch eine multilobäre Resektion möglich (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Mit Hilfe der **Amygdala-Hippocampektomie** kann bei TLE die Hälfte der Betroffenen anfallsfrei werden (Hacke 2019, S. 416–419). Dieses Verfahren ist schlecht bei tiefen Zielstrukturen (Hoppe et al. 2017). Es birgt dennoch weniger postoperative Defizite als andere Verfahren (Engel 2018), obwohl das verbale Gedächtnis beeinträchtigt werden kann (Duncan 2007).

Zu 70 bis 80 % kann die **vordere Temporallappenresektion** bei TLE zu Anfallsfreiheit führen (Hacke 2019, S. 416–419). Sie wird häufig bei mTLE verwendet (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Bei der temporalen Resektion sollte ein fokaler Ursprung der Erkrankung vorliegen, der bei Resektion möglichst nicht zu neuropsychologischen Veränderungen führt. Intraoperativ kann die Resektionsgrenze bestimmt werden (Baumgartner 2001, S. 404–411). Dabei lässt sich die temporo-mesiale Struktur oder der entorhinale Kortex resezieren, was das Langzeitgedächtnis beeinflussen kann (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Nach der Operation kann eine Störung des kontralateralen Gesichtsfelds auftreten (Baumgartner 2001, S. 404–411).

Hauptsächlich werden Temporallappenepilepsien chirurgisch behandelt. Nach einer Resektion besteht bei dieser Erkrankung das Risiko einer Gedächtniseinschränkung. Die Resektion sollte möglichst ohne weitere Folgen wie beispielsweise kognitive Einschränkungen erfolgen (Hacke 2019, S. 416–419).

**Extratemporale Resektionen** betreffen meist die Frontallappenepilepsie (Baumgartner 2001, S. 404–411). Insgesamt ist bei etwa 30 % der Patienten der Frontallappen betroffen. Der Ursprung des Anfalls lässt sich mittels MRT und EEG ermitteln. Falls der Parietal- oder Okzipitallappen betroffen ist, gestaltet sich die Lokalisation schwierig (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Je nach Lokalisation kann zusätzlich ein intraoperatives Mapping erfolgen. Bei 10–15 % kann Anfallsfreiheit erreicht werden (Baumgartner 2001, S. 404–411).

Die **Hemisphärektomie** kann bei einer epileptogenen Hemisphäre eingesetzt werden. Dieses Verfahren wird oft im Kindesalter und bei bestehender Hemiparese durchgeführt (Baumgartner 2001, S. 404–411). Auch wenn keine manuelle Geschicklichkeit vorliegt, kann ein solcher Eingriff stattfinden und zu einer besseren psychomotorischen Entwicklung beitragen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Dabei sind meist der Temporallappen und der zentrale Kortex betroffen (Duncan 2007). Viele Patienten lehnen eine Kraniotomie ab, die für viele Resektionen verwendet wird. Dabei sind mehrere epileptische Foki besonders ungeeignet für eine Operation. Des Weiteren bestehen höhere Risiken für ältere Personengruppen, beispielsweise durch die Narkose (Hoppe et al. 2017).

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die **multiple subpiaie Transektion**. Dabei werden die kortikalen Horizontalfasern getrennt, um epileptische Anfälle zu verhindern (Baumgartner 2001, S. 404–411). Dieser Eingriff zielt darauf ab, die Anfallsschwere beispielsweise bei Rasmussen-Enzephalitis zu vermindern. Hier zeigen sich kaum neurodegenerative und keine sprachlichen Defizite. Bei 20 % tritt eine Hemiparese auf. Die Prognose bei Epilepsia partialis continua ist günstig (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Im Falle der **Läsionektomie** wird nur die Läsion chirurgisch entfernt (Baumgartner 2001, S. 404–411), etwa zur Behandlung von Kavernomen oder indolenten Tumoren (Duncan 2007). Bei diffusen Anfallsursprüngen werden diskonnektive

Verfahren verwendet. So lässt sich die Anfallsfrequenz ebenfalls reduzieren. Diese gehören zu den palliativen Methoden. So können epileptische Entladungen unterbrochen und Stürze verhindert werden (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Bei LGS kann eine **Callosotomie** erfolgen (Hacke 2019, S. 416–419). Im Zuge dieses palliativen Verfahrens wird das Corpus callosum durchtrennt. Diese Therapiemethode wird in der Regel nur dann angewandt, wenn keine Resektion durchgeführt werden kann. Dabei können mögliche Sprachstörungen eintreten (Baumgartner 2001, S. 404–411). Ein Infrarotdiodenlaser kann hierbei zum Einsatz kommen, durch den Temperaturen zwischen 44 und 59 Grad erreicht werden. Während der Operation wird die Applikation dauerhaft gekühlt. Zur Kontrolle erfolgt eine Magnetresonanz-Thermometrie. Meist wird zuerst eine Probeläsion angefertigt und überprüft (Hoppe et al. 2017). Eine Callosotomie wird bei atonischen Drop-Attacken verwendet, wobei die anatomische Funktion beibehalten werden soll. Nach dem Eingriff sind Hemiparese oder Aphasie möglich. Bei 10 % tritt möglicherweise eine Depression ein (Duncan 2007).

**Ablative Verfahren** sind kaum invasiv. Sie unterscheiden sich voneinander je nach Lage und Größe. Zudem sind stereotaktische Verfahren möglich. Der Eingriff kann so in einem 3D-Koordinatensystem geplant werden. Die Sonde wird individuell und je nach Gefäßlage platziert. Bei thermischen Verfahren muss die Temperaturdispersion überwacht werden. Nach dem Verfahren treten periläsionale Ödeme auf. Vorteilhaft ist dabei ein geringeres destruiertes Gewebavolumen. Ablative Verfahren lassen sich dabei mehrfach wiederholen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Im Fall von Bewegungsstörungen wird eine **Radiofrequenz-Thermoablation** angewandt, allerdings nur bis zu einem maximalen Durchmesser von 4 mm des ablatierten Gewebes. Zudem können mehrere Verfahren nacheinander durchgeführt werden. Die Ablation erfolgt in der Längsachse. Bei hypothalamischen Hamartomen kann dieses Verfahren ebenfalls zum Einsatz kommen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

1976 wurde die **stereotaktische Laserthermokoagulation** erstmals eingeführt. Die Laserapplikation erfolgt dabei unter Magnetresonanz-Thermometrie und findet



Anwendung bei tuberöser HS und Kavernomen. So lässt sich in der Nähe eloquenter Hirnareale arbeiten. Im Anschluss an die Ablation kann eine mögliche Resektion erfolgen. Allerdings besteht das Risiko von Hämatomen, Hirnödemen, Aphasie, Meningitis oder geschädigten Hirnnerven. Außerdem können strukturelle oder zystische Veränderungen auftreten. Die Anfallsreduktion fällt etwas niedriger aus als bei resektiven Verfahren. Bei kavernösen Hämangiomen wird bei einem bedeutenden Teil der Patienten Anfallsfreiheit erreicht. Zudem besteht das Risiko einer schlechteren Wortflüssigkeit sowie einer expressiven Dysplasie. Mittels Daten aus MRT-Sequenzen kann eine stereotaktische Laser-Thermoablation geplant werden. Das Verfahren wird abgebrochen, sobald die Zieltemperatur erreicht ist. Es wird bei therapieresistenten symptomatischen Epilepsien eingesetzt, wobei man versucht, eloquente Bereiche zu umgehen. Bei diesem Verfahren besteht die Gefahr, dass der chirurgische Zugangsbereich beschädigt wird (Hoppe et al. 2017).

In der Thermokoagulation wird das Gewebe denaturiert, beispielsweise bei einem hochfokussierten Ultraschall (Hoppe et al. 2017). Bei ablativen Verfahren besteht eine 1,7%ige Wahrscheinlichkeit von Gesichtsfelddefekten, die mit der Bahnkurve in der Stereotaxie in Zusammenhang stehen können (Schmitt et al. 2020, S. 487–519), da das Koagulationsbesteck über die geplante Trajektorie eingeführt wird. Hier ist auch eine Lokalanästhesie möglich, wodurch der Betroffene schnell entlassen werden kann (Hoppe et al. 2017). Bei Ablationen kommt es zu einer geringen perioperativer Belastung (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Beim **hochfokussierten Ultraschall** werden 1000 Ultraschallsender verwendet. Das Verfahren eignet sich bei Läsionen zwischen 2–3 mm und wird zur Behandlung von fokaler kortikaler Dysplasie, tuberöser Sklerose oder hypothalamischen Hamartomen eingesetzt. Oft werden mehrere Ablationen durchgeführt (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

Durch fokussierte Strahlung kann auch eine Ablation des Gewebes erfolgen. Dies fällt in den Bereich der **Radiochirurgie** (Hoppe et al. 2017).

### **3.5 Indirekte Stimulationsverfahren**

#### **3.5.1 Vagusnervstimulation**

Seit den 90er-Jahren wird die VNS für geeignete Patienten verwendet. Es handelt sich um ein palliatives Verfahren (Baumgartner 2001, S. 410), das 1994 erstmalig zugelassen worden ist (Toffa et al. 2020). Dies betraf zu dieser Zeit vor allem fokale Anfälle ab einem Alter von 12 Jahren (Pérez-Carbonell et al. 2020). Die Therapie wird also bereits seit über 30 Jahren bei Epilepsiepatienten verwendet und ist in über 70 Ländern zugelassen worden (Wheless et al. 2018). Es handelt sich um eines der häufigsten Neuromodulationsverfahren (González et al. 2019). Sie kann für jegliche Altersgruppen und Anfallsarten verwendet werden (Toffa et al. 2020). Die Therapie kann zudem unabhängig vom Epilepsietyp erfolgen (Boluk et al. 2022). Für die Therapie von pharmakoresistenten Epilepsien oder generalisierten Anfällen wird die Anwendung von VNS in Erwägung gezogen. Meist gibt es jedoch erst nach Jahren der Behandlung deutliche Erfolge (Bauer 2002, S. 95). Sie dient ebenfalls als adjuvante Therapieoption bei bereits erfolgter medikamentöser Therapie (Toffa et al. 2020). Im Falle von posttraumatischen Epilepsien wird die VNS ebenfalls eingesetzt. Bei atonischen Anfällen ist eine Callosotomie oft vielversprechender (Pérez-Carbonell et al. 2020). Nach zwei Jahren wird häufig ein stabiler Therapiezustand erreicht (Baumgartner 2001, S. 410). Meist wird die Therapie verwendet, wenn eine operative Resektion keine Möglichkeit darstellt (Pérez-Carbonell et al. 2020). Dennoch können meist bereits nach 3 Monaten erste Erfolge verzeichnet werden (Schmitt et al. 2020, S. 525–528).

Die Behandlung kann ebenfalls bei epileptischen Enzephalopathien eingesetzt werden. Bei genetisch generalisierten Epilepsien findet dieses Verfahren ebenfalls Anwendung (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Bei LGS und fokalen Epilepsieformen kann VNS eine zusätzliche Behandlungsoption darstellen (Baumgartner 2001, S. 410), insbesondere bei multifokalen Epilepsien (Toffa et al. 2020). Tonisch-klonische Anfälle sind eine weitere Indikation für VNS. Bei Epilepsien, die mit Antiepileptika behandelt werden, dient VNS als alternative Therapieoption (DeGiorgio et al. 2000), wobei die Antiepileptika meist im Laufe der Therapie verringert werden (Boluk et al. 2022). Das Landau-Kleffner-Syndrom und tumorbedingte Epilepsien stellen eine weitere Indikation für die VNS dar (Toffa et al. 2020). Generell wird diese Therapie auch als Alternative bei refraktären Epilepsieformen angeboten (DeGiorgio et al.

2000). Die Stimulation in Bezug zu diesem Verfahren kann zervikal oder aurikulär erfolgen (Schmitt et al. 2020, S. 525–528).

Operativ wird bei einer möglichen Methode erreicht, dass die Stimulationselektrode den Nervus vagus umschließt, um eine **invasive Stimulationsmethode** zu erreichen (Baumgartner 2001, S. 410) Zusätzlich wird ein Impulsgenerator implantiert (González et al. 2019). Dieser sollte unterhalb des Schlüsselbeins oder der Achselhöhle implantiert werden. Der Einsatz des Systems erfolgt meistens unter Vollnarkose (Pérez-Carbonell et al. 2020). Die Therapie ist unabhängig von der Anzahl der Antiepileptika, der Ätiologie und dem Geschlecht (Wheless et al. 2018).

Der Vagusnerv besitzt überwiegend afferente Fasern. Dabei kann der Effekt der Therapie mit serotonergen Systemen und den angesprochenen autonomen Netzwerken zusammenhängen. Ein weiterer Therapieeffekt entsteht durch die verursachten Stoffwechseländerungen innerhalb des orbitofrontalen Kortex (Pérez-Carbonell et al. 2020). Durch VNS wird die Medulla oblongata aktiviert, sodass das Therapiesystem Einfluss auf das limbische System ausüben kann. Des Weiteren wird der Thalamus aktiviert (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Durch das Stimulationsverfahren werden zudem hemmende Strukturen aktiviert (DeGiorgio et al. 2000). Beispielsweise kann es zur Veränderung der GABAergen Signalwege kommen (Wrede und Surges 2021). Dadurch wird eine kumulative Wirkung erzielt (DeGiorgio et al. 2000), die mit dem Nucleus tractus solitarii in Zusammenhang steht (González et al. 2019). Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus besteht darin, dass während des Anfalls eine Desynchronisation kortikaler Rhythmen auftritt. Eine oft angewandte Einstellung ist eine Stimulation alle 5 min für jeweils 30 s (Baumgartner 2001, S. 410). Bei geringer Impulsdauer könnte es entscheidend sein, die Stromintensität zu erhöhen (Wheless et al. 2018). Die Lebensdauer eines Stimulationsgeräts beträgt in etwa sechs bis zehn Jahre (Toffa et al. 2020).

Es gibt ebenfalls die Möglichkeit der **zervikalen Stimulation**. Im Rahmen dieser Therapie wird eine Implantation am linken Nervus vagus vorgenommen, um die Gefahr von Komplikationen in Verbindung mit dem Sinusknoten zu reduzieren (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Diese können von einer Sinusbradykardie bis hin zur Asystolie reichen (González et al. 2019). Eine Asystolie kann auch während eines Elektrodenimpedanztests entstehen (Pérez-Carbonell et al. 2020). Der linke

Nervus vagus hat dagegen eher Einfluss auf den Atrioventrikularknoten (Toffa et al. 2020) und auf die Ventrikelfunktion (Pérez-Carbonell et al. 2020). Daher wird auf der rechten Seite nur eine Implantation, in besonderen Fällen wie etwa Komplikationen, durchgeführt. Die aurikuläre Stimulation erfolgt mittels bipolarer Elektroden (Toffa et al. 2020). In der untenstehenden Abbildung wird diese dargestellt (Schmitt et al. 2020, S. 526).

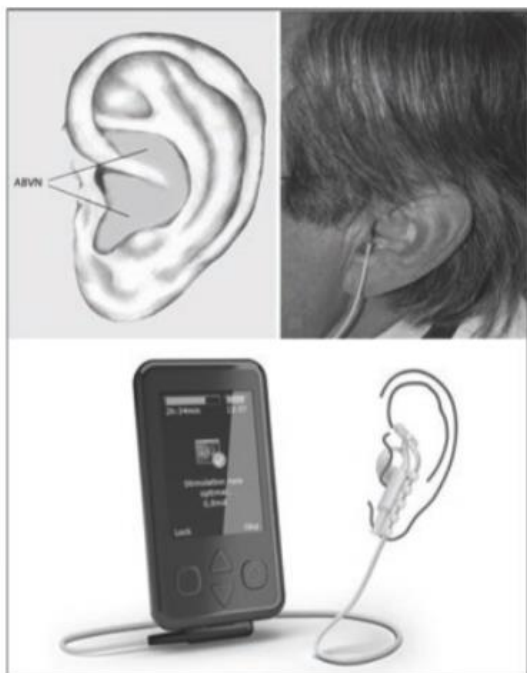


Abbildung 9 aurikuläre Stimulation (Schmitt et al. 2020, S. 526)

Aus: International League against Epilepsy.Deutsche Section, Stiftung Michael., AG Epilepsiechirurgie, 2003, Transkutane Vagusnervstimulation, *Zeitschrift für Epileptologie*, mit freundlicher Genehmigung des Dr. Dietrich Steinkopff Verlags

Es gibt ebenfalls die Möglichkeit von Closed-Loop-Systemen. Im Fall der Grundstimulation wird der Betroffene in einem festen Zyklus stimuliert. Diese Basisstimulation beginnt zwei Wochen nach der Operation. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine Stimulation über vier Stunden die Gefahr birgt, den Vagusnerv zu beeinträchtigen, weshalb es eine „Timeout-Funktion“ gibt (Pérez-Carbonell et al. 2020).

Durch einen Magnet kann der Patient selbst eine Stimulation erzeugen, wenn er bemerkt, dass ein Anfall kurz bevorsteht (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Dies wird auch als **magnetinduzierte Stimulation** bezeichnet (Pérez-Carbonell et al. 2020). Dabei handelt es sich um eine bedarfsgesteuerte Stimulation, die die ictale und

postiktale Phase verringern kann (Toffa et al. 2020). Bei möglichen Schluckbeschwerden kann der Magnet ebenfalls die Stimulation ausschalten (Wheless et al. 2018).

Im Fall von Bewusstseinsstörungen besteht zudem die Möglichkeit einer zusätzlichen EKG-Triggerung. Diese wird auch als **Autostimulation** bezeichnet (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Meist wird bei einer Herzfrequenz von über 100 bpm eine Stimulation ausgelöst (Pérez-Carbonell et al. 2020). Beispielsweise treten während Temporallappenanfällen häufig Tachykardien auf (Toffa et al. 2020). Während eines Anfalls werden diese Tachykardien erkannt, sodass das System weiß, wann es stimulieren muss. Dabei sind falsche Stimulationen meist nicht gravierend (González et al. 2019), was daran liegt, dass nur die Basisstimulation eingesetzt wird (Pérez-Carbonell et al. 2020).

Es besteht die Möglichkeit einer **nicht invasiven VNS**. Hierbei wird extern transkutan über zwei Edelstahlscheiben stimuliert (González et al. 2019), was auch als transkutane VNS (tVNS) bezeichnet wird (Wrede und Surges 2021). Sie bietet den Vorteil, dass Umweltfaktoren keinen Einfluss auf die Stimulation haben. Diese Therapieoption wird in der nachfolgenden Abbildung dargestellt (Toffa et al. 2020).



Abbildung 10 Nicht-invasive VNS (Toffa et al. 2020, S. 107)

Aus: Toffa et al., 2020, Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review, *Seizure* 83:104-123, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Ein mögliches Ausschlusskriterium für VNS stellen bestimmte Herzerkrankungen dar (Bauer 2002, S. 95). Hinzu kommen Lungenerkrankungen und eine bereits durchgeführte Vagotomie (Baumgartner 2001, S. 410). Im Falle einer Diathermie-Behandlung sollte ebenfalls keine VNS erfolgen. Ausgeschlossen ist die Therapie auch bei Erkrankungen, die regelmäßige MRT-Aufnahmen benötigen. Dabei kann

es zu Verletzungen durch Erhitzung von Elektroden kommen. Vor der Behandlung sollte die Gerätefunktion deaktiviert werden. Im Anschluss erfolgt eine Neuprogrammierung des Generators (Pérez-Carbonell et al. 2020).

Im Laufe der Behandlung kann es zu Hustenreiz und Muskelschmerzen kommen (Bauer 2002, S. 95). Eine Beeinträchtigung der Stimme kann durch die Verbindung mit dem Nervus recurrens entstehen (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Dies kann auch zu einer Stimmlagenänderung führen (Baumgartner 2001, S. 410). Bei 3,3–55 % tritt in Verbindung mit VNS eine Larynxtonisierung auf (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Bei einem Prozent tritt eine Stimmbandlähmung auf (Wheless et al. 2018). Atmungsstörungen im Schlaf sind eine weitere Nebenwirkung der Therapie (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Durch ein Trauma des Vagusnervs können ähnliche Folgen entstehen (Pérez-Carbonell et al. 2020). Dabei kann es sich beispielsweise um eine Apnoe handeln (Toffa et al. 2020). Im Verlauf der Stimulation können Parästhesie und Kopfschmerzen auftreten (Baumgartner 2001, S. 410). Des Weiteren besteht die Gefahr einer Sepsis (DeGiorgio et al. 2000) sowie eine geringe Möglichkeit für eine Fazialisparese. Ataxie und Übelkeit treten häufiger auf. Hautreizung und Synkopen sind weitere mögliche Nebenwirkungen. Stimmlippenparese, Infektionen und Elektrodenbruch treten teilweise auch auf. Mit Hardwarekomplikationen und Hämatomen muss ebenfalls gerechnet werden. Im Bereich der Elektroden können sich Fibrosen bilden oder es können Defekte des Generators auftreten (Toffa et al. 2020). Mögliche Nebeneffekte der Therapie sind Hautgeschwüre, Schwindel und Müdigkeit (Wrede und Surges 2021). Mit der Zeit nehmen die vielen negativen Auswirkungen jedoch ab. Elektromagnetische Störquellen sollten vermieden werden, etwa bei einer notwendigen Strahlentherapie. Hochfrequenzablationsgeräte und therapeutischer Ultraschall können ebenfalls Störungen verursachen (Toffa et al. 2020). Bei ein bis zwei Prozent der Betroffenen sammeln sich Flüssigkeiten im Bereich der Implantationsstelle an, wodurch lokale Schmerzen in diesem Bereich auftreten (Wheless et al. 2018). Die Funktionen des Devices können durch eine Defibrillation beeinträchtigt werden. Die VNS kann ebenfalls die Herzschrittmacherfunktion behindern. Erhebliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dieser Therapie treten stark vermindert auf. Jeder Träger des VNS-Systems erhält einen Ausweis. Dieser kann beispielweise bei Flughafenkontrollen wichtig sein (Pérez-Carbonell et al. 2020).

Die VNS hat eine antidepressive Wirkung (Bauer 2002, S. 95). Dies hat sich bei Angststörungen gezeigt (Toffa et al. 2020). Nach Anfällen kann es so zu besseren psychiatrischen Symptomen kommen (Pérez-Carbonell et al. 2020). Dies ist Relevant, da diese Symptome häufig im Zusammenhang mit Epilepsie auftreten (Toffa et al. 2020), vor allem bei refraktären Epilepsien (Duncan 2020). Die Wahrscheinlichkeit für SUDEP kann ebenfalls verringert werden (Toffa et al. 2020). Bei bereits bestehender Lernbehinderung ist dieses Therapiesystem immer noch gut anwendbar (Pérez-Carbonell et al. 2020). Überdies führt die Behandlung zu einer Anfallsreduktion (Hacke 2019, S. 414). Es kann zu einer 50 % niedrigeren Anfallsfrequenz kommen. Eine Anfallsfreiheit wird nur in sehr seltenen Fällen erreicht (Baumgartner 2001, S. 410). Bei Kindern ist die Anfallsverminderung tendenziell größer (Toffa et al. 2020). Eine höhere Vigilanz ist ein weiterer positiver Effekt (Schmitt et al. 2020, S. 525–528). Möglicherweise kann eine Langzeitwirksamkeit erreicht werden (DeGiorgio et al. 2000). Es wurde gezeigt, dass mit VNS eine bessere Lebensqualität erzielt werden kann (González et al. 2019), was auch den pädiatrischen Bereich betrifft (Toffa et al. 2020). Das Ausmaß der verbesserten Lebensqualität wird dabei in Studien als statistisch signifikant nachgewiesen (Wrede und Surges 2021), was für über 50 % der Patienten zutrifft (Wheless et al. 2018). 26 % bis 40 % der Betroffenen mit dieser Therapiemethode werden Responder (Pérez-Carbonell et al. 2020). Dennoch sollten alle möglichen Behandlungen angeboten werden, falls es Alternativen für den Patienten gibt (Duncan 2020).

### **3.5.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

TMS ist eine neuromodulatorische (Tsuboyama et al. 2020) und palliative Therapie (Lefaucheur et al. 2014). Die Behandlung findet Anwendung in der klinischen Neurophysiologie (Joo 2012) und kann mit dem bildgebenden Verfahren EEG verbunden werden (Tsuboyama et al. 2020). rTMS ist eine besondere Form von TMS, deren Durchführung repetitiv ist und immer bei einem möglichst gleichen Zustand des Aufbaus stattfindet (Noohi und Amirjalali 2016). Dabei erfolgt die Sequenz von Impulsen immer mit derselben Intensität (Tavakoli und Heidarpanah 2023). 1985 ist die transkranielle Magnetstimulation zum ersten Mal durchgeführt worden (Noohi und Amirjalali 2016). Zuvor wurde im Jahr 1980 nur der motorische Kortex stimuliert (Joo 2012), um diesen zu beeinflussen. Aus diesem Grund ist das Verfahren zuerst nur bei neuromotorischen Störungen eingesetzt worden (Noohi und Amirjalali 2016). Auch kortikospinale Leitungen sind so zunächst überprüft worden (Joo 2012). Die erste Publikation zu dieser Thematik ist 1999 erschienen. Je nach Alter und Geschlecht können durch die Therapie verschiedene Veränderungen auftreten (Lefaucheur et al. 2014).

Bei Epilepsie zielt die Behandlung auf Anfallsreduktion bis hin zur Anfallsfreiheit ab (Noohi und Amirjalali 2016). In seltenen Fällen ist bis zu 6 Monate Anfallsfreiheit nach erfolgter Therapie erreicht worden (Jin et al. 2022). Zur Untersuchung der Ätiologie wird rTMS in diesem Zusammenhang ebenfalls genutzt. Das Verfahren wird bei pharmakoresistenten epileptischen Anfällen eingesetzt (Noohi und Amirjalali 2016). rTMS kann ebenfalls zum Einsatz kommen, wenn keine Resektion des epileptogenen Bereichs durch eine Operation möglich ist (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Bei partiellen Läsionen bietet das Verfahren eine tendenziell bessere Prognose. In diesem Fall sollte eine Frontalkortexstimulation erfolgen, um die Aktivität in den betroffenen Bereich zu vermindern. Bei fokalen Epilepsien wurde in manchen Studien die Wirksamkeit nachgewiesen. Teilweise lassen sich Krampfanfälle durch rTMS verhindern. Bei kortikaler Dysplasie findet die Therapie ebenfalls Anwendung (Noohi und Amirjalali 2016). Hier liegt ein einzelner EEG-Fokus vor, was für eine bessere Prognose bezüglich rTMS spricht (Lefaucheur et al. 2014). Multifokale Epilepsien und generalisierte Anfälle sind für diese Behandlungsmethode eher ungeeignet (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Bei Ersterem tritt keine signifikante Verminderung der Anfälle auf (Tsuboyama et al.



2020). Neokortikale Epilepsien sowie myoklonische epileptische Aktivität eignen sich hingegen gut für eine rTMS. Hier tritt eine stärkere Reduzierung der Anfälle auf (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Nicht nur bei Myoklonien, sondern auch bei Absencen sowie bei zerebraler Hemiatrophie wird der Eingriff angewendet. Bei Epilepsia partialis continua ist teilweise nur eine Sitzung nötig (Lefaucheur et al. 2014). Bei dieser Erkrankung kann ein gutes Ergebnis durch eine Position der Spule über der Mittellinie erreicht werden (Tsuboyama et al. 2020). Bei Temporallappenepilepsie können partielle Anfälle reduziert werden. Im Falle von hartnäckigen Epilepsien treten weniger komplex partielle Anfälle auf (Tavakoli und Heidarpanah 2023). BECTS stellt eine weitere mögliche Therapieindikation dar. In diesem Fall ist eine Anfallsfreiheit für mehrere Monate nach erfolgter Therapie möglich (Jin et al. 2022). Im Falle von Rasmussen-Enzephalitis ist rTMS ebenfalls als Therapiemethode einsetzbar (Tsuboyama et al. 2020). Bei dieser Erkrankung ist die Wirksamkeit noch ungeklärt (Lefaucheur et al. 2014). Zudem kann im Allgemeinen eine Anfallsverkürzung eintreten, weshalb rTMS bei anhaltenden Anfällen ebenfalls angewendet wird. In seltenen Fällen ist ein Anfallsstopp erreichbar (Tsuboyama et al. 2020). Generell können durch diese Methode epileptische Herde moduliert werden (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Dabei zeigt die Therapie bei hartnäckigen Epilepsien (Joo 2012), sowie bei hartnäckigen Anfällen ein gutes Potenzial (Pereira et al. 2016). Oft wird die Therapie als Kombinationstherapie zusammen mit einer Verabreichung von Antiepileptika eingesetzt. Die rTMS sollte immer mit weiteren Behandlungsmethoden verbunden werden. Die Methode eignet sich besonders, wenn im späteren Therapieverlauf weitere Langzeitbehandlungen bezüglich der aufgetretenen Erkrankung notwendig sind (Noohi und Amirjalali 2016).

In der folgenden Abbildung sind die rTMS-Therapie sowie die dazugehörigen Spulen abgebildet (Noohi und Amirsalari 2016).



**Abbildung 11** rTMS-Behaltungsaufbau (links) und Kreis- sowie Achterspule (rechts) (Noohi und Amirsalari 2016, S. 7)

**Aus:** Sima Noohi, Susan Amirsalari, 2016, History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy, *Iranian journal of child neurology* 10 (1): 1-8, Lizenz: CC BY 3.0 DEED

Mit rTMS kann die Impulsleitung in Nerven gemessen werden. Genauer gesagt kann die Latenzzeit bis zu einer muskulären Antwort gemessen werden. Die periphere-motorische Latenzzeit lässt sich ebenfalls bestimmen. Eine mögliche Einschränkung kann in diesem Zusammenhang durch eine geringe Amplitudenantwort aufgrund von Potentialdispersion nachgewiesen werden. Dieses Verfahren eignet sich zudem bei tieferen Nervenlagern (Hacke 2019, S. 131–132). Durch die rTMS können bestimmte Gehirnfunktionen inhibiert werden. Des Weiteren kann es als mögliche virtuelle Läsionsmethode dienen und verfügt über eine mögliche Konkordanz mit dem ehemals verwendeten Wada-Test. Während des Mappings in der Tumorchirurgie kann rTMS ebenfalls Anwendung finden (Schmitt et al. 2020, S. 346). Die kortikale Erregbarkeit lässt sich damit auch untersuchen (Walton et al. 2021), um die Funktionalität der Großhirnrinde sowie pathophysiologische Mechanismen zu bewerten (Joo 2012).

Die Anwendung dauert zwischen 15 und 30 Minuten an, variiert jedoch je nach Erkrankung und Zielort (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Die Behandlung dient der erweiterten Entwicklung von Antiepileptika sowie dem Nachweis ihrer Wirksamkeit (Tsuboyama et al. 2020). Deren Wirkung lässt sich mit Parametern wie der motorischen Schwelle oder der intrakraniellen Hemmung sowohl vor als auch nach

der antiepileptischen Therapie vergleichen und beurteilen. Dabei ist vorwiegend die Amplitude der motorischen Schwelle entscheidend (Joo 2012). Das Verhältnis zwischen Erregung und Hemmung kann so bestimmt werden. Die Anfalls-lateralisierung wird damit ebenfalls aufgedeckt (Tsuboyama et al. 2020). Die Therapie kann nach bereits erfolgten Resektionsoperationen eingesetzt werden (Läppchen et al. 2011). Je nach dem Zeitpunkt der erfolgten Therapie lassen sich Interneuronen besser aktivieren. Daher sollte dieser Zeitpunkt bei der Umsetzung ebenfalls berücksichtigt werden (Lefaucheur et al. 2014).

Für das Verfahren bedarf es einer oder zweier Magnetspulen, die ein Magnetfeld mit etwa 3 T erzeugen (Hacke 2019, S. 131–132). Dabei wird das Magnetfeld durch verschiedene Schichten von der Kopfhaut bis zum Gehirn nicht abgeschwächt (Joo 2012). Es kann auch eine einzelne Kreisspule verwendet werden (Walton et al. 2021). Diese hat einen großen Aktionsradius, weshalb bei fokalen Epilepsien von dieser Spule abgeraten wird. Bei Frontallappenepilepsie ist sie jedoch einsetzbar, auch wenn sie keine optimale Spule für die generelle Stimulation darstellt (Lefaucheur et al. 2014). Eine Achterspule wird auch häufig zur Therapie eingesetzt (Tsuboyama et al. 2020). Bei dieser Methode handelt es sich um eine „abgewinkelte Doppelkegelspule“, die für tiefere Regionen verwendet werden kann (Lefaucheur et al. 2014) [Übersetzt von der Verfasserin]. Hierdurch lässt sich eine bessere Fokussierung erreichen. Sie kann die Pyramidenbahnen aktivieren, wobei die Positionierung und Ausrichtung besonders wichtig ist. Je nach Anwendung wird die Spule um 45 Grad oder 90 Grad gedreht (Lefaucheur et al. 2014). Die letzte Einstellung findet in der Regel bei Placebo-Gruppen Anwendung (Joo 2012). Beim Vergleich der Therapie mit einer Placebo-Gruppe ist es wichtig, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungen erkennbar ist. Daher wird auf gleiche Hörartefakte geachtet. Mumetall (weichmagnetische Nickel-Eisen-Legierung) wird zur Abschirmung der Spule genutzt, um eine realistische Scheinstimulation zu erreichen (Lefaucheur et al. 2014). Eine „Hesed-coil“ kann für tiefere Hirnregionen wie bei TLE eingesetzt werden (Tsuboyama et al. 2020). Bei TLE besteht jedoch keine Garantie für die Wirksamkeit dieser Behandlung (Lefaucheur et al. 2014). In der Regel wird die Spule über dem Anfallsherd positioniert. Gängige Positionen sind über dem Scheitelpunkt, der Mittellinie, der Onset-Zone oder dem Kortex (Tsuboyama et al. 2020). Weitere Bestandteile der Therapie sind ein Transformator

und ein Kondensator (Noohi und Amirjalari 2016). Die Spulen werden generell auf der Kopfhaut platziert (Walton et al. 2021).

Ein sekundärer Strom wird durch elektromagnetische Induktion in die Hirnrinde appliziert. Der durch die Spule erzeugte Impuls wird nach dem faradayschen Gesetz auf das Gehirn übertragen, was die peripheren Neuronen belastet (Noohi und Amirjalari 2016). Dieses physikalische Gesetz ist seit 1831 gültig (Lefaucheur et al. 2014). Durch die Fortleitung der Axone kann die Therapie bis zu einer Tiefe von 2 cm wirken (Noohi und Amirjalari 2016), da sowohl orthodrome als auch antidrome Fasern durch die rTMS oder teilweise durch interhemisphärische Interaktion aktiviert werden (Lefaucheur et al. 2014). Ab 70 mV wird Einfluss auf die Neuronen ausgeübt (Noohi und Amirjalari 2016). Durch den induzierten Strom können APs im Motorkortex entstehen (Hacke 2019, S. 131–132), da die Nervenzellen so stimuliert werden (Noohi und Amirjalari 2016). Bei Patienten ohne Epilepsie führt die Behandlung deshalb zu motorisch evozierten Potenzialen (Lefaucheur et al. 2014). Durch eine niederfrequente Therapie kann eine langfristige Hemmung der synaptischen Transmission bei Epilepsie erzeugt werden. So kann eine verminderte neuronale Aktivität entstehen (Noohi und Amirjalari 2016). Die verminderte Erregbarkeit reicht dabei meist bis zum betroffenen Areal (Jin et al. 2022), wodurch weniger epileptische Entladungen auftreten (Tavakoli und Heidarpour 2023) und eine erhöhte kortikale Hemmung eintritt (Tsuboyama et al. 2020). Die interhemisphärische Hemmung kann sich ebenfalls verändern (Läppchen et al. 2011). Bei der Therapie spielen dabei die NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Hemmung von neuronalen Potenzialen (Tsuboyama et al. 2020). Während der Therapie erfolgt so eine Neurotransmitterfreisetzung, vor allem in der präfrontalen Region. Oft zeigen sich Veränderungen auch auf der kontralateralen Seite. Endorphin-Ausschüttung und Hyperaktivität in Gehirnarealen sind ebenfalls möglich (Lefaucheur et al. 2014). Die Erregbarkeit der Neuronen lässt sich dabei generell durch rTMS anpassen, jedoch können nur bestimmte Kortextbereiche aktiviert werden. Das funktionelle Ungleichgewicht, vor allem bei fokalen Läsionen, soll mit rTMS vermindert werden (Noohi und Amirjalari 2016). Zur genaueren Untersuchung kann Paired-Pulse-TMS verwendet werden (Pereira et al. 2016). Im Falle von pharmakoresistenten partiellen Epilepsien kann das Ergebnis von LICl (Long-interval intracortical inhibition) geringer ausfallen, ebenso wie das Ergebnis

von SICI (Short-interval intracortical inhibition) bei einer Langzeitbehandlung. Ein verändertes LICI-Ergebnis ist ebenfalls in unerwarteten Kortexregionen erkennbar, wodurch eine Möglichkeit zur Untersuchung des epileptogenen Netzwerks gegeben ist (Tsuboyama et al. 2020). Generell variiert das Erregungs-Hemmungs-Verhältnis bei fokalen Epilepsien, da es durch den einzelnen epileptischen Fokus zu veränderten ipsilateralen sowie kontralateralen Aktivitäten kommt. Dabei liegt im Bereich der nicht epileptogenen Seite generell eine geringere motorische Schwelle vor. Dabei ist eine Erregbarkeitsmodulation auf der epileptogenen Seite nur bedingt möglich, da eine Umgebungshemmung im Bereich des epileptogenen Herdes vorherrschend ist. Ebenfalls kann sich die kortikale Dynamik durch plastische Netzwerkveränderungen umgestalten (Läppchen et al. 2011). Dabei sollte die selbstständige Neuorganisation im Gehirn unterstützt und eine geförderte neuronale Anpassung angestrebt werden. Die Therapie kann sich auch auf den Blutkreislauf im Gehirn auswirken (Noohi und Amirjalali 2016). Durch die Therapie treten weniger interiktale epileptische Anomalien auf. Bei juvenilen myoklonischen Epilepsien kann eine hämostatische Wirkung auftreten, wobei die Auswirkungen der Therapie vom Valproatspiegel abhängig sein können. Im EEG wurde ebenfalls eine verminderte epileptische Aktivität festgestellt, die bis zu zwei Monate anhalten kann. Dabei lassen sich signifikant weniger interiktale Spikes feststellen (Tavakoli und Heidarpour 2023).

Intensität und Frequenz unterscheiden sich je nach Therapiemethode und Erkrankung. Je nach Region kann die Energie angepasst werden. Bei Impulsen im Mikrosekundenbereich werden bis zu 1000 A Strom verwendet (Noohi und Amirjalali 2016). Je mehr Impulsfolgen stattfinden, desto länger fallen die Nachwirkungen aus. Mindestens fünf aufeinanderfolgende Tage sollten jeweils 1000 Impulse während jeder Behandlung erfolgen (Lefaucheur et al. 2014). Intensität und Dauer der Magnetstimulation sind dabei besonders wichtig für den Therapieerfolg (Joo 2012). In der Regel wird eine biphasische Reizwellenform angewendet. Eventuell eignen sich jedoch monophasische Impulse eher für eine längerfristige Wirkung (Lefaucheur et al. 2014). Die Anpassung der Einstellung erfolgt oft nach der motorischen Schwelle. Eine Frequenzeinstellung von über 1 Hz ruft eine ähnliche Wirkung wie eine direkte Stimulation des Gehirns hervor. In diesem Frequenzbereich gibt es signifikante Auswirkungen auf das Gehirn (Noohi

und Amirjalali 2016). Ab 0,3 Hz wird mit einer niederfrequenten Therapie begonnen (Lefaucheur et al. 2014), die keinen negativen Einfluss auf neuropsychologische Funktionen hat (Tavakoli und Heidarpour 2023). Diese Frequenzen im niederfrequenten Bereich können zu einer längeren kortikospinalen Ruheperiode führen (Lefaucheur et al. 2014). Bezogen auf die motorische Schwelle sollte eine 80-prozentige Intensität der Behandlung gewählt werden (Noohi und Amirjalali 2016). Durch die Therapie erhöht sich bei idiopathisch generalisierter und fokaler Epilepsie zudem die motorische Reizschwelle (Tsuboyama et al. 2020), wobei die GABA-Konzentration dabei sinken kann (Lefaucheur et al. 2014). Möglicherweise kann eine Arzneimittelresistenz vorliegen, wenn die motorische Schwelle während der Therapie gleichbleibt (Tsuboyama et al. 2020). Dies wird in der Regel durch einen ausgelösten posterior-anterioren Strom nachgewiesen (Lefaucheur et al. 2014), wobei dieser durch eine ständige Verringerung der Stimulatorleistung auf beiden Hemisphären erreicht werden kann (Läppchen et al. 2011). So ist eine gute Eignung der Therapie für die kortikale Schicht gewährleistet (Lefaucheur et al. 2014). Dauer und Häufigkeit der Therapie stellen wichtige Einflussfaktoren dar (Noohi und Amirjalali 2016). Bei höheren Frequenzen kann eine Delta- sowie Theta-Aktivität auftreten, die zu einer höheren Anfallsfrequenz führen kann (Tavakoli und Heidarpour 2023). Mit einer Frequenz zwischen 20 und 100 Hz kann eine Anfallskontrolle erreicht werden (Lefaucheur et al. 2014). Im SPECT wird eine Hypoperfusion bei diesen Frequenzen an den betroffenen Stellen sichtbar (Tsuboyama et al. 2020). Im MRT kann ein verändertes BOLD-Signal auftreten. Um das Ziel der Therapie zu verbessern, gibt es MRT-Neuronavigationssysteme. Mit einem hochauflösenden EEG könnte die Therapie weiter verbessert werden (Lefaucheur et al. 2014).

Die Therapieform ist nahezu schmerzfrei und besitzt eine antidepressive Wirkung (Noohi und Amirjalali 2016), daher wird sie bei behandlungsresistenten Epilepsien eingesetzt. Angst, paranoide Vorstellungen sowie Suizidgedanken können damit ebenfalls reduziert werden (Tavakoli und Heidarpour 2023). Dies bietet zahlreiche Vorteile bei Epilepsien, die oft mit psychiatrischen Komorbiditäten einhergehen (Pereira et al. 2016). Bei psychotischen Merkmalen sollte jedoch auf rTMS verzichtet werden. Durch die Behandlung kann sogar eine schmerzlindernde Wirkung erzielt werden (Lefaucheur et al. 2014). Die gegebene Sicherheit dieser

Methode fällt besonders hoch aus und weist tendenziell wenige Nebenwirkungen auf (Noohi und Amirjalali 2016). Die Behandlung mit rTMS kann auch zu einer verbesserten kognitiven Funktion und Stroop-Leistung sowie allgemein zu einem besseren mentalen Zustand (Tavakoli und Heidarpanah 2023) sowie einer erhöhten Lebensqualität führen (Walton et al. 2021). Die motorischen Fähigkeiten der Patienten können sich ebenfalls verbessern. Mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgt die TMS-Reaktion in der gewollten Zielregion. Calottenimplantate aus Titan stellen in der Regel kein Risiko dar, jedoch können leichte Erwärmungen und Hautveränderungen auftreten. Bei Schwangeren kann die Therapie ebenfalls angewendet werden (Tsuboyama et al. 2020).

Es besteht die Gefahr des „Kindling[s]“, also der Auslösung eines Anfalls während rTMS (Noohi und Amirjalali 2016). Dennoch tritt die Induzierung eines Anfalls bei weniger als einem Prozent auf (Tsuboyama et al. 2020). Somit ist das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis besonders gering (Pereira et al. 2016). Nach der Analyse der möglichen Behandlungsauswirkungen ist festgestellt worden, dass unter 10 Hz mögliche Entzündungsprozesse seltener vorliegen (Noohi und Amirjalali 2016). Die Einnahme von Antidepressiva erhöht die Wahrscheinlichkeit, während der Therapie einen Anfall zu erleiden (Pereira et al. 2016). Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen temporäre Kopfschmerzen und ein Tinnitus. Ersteres von beiden tritt am häufigsten auf (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Darauf folgt Schwindel als zweithäufigste Folge der Behandlung (Walton et al. 2021). Sehr selten sind dagegen psychotische Symptome (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Schmerzen, Verhaltensänderungen sowie eine sedierende Wirkung können ebenfalls Folgen der rTMS sein (Walton et al. 2021). Ersteres kann durch ein kleineres E-Feld reduziert werden (Joo 2012). Schlaflosigkeit kann ebenfalls eintreten. In manchen Fällen kann die Therapie die Anzahl der Anfälle nicht reduzieren, sodass gegebenenfalls die Antiepileptikadosis erhöht werden muss (Walton et al. 2021). Zudem sind Aufmerksamkeitsstörungen (Jin et al. 2022), Hautreizungen und Armzuckungen möglich (Tsuboyama et al. 2020), während auch ein Ruhezittern der Hand denkbar ist (Pereira et al. 2016). Es gilt als nachgewiesen, dass die Positionierung des Scheitelpunkts der Spule bei tiefen epileptischen Foki eher ungeeignet ist (Tsuboyama et al. 2020). Die Lage des epileptischen Ursprungs ist wichtig für die Therapie und betrifft die hemisphärische Konvexität (Lefaucheur et al. 2014).

Bisher hat sich die Behandlung jedoch nicht als bewährte Behandlung für Epilepsie durchsetzen können (Tavakoli und Heidarpanah 2023). Unterschiedliche Studien zu dieser Thematik führen nicht zu eindeutigen und gleichen Ergebnissen (Walton et al. 2021). Erfolge sind oft temporär, jedoch wird in der Regel die vorherige Anfallshäufigkeit meist verringert. Diese Therapieform sollte weiter erforscht und verbessert werden. Zudem besitzt sie therapeutisches Potenzial (Tsuboyama et al. 2020). Momentan weist rTMS im Kontext epileptischer Erkrankungen eher die Evidenzstufe „mögliche Wirksamkeit“ auf (Lefaucheur et al. 2014) [Übersetzt von der Verfasserin]. Bei schweren Depressionen wird rTMS hingegen mit einer „definitiven Wirksamkeit“ eingestuft (Lefaucheur et al. 2014) [Übersetzt von der Verfasserin].

### **3.5.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Die Gleichstromstimulation dient zur Therapie von pharmakorefraktären Epilepsien (Schulze-Bonhage 2019). Bei der Behandlung handelt es sich um eine nicht invasive Neuromodulationstechnik, mit der weniger epileptiforme Entladungen erreicht werden sollen. Es kann ebenfalls für eine wirksame Anfallskontrolle genutzt werden. Diese Therapieform ist bedeutsam, da bei weniger als 50 % der refraktären Epilepsieformen eine Resektionsoperation möglich ist (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). TDCS kommt auch dann zum Einsatz, wenn Operationen am Gehirn von Patienten abgelehnt werden (Tekturk et al. 2016) oder diese einen schlechten Zugang zu möglichen chirurgischen Eingriffen haben (Auvichayapat et al. 2013). Erstmals im Jahr 2006 hat eine Studie zu dieser Therapie bezüglich Epilepsien stattgefunden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Bereits 1790 hat Luigi Aloisio Galvani erste Versuche zu diesem Thema durchgeführt (Gschwind 2017). Zunächst ist vorwiegend eine motorische Kortexstimulation angestrebt worden. Je nach Ausrichtung der Axone wird eine andere Art der Stimulation erreicht (Lefaucheur et al. 2017). Dabei ist bei der tDCS in Bezug auf Epilepsie die Ausrichtung der elektrischen Felder entlang der dendritischen Achse entscheidend für den Therapieerfolg (San-Juan et al. 2015). Bereits ab zweieinhalb Jahren wird die Gleichstromstimulation in der Praxis eingesetzt (Sudbrack-Oliveira et al. 2021).



**HD-tDCS** (High-Definition transkranielle Gleichstromstimulation) ist eine weitere spezielle Form der tDCS (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Bei dieser Form mit kathodischer Hochauflösung wird durch ihre fokale Wirkung die Aktivität in peripheren Bereichen angeregt, was zu einer erheblichen Steigerung der Stromdichte bei gleichzeitig reduziertem Stromfluss führt. Hierdurch wird eine größere Intensität im Kortex erreicht (Rezakhani et al. 2022). Für eine Fokussierung des Gleichstroms werden die Elektroden mit einem niedrigen Abstand zueinander auf der Kopfhaut positioniert. Dies kann beispielsweise durch einen Multi-Elektroden-Ansatz erreicht werden. Für eine gute Ziellokalisierung ist dabei die Lokalisierungsgenauigkeit entscheidend. Dieser neuere Ansatz wird in der nachfolgenden Abbildung gezeigt (Gschwind 2017).

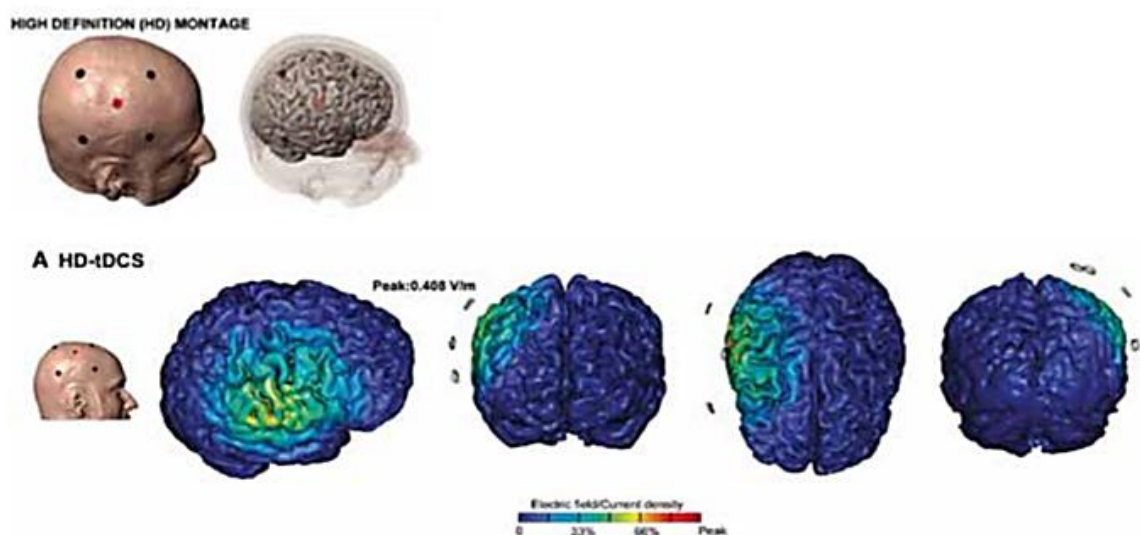


Abbildung 12 HD-tDCS mit vier Kathoden und einer Anode (Gschwind 2017, S. 15)

Aus: Borckardt et al., 2017, A Pilot Study of the Tolerability and Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Pain Perception, *The journal of pain* 13 (2): 112-120, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Bei LGS bietet die tDCS eine gute Prognose (Schulze-Bonhage 2019) und in diesem Fall wurde eine signifikante Anfallsreduktion festgestellt (Fregni et al. 2021). Ebenfalls gibt es bei dieser Erkrankung nach der Therapie deutlich weniger interiktale Entladungen (Gschwind 2017). Rasmussen-Enzephalitis kann eine weitere Indikation für diesen Therapieansatz sein (Schulze-Bonhage 2019) Hier ist in einigen Fällen eine signifikante Anfallsreduktion eingetreten (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Fokale Anfälle lassen sich ebenfalls mit tDCS behandeln (Schulze-Bonhage 2019) und weisen eine gute Prognose auf (Rezakhani et al. 2022). MTLE

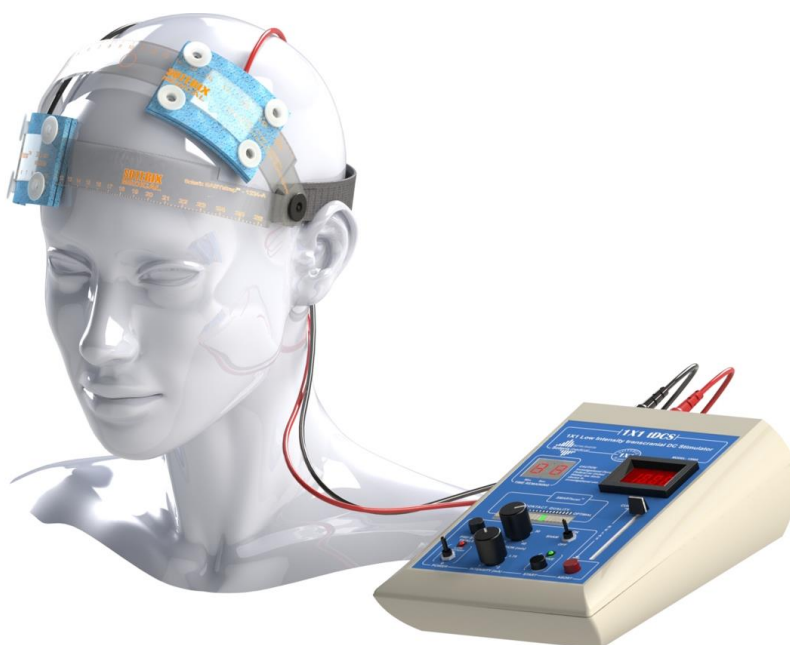
und HS stellen eine weitere mögliche Indikation für tDCS dar (Lefaucheur et al. 2017). Bei Ersterem können die Anfälle deutlich unterdrückt werden (Fregni et al. 2021) und es zeigt damit ein Beispiel für die Eignung von pharmakoresistenten fokalen Epilepsien für die Behandlung (Rezakhani et al. 2022). Bei diesen Erkrankungsformen spielt der Hippocampus eine wichtige Rolle (Tekturk et al. 2016), da die Therapie auf diesen eine neuroprotektive Wirkung hat (San-Juan et al. 2015). In der Regel werden bei dieser Erkrankung die epileptogenen Entladungen für die ersten 48 h unterdrückt (Liu et al. 2016). Frontale sowie temporale Epilepsien profitieren ebenfalls von dieser Therapieform (Kaufmann et al. 2021).

Bei 20 bis 50 % der betroffenen Patienten tritt womöglich eine Depression auf, was zu Neurotransmitter-Anomalien führen kann. Dies ruft wiederum Aufmerksamkeitsdefizite hervor (Liu et al. 2016). Dennoch sprechen 40 bis 50 % der Patienten mit fokalen Epilepsien nicht auf die Stimulation an (Gschwind 2017). Unifokale Erkrankungen verfügen dabei über eine bessere Prognose als multifokale Erkrankungen. Strukturelle Ätiologien lassen sich ebenfalls mit tDCS therapieren (Kaufmann et al. 2021). Im Falle einer kortikalen Dysplasie kann bereits nach einer Therapie eine erhebliche Reduktion der epileptogenen Entladungen erreicht werden. Idiopathische Epilepsien, mitochondriale Erkrankungen sowie Epilepsia partialis continua stellen ebenfalls eine mögliche Indikation für die Gleichstromstimulation dar (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Ersteres hat dennoch eine non-Responder-Rate von 15 % (Gschwind 2017). Generell kann tDCS bei epileptischen Krampfanfällen Verwendung finden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Das Landau-Kleffner-Syndrom stellt eine weitere Indikation dar, bei der die Therapie möglicherweise wirksam ist (San-Juan et al. 2015).

Bei Depressionen wird die Therapie in der Regel ebenfalls eingesetzt, womit die Behandlung auch psychologische Effekte aufweist (Lefaucheur et al. 2017). In Bezug auf diese Erkrankung wird in der Regel eine anodische Stimulation angewendet. Trotz möglicher neuropsychiatrischer Symptome ist der Therapieeinsatz sicher (Fregni et al. 2021). Höhere Depressionswerte haben meist sogar eine bessere Prognose bei tDCS, weshalb die Therapie ebenfalls bei starken depressiven Symptomen eingesetzt wird. Hier tritt teilweise eine bessere

Reaktionszeit auf. Selbst bei niedrigeren BDI-Werten (Beck-Depressions-Inventar) kann die Therapie angewendet werden (Liu et al. 2016).

Meist besteht das Therapie-Device aus einem batteriebetriebenen Stromgenerator und zwei Elektroden (Fregni et al. 2021). Bei den Stimulationselektroden handelt es sich um eine Anode und eine Kathode (Rezakhani et al. 2022). Die Anode wird bei Epilepsie über der nicht epileptogenen Zone positioniert (Liu et al. 2016). Die Stimulation erfolgt meist direkt über dem epileptischen Herd (Schulze-Bonhage 2019). Für die Patientensicherheit ist eine große Referenzelektrode ratsam (San-Juan et al. 2015). Der beispielhafte Aufbau einer konventionellen tDCS wird in der folgenden Abbildung dargestellt (Gschwind 2017).



**Abbildung 13** Typischer Aufbau einer tDCS-Therapie (Gschwind 2017, S. 13)

Aus: <http://soterixmedical.com/research/1x1>, lizenzfrei

In einigen Fällen wird mit einer Frequenz von 130 Hz gearbeitet (Schulze-Bonhage 2019). Um eine Erregungshemmung zu erreichen, müssen Frequenzen im oberen alpha-Bereich eingesetzt werden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Dabei sollte die Intensität so gewählt werden, dass diese noch unter der physischen Wahrnehmungsschwelle liegt (Schulze-Bonhage 2019). Je nach Intensität und der Anzahl der möglichen Wiederholungen variiert der Therapieerfolg (Lefaucheur et al. 2017). Für einen entscheidenden Effekt der Therapie kommt es besonders auf die Stromdichte an (Fregni et al. 2021). Für die Betroffenen ist eine Stromdichte im

Bereich zwischen 0,029 und 0,142 mA/cm<sup>2</sup> als sicher eingestuft worden (Auvichayapat et al. 2013). Ab 6,3–13 A/m<sup>2</sup> kann das Gehirn geschädigt werden (Gschwind 2017). Die kathodische Stimulation wird meist mit 1–2 mA durchgeführt (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). In der Regel dauert eine Sitzung etwa 30 Minuten (Tekturk et al. 2016), insbesondere bei Verwendung höherer Stromstärken. Bei niedrigeren Stärken kann die Stimulation bis zu 60 Minuten dauern (San-Juan et al. 2015). Meist erfolgt die Anwendung an drei oder fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Gschwind 2017).

In Placebo-Gruppen wird der Stimulationsgenerator nur temporär eingeschaltet und im Anschluss direkt wieder ausgeschaltet (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Die Stimulationszeit beträgt hier in der Regel etwa 30 Sekunden (Liu et al. 2016). Teilweise wird in Studien bereits nach fünf Sekunden die eigentliche Stimulation terminiert (San-Juan et al. 2015). Nach dem Therapiestart spüren die Probanden ein Kribbeln wie bei der eigentlichen Therapie. Im Vergleich zur Scheingruppen sind positive Effekte dokumentiert (Rezakhani et al. 2022). Dennoch wurden in seltenen Fällen auch positive Effekte innerhalb der Scheingruppe selbst verzeichnet (Tekturk et al. 2016).

Im Allgemeinen handelt es sich um eine extrinsische Stimulation. Die Elektroden-dichte und Art sowie die Kontaktoberfläche wirken sich erheblich auf die Wirkungsweise aus. Für eine Wirkung sollte die Stimulation in epileptischer Entladungsrichtung erfolgen (San-Juan et al. 2015). TDCS kann neurochemische Veränderungen induzieren (Gschwind 2017). Die Auswirkung der Stimulation ist abhängig von der Erregungssituation des Netzwerks. Bei einer erhöhten postsynaptischen Aktivität fällt die synaptische Hemmung nach der Stimulation höher aus. Im Falle einer geringeren Aktivität verändert sich hingegen verstärkt die Transmembranspannung. Durch den Strom dringt ein elektrisches Feld in das Gehirngewebe ein (Lefaucheur et al. 2017). Dieses kann durch transgyrale „Kurzschlüsse“ beeinflusst werden (Gschwind 2017). Das elektrische Feld erzeugt jedoch keine APs. Durch die Stimulation kann dennoch eine Modulation der Gliazellen induziert werden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021), die zu einer allgemeinen synaptischen Schwächung führen kann. Periphere Netzwerke können ebenfalls durch die Stimulation beeinflusst werden. Die Effekte durch die Stimulation sind

polaritätsabhängig, weshalb es sowohl die kathodische als auch die anodische Stimulation gibt (Fregni et al. 2021). Eventuell liegt während der Stimulation eine Zustandsabhängigkeit im Tiefschlaf vor (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Im Schlaf können durch die Behandlung weniger Spike-waves auftreten (Liu et al. 2016). Allerdings gibt es bezüglich der Stimulationen eine große Variabilität in den Studien (Kaufmann et al. 2021). Im Frontalbereich tritt je nach Stimulationsweise eine erhöhte Deltafrequenz oder Thetafrequenz auf (Liu et al. 2016). Nach manchen Theorien führt tDCS hauptsächlich zur Unterdrückung epileptiformer Entladungen bei einer niedrig angelegten Spannung (San-Juan et al. 2015).

Abhängig von der Elektrodenpositionierung gibt es deutliche Unterschiede in der Wirkungsweise. Ein Beispiel stellt eine kortikale Positionierung der Elektrode dar (Lefaucheur et al. 2017). Wichtig ist eine genaue Positionierung der Elektrode, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten (Kaufmann et al. 2021). Je nach Erkrankung fällt die Elektrodenpositionierung unterschiedlich aus (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Die Anode wird auf der kontralateralen Seite zur Kathode positioniert (Auvichayapat et al. 2013). Wichtig ist, dass der Widerstand an der Kontaktstelle so gering wie möglich ist (Fregni et al. 2021). Für einen besseren Kontakt sollte daher Gel auf die Kopfhaut aufgetragen werden (Gschwind 2017). Zwischen den Elektroden sollte mindestens eine Distanz von 7 cm vorliegen, um gegenseitige Beeinflussungen zu vermeiden. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wird die Positionierung häufig nach dem 10–20-System festgelegt (Fregni et al. 2021). In machen Studien wird ebenfalls nach dem 10–10-System vorgegangen (Rezakhani et al. 2022).

Diese Form der Therapie kann zu einer Exzitabilitätssteigerung und damit zu einer erhöhten Neuroplastizität beitragen (Hacke 2019, S. 975). Diese hängt vom Ca-Spiegel ab (Fregni et al. 2021). Hierdurch kann tDCS zu einer schnelleren neuronalen Funktionsrestitution beitragen (Hacke 2019, S. 975). Die Positionierung der Elektroden sollte nach neuronaler Bildgebung erfolgen (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Beispielsweise kann ein MRT verwendet werden, um eine Läsion und damit einen möglichen Stimulationsort zu identifizieren (Rezakhani et al. 2022). Durch eine kontinuierliche EEG-Aufzeichnung können die Elektroden weitgehend sicher

platziert werden (Kaufmann et al. 2021). Im Falle von Depressionen wird in der Regel eine supraorbitale Positionierung angestrebt (Liu et al. 2016).

Die **kathodische Stimulation** wird bei Epilepsie angewendet. Durch die Stimulation kann die neuronale Konnektivität und Synchronisation verändert werden, was zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials führen kann (Lefaucheur et al. 2017). Dies geht mit einem geringeren Calciumeinstrom und damit einer Änderung der synaptischen Funktionalität einher. Diese Wirkung korreliert mit der Reizintensität (San-Juan et al. 2015). Durch eine kathodische Stimulation kann das Potential in Richtung einer Hyperpolarisation verschoben werden. Eine anodische Stimulation führt dagegen eher zu einer Verschiebung in Richtung einer Depolarisation (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Moleküle innerhalb des Axons können durch die Stimulation ebenfalls verändert und das Neuritenwachstum kann verbessert werden (Lefaucheur et al. 2017). Diese Stimulationsmethode ist als ein sicheres Verfahren anzusehen (Fregni et al. 2021). Mit Hilfe der kathodischen Stimulation kann eine neuronale Hyperpolarisation erzeugt werden, die wiederum zu einer GABA-Freisetzung führen kann (Schulze-Bonhage 2019). Durch den präsynaptischen Eingang entsteht so eine geringere synaptische Aktivität. Die Reduktion von GABA geht mit einer geringeren Glutamatsynthese aus Glutamin einher (San-Juan et al. 2015). In dieser Stimulationsrichtung werden vorwiegend die horizontalen kortikalen Fasern in Bezug auf die Elektrode erregt (Lefaucheur et al. 2017). Somit führt die kathodische Stimulation zu einer geringeren kortikalen Erregbarkeit (Fregni et al. 2021) und die Anfallsschwelle wird erhöht (Rezakhani et al. 2022). Dabei wird trotz der Beeinflussung durch den Schädelknochen und die Liquorräume ein Effekt erzielt (Schulze-Bonhage 2019). Diese Stimulationsrichtung bewirkt eine verringerte Aktivität der Neuronen. Ebenfalls können sowohl serotonerge als auch noradrenerge Neuronenfunktionen verändert werden, was wiederum eine größere neuroplastische Wirkung erzielen kann (Lefaucheur et al. 2017). Elektrolysebedingte Veränderungen treten teilweise durch die Stimulation auf und die kortikale Aktivität kann sich normalisieren (Tekturk et al. 2016). Dabei wird die neurospezifische Enolase nicht erhöht (San-Juan et al. 2015).

Die **anodische Stimulation** kann die motorisch evozierten Potenziale erhöhen, was mit der erhöhten GABA-Übertragung zusammenhängt. Hier werden

vorwiegend die senkrechten kortikalen Fasern zur Elektrode erregt. Durch die Funktionalität der NMDA-Rezeptoren kann diese Stimulationsrichtung geringere Auswirkungen haben (Lefaucheur et al. 2017). Natriumkanalblocker können den Einfluss der anodischen Stimulation verringern (Fregni et al. 2021). Die anodische Stimulation ähnelt der hochfrequenten rTMS (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Bei der niederfrequenten Stimulation wird im Gegensatz zur kathodischen Stimulation die Reizschwelle nicht beeinflusst. Es kann jedoch dazu führen, dass mehr Hippocampuszellen gebildet werden (San-Juan et al. 2015).

Dopamin kann sich auf tDCS auswirken, indem es die Bildung eines geringeren Membranwiderstands ermöglicht. Generell ist tDCS abhängig von verschiedenen Medikamenten, die von den Patienten im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung eingenommen werden. Die Genetik kann ebenfalls eine Auswirkung auf die Therapie haben (Lefaucheur et al. 2017). Natrium- und Calciumblocker haben generell eine schlechte Auswirkung in Bezug auf die anodische Stimulation (Gschwind 2017). Carbamazepin kann zum Beispiel eine negative Auswirkung auf die anodale Stimulation haben (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Dies liegt daran, dass es sich bei diesem Medikament um einen Natriumblocker handelt (Gschwind 2017). NMDA-Rezeptorantagonisten können die kathodische Stimulation ebenfalls negativ beeinflussen (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Lorazepam und Dextromethorphan können einen negativen Einfluss auf die kathodische Stimulation haben. Das serotonerge System kann die kathodische Stimulation ebenfalls beeinträchtigen, weshalb die Einnahme von Citalopram die Behandlung behindern kann. Die kathodische Stimulation kann jedoch auch die Antiepileptika-Wirkung verringern (San-Juan et al. 2015).

Die Aktivierung der Gyruskrone im fMRT wird nachfolgend dargestellt (Schulze-Bonhage 2019, S. 28).

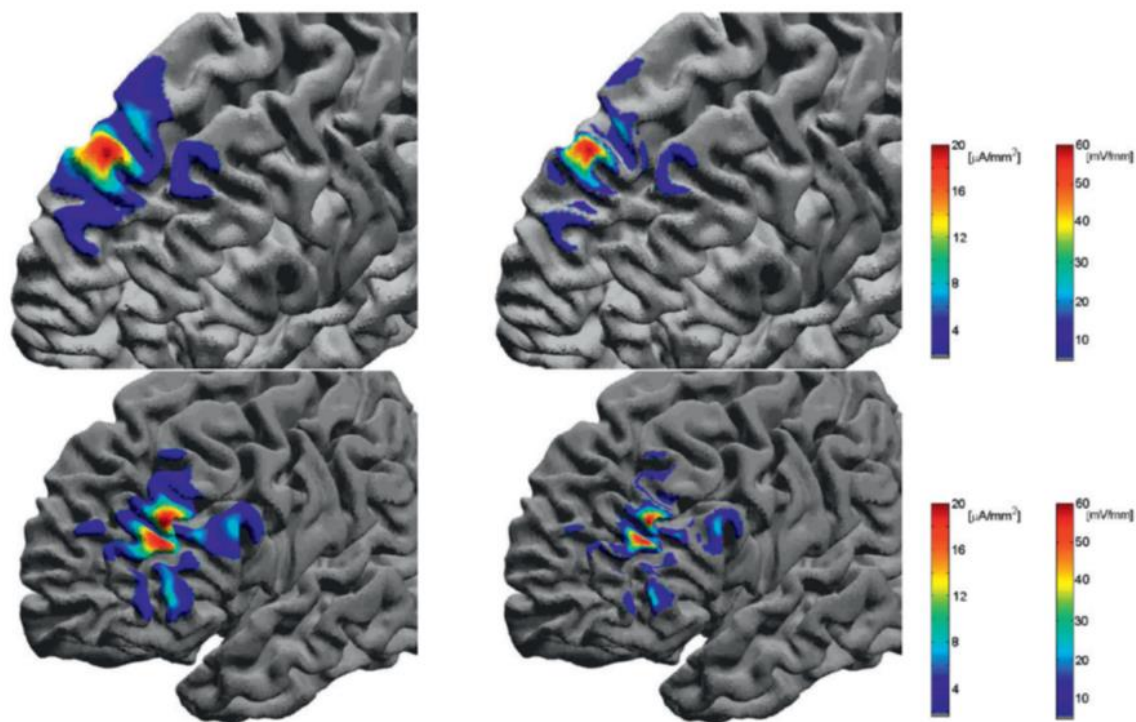


Abbildung 14 Aktivierung der Gyruskrone im fMRT (Schulze-Bonhage 2019, S. 28)

Aus: Andreas Schulze-Bonhage, 2019, Therapierefraktäre Epilepsie: Epikraniale Stimulation in Prüfung, Perspektiven der Neurologie, *Deutsches Ärzteblatt*, lizenzfrei

Bei dieser Methode ist ebenfalls eine Langzeitbehandlung denkbar. Hierzu kann ein Device circa 1 mm unter der Kopfhaut implantiert werden (Schulze-Bonhage 2019). Durch wiederholte Stimulation kann eine längere Wirkung erzielt werden (Fregni et al. 2021), die mit einer Langzeitpotenzierung einhergeht (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Diese Potenzierung erfolgt in den apikalen Dendriten. Dadurch ist auch eine höhere Hippocampus-Langzeitpotenzierung möglich (Gschwind 2017). Je kürzer die Intervalle zwischen den Anwendungen dauern, desto länger bleibt die Langzeitwirkung bestehen (Sudbrack-Oliveira et al. 2021).



Eine beispielhafte Darstellung des Devices findet sich in der folgenden Abbildung (Schulze-Bonhage 2019).



**Abbildung 15** implantiertes Device zur kontinuierlichen tDCS (Schulze-Bonhage 2019, S. 28)

**Aus:** Andreas Schulze-Bonhage, 2019, Therapierefraktäre Epilepsie: Epikraniale Stimulation in Prüfung, Perspektiven der Neurologie, *Deutsches Ärzteblatt*, lizenzfrei

Beide Stimulationsarten rufen möglicherweise eine analgetische Wirkung hervor. Durch die kathodische Stimulation treten seltener epileptische Anfälle und Entladungen auf. Die EEG-Aktivität kann verringert werden, was sich in einer geringeren Anzahl interiktaler Entladungen ausdrückt (Lefaucheur et al. 2017). Diese Reduktion ist in den ersten Stunden nach der Therapie am Größten (Kaufmann et al. 2021). Damit wird mit dieser Therapie die Übererregbarkeit im Gehirn gehemmt (Rezakhani et al. 2022). Die Amplitude epileptogener Entladungen kann verringert werden, was dazu beiträgt, EEG-Auffälligkeiten zu kontrollieren (Sudbrack-Oliveira et al. 2021).

Ein paar Monate nach der Behandlung wird der Therapieerfolg über das EEG kontrolliert (Gschwind 2017). Teilweise wurden ein verbessertes Arbeitsgedächtnis sowie bessere kognitive Eigenschaften festgestellt. Im Gegensatz zu rTMS kann das Therapiegerät auch für den Gebrauch zuhause verwendet werden. Damit ist die Therapie nicht nur sicher, sondern auch benutzerfreundlich (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Die Kleinhirnstimulation kann eventuell auch positive Auswirkungen haben (Lefaucheur et al. 2017). Generell besteht bei dieser Behandlung kein signifikantes Risiko. Beispielsweise im Falle einer Schwangerschaft und trotz der Einnahme von

Lamotrigin kann die Therapie eingesetzt werden (Fregni et al. 2021). In der Regel werden durch die Gleichstromstimulation keine Anfälle induziert. Teilweise können die Anfälle jedoch um über 50 % reduziert werden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021), was durch Anfallstagebücher beurteilt werden kann (Tekturk et al. 2016). Schwerwiegend unerwünschte Ergebnisse treten in der Praxis nicht auf (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Durch die Gleichstromstimulation kann die Lebensqualität erhöht werden. Die kortikale Verarbeitung lässt sich ebenfalls nicht durch tDCS beeinträchtigen (Rezakhani et al. 2022). Die Lebensqualität kann mit Hilfe von Fragebögen beurteilt werden (Auvichayapat et al. 2013). Generell ist tDCS gut verträglich. Es entstehen keine Kopfhautläsionen und in manchen Fällen ist durch tDCS eine Medikamentenreduktion möglich (Kaufmann et al. 2021). Generell sind keine neurologischen Schäden oder Gewebeschäden im Zusammenhang mit der Therapie beobachtet worden (San-Juan et al. 2015).

In Folge der Therapie können leichte Kopfschmerzen auftreten. Durch den Stromfluss besteht die Gefahr von Hautverbrennungen. Die Einnahme von Benzodiazepinen kann dazu führen, dass die Therapie weniger effektiv ist (Lefaucheur et al. 2017). Juckreiz und Hautausschlag sind weitere mögliche Nebenwirkungen (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Für die Behandlung ungeeignet sind intrakranielle Metalle und Cochlea-Implantate (Rezakhani et al. 2022). Herzschrittmacher stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar (Liu et al. 2016). In Verbindung mit tDCS sind verschiedene Nebenwirkungen wie Nervosität, visuelle Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen oder ein brennendes Gefühl möglich (Kaufmann et al. 2021). Zudem sind Nackenschmerzen und Stimmungsschwankungen mögliche Nebenwirkungen (Liu et al. 2016). Allgemeines Unwohlsein ist in Studien ebenfalls aufgezeichnet worden. Ein veränderter Säurehaushalt (San-Juan et al. 2015) sowie mögliche Hauterytheme (Auvichayapat et al. 2013) können als weitere Folge auftreten (Schmitt et al. 2020).

Zur Zeit befindet sich tDCS noch in der Erprobungsphase und muss daher noch weiter studiert werden (Schmitt et al. 2020). In Bezug auf Depressionen ohne Resistenzen gegen Antidepressiva ist tDCS mit der Stufe B und somit mit einer „wahrscheinlichen Wirksamkeit“ bewertet worden (Lefaucheur et al. 2017) [Übersetzt von der Verfasserin]. Die erzielten Erfolge sind dabei in der Regel nicht

anhaltend, weshalb die Therapie unbedingt regelmäßig durchgeführt werden sollte. Dennoch besteht bei tDCS ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis (Lefaucheur et al. 2017). In ihrer weiteren Entwicklung scheint die Therapie vielversprechender als die rTMS zu sein und besitzt therapeutisches Potential (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Ebenfalls ist tDCS wirtschaftlicher als rTMS. In der Medizin handelt es sich hierbei um eine wiederaufkommende Therapie (San-Juan et al. 2015), die kostengünstig ist und ein schnell anbringbares Device besitzt (Auvichayapat et al. 2013).

### **3.6 Direktes Stimulationsverfahren: Funktionsweise und Technologie des Hirnschrittmachers**

Die Hirnschrittmacher-Therapie stellt eine Methode zur antikonvulsiven Behandlung dar (Hacke 2019). Teilweise stellt sie auch eine palliative Therapieform dar (Velasco et al. 2022). 1970 ist der erste Schrittmacher zugelassen worden (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Für den Therapieerfolg kommt es dabei auf die Ätiologie und das Alter der zu Behandelnden an. Selbst bei vorherigen Resektionsoperationen ist DBS anwendbar. Allerdings sollte diese Therapie in frühen Stadien der Epilepsie eingesetzt werden, da so eine bessere Modulation möglich wird (Li und Cook 2018).

Häufig wird DBS bei Bewegungsstörungen eingesetzt. Epileptische Entladungen lassen sich zumeist durch hochfrequente Stimulation unterdrücken. Meistens wird DBS bei hartnäckigen pharmakoresistenten Epilepsieformen eingesetzt (Halpern et al. 2008). Ebenfalls wird die Therapie eingesetzt, wenn der Anfallsherd nicht genau identifiziert werden kann (Hamani et al. 2005). Generell übt der elektrische Strom Einfluss auf das ZNS aus. Durch den Einfluss auf die epileptogenen Netzwerke können die Anfälle unterdrückt werden. Eine weitere Therapiemethode stellt die Stimulation in der ictalen Onset-Zone dar (Sprengers et al. 2014). Wenn in diesem Bereich, wie etwa am Hippocampus, stimuliert wird, könnte der epileptische Herd gehemmt werden. Ein geeignetes Ziel für die Stimulation sind die epileptogenen Herde in der Großhirnrinde (Jobst 2010). Zur Regulierung können auch neuronale axonale Terminale in Betracht gezogen werden. Zu den weiteren Wirkungsmechanismen zählen synaptische Depression oder Netzwerkmodulation. An der Theorie der Netzwerkmodellierung wurde schon früh gearbeitet (McIntyre et al.

2004). Bei 40 % der Epilepsiepatienten, die Medikamente erhalten, treten dennoch weitere Symptome auf (Bewernick et al. 2012). Die erforderlichen Impulse werden durch den Hirnschrittmacher erzeugt, sodass eine therapeutische Wirksamkeit in einigen Krankheitsbereichen erreicht werden kann (Benninger und Schüpbach 2018). Außerdem können sich neurophysiologische Gewebefunktionen ändern. Dabei ist eine Erhöhung der Erregbarkeit ebenfalls möglich (Jobst 2010).

Für die DBS gibt es eine psychiatrische Indikation. Oft gehen Epilepsien mit therapierefraktären Depressionen einher, doch existiert eine starke Heterogenität bezüglich dieser Begleiterkrankung (Benninger und Schüpbach 2018). Je nach Krankheitsbild wird eine andere Stimulationsart gewählt. Das Besondere an dieser Therapie ist deren teilweise direkt eintretende Wirkung (Müller et al. 2010). Im Zuge der Therapie kann es zu einer Neurotransmitterausschüttung kommen. Oft reicht die Stimulation über das Zielgebiet hinaus (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Die Mortalität dieser Therapieform ist geringer ausgeprägt als bei anderen Resektionsoperationen. Dennoch findet die Therapie meist erst bei starker Lebensbeeinträchtigung Anwendung (Hodaie et al. 2002). Es besteht die Theorie, dass es in der Therapie Unterschiede zwischen generalisierten und fokalen Anfällen geben sollte (Jobst 2010). Die Anzahl der epileptogenen Herde kann womöglich die Therapie beeinflussen, die meistens im Fall von nicht identifizierbaren Anfallsherden eingesetzt wird. Ein Kopf-CT ist nach der Implantation möglich, dennoch können Artefakte erkennbar sein (Claudio Pollo 2017). Bei einer niedrig gewählten Schichtendicke kann ebenfalls ein CT mit einer leichten Ungenauigkeit durchgeführt werden (Krauss und Volkmann 2004). Es sollte keine TMS, tDCS oder ein Defibrillationsschock in der Nähe des Devices erfolgen (Simpson et al. 2022).

Die Ziele für die Stimulation werden nach der Identifikation des epileptischen Netzwerks erfasst (Claudio Pollo 2017). Für die Auffindung des Stimulationsziels eignet sich die elektrophysiologische Messung (Schmitt et al. 2020). Zur räumlichen Navigation bei ANT-Stimulation (anteriore Nuclei thalami) kann der Theta-Rhythmus des Hippocampus verwendet werden. Dieser kann durch eine Stimulation mit geringer Frequenz verstärkt werden und zu einer möglichen anhaltenden, krampflösenden Wirkung führen (Wang et al. 2021). Die Elektrodenpositionierung kann nach einem PET-CT im Bereich der größten GABA-Konzentration erfolgen.

Zur Darstellung der GABA-Konzentration lässt sich 18-Fluor-Flumazenil verwenden (Velasco et al. 2022). Zur Abgrenzung der Bereiche werden die APs der Thalamus-Neuronen aufgezeichnet (Hodaie et al. 2002). Die korrekte Zielpositionierung wird durch die physiologischen Faktoren beeinflusst. Dabei muss die Hintergrundaktivität beachtet werden (Krauss und Volkmann 2004).

Die gemessenen Parameter sind abhängig von Geometrie und Elektrodenabstand. Hierdurch kann es zu Stichprobenfehlern oder einem sogenannten Bias kommen, da unterschiedliche Amplituden je nach Zellgröße auftreten können. Der Fehler ist auch abhängig von der Nachbarschaftsdistanz der Zellen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle für die Auswertung der Daten sind unterschiedliche funktionelle Populationen und sensomotorische Eigenschaften, wie beispielsweise im Motorkortex. Vereinfacht gesagt, wirkt sich auch die Neuronendichte und -größe auf die Ergebnisse der Ableitung aus. Je nach Distanz kommt es zu einer exponentiellen Abnahme der Amplitude. ZNS-Neuronen haben etwa eine Spannung von 70–90 V. Die triphasischen Spikes der Axone stellen ein Problem bei der Beurteilung der Behandlungsmethode dar, da während der Stimulation eine mögliche dopaminerge Innervation auftreten kann (Krauss und Volkmann 2004).

Die eingesetzten Elektroden können aus Platin-Iridium bestehen. Zur Erzeugung der Impulse wird ein Impulsgenerator implantiert (Halpern et al. 2008). Der Aufbau eines üblichen DBS-Systems besteht aus einem Extensionskabel, einem Therapiesteuergerät und einem Steuermagnet. Das Extensionskabel ist in etwa 10–95 cm lang. Monopolare Elektroden werden nicht oft verwendet. Je nach zu stimulierendem Bereich bevorzugt man unterschiedliche Stimulationsabstände (Krauss und Volkmann 2004). Es gibt direktionale, quadripolare und oktopolare Elektroden (Benninger und Schüpbach 2018). Die teilweise verwendete Mikroelektrode ist auf Kohlenstoffbasis aufgebaut und soll biokompatibel und biostabil sein. Dabei ist eine möglichst hohe Sampling-Rate erforderlich (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Es gibt ebenfalls Elektroden aus Wolfram-Iridium und wie bei allen anderen Elektroden nimmt hier die Impedanz nach einer gewissen Zeit ab. Bei Elektroden aus Platin-Wolframfasern macht Platin 90 % der Legierung aus (Krauss und Volkmann 2004). Bei hartnäckigen Anfällen wird meist eine bilaterale Elektrode empfohlen (Hodaie et al. 2002).

Nachfolgend ist der mögliche Aufbau einer quadripolaren DBS-Elektrode dargestellt (Krauss und Volkmann 2004).

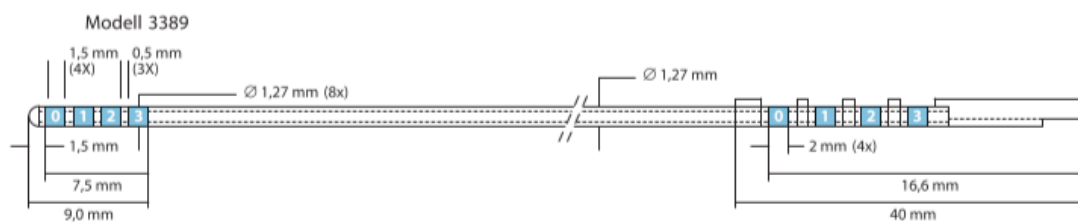


Abbildung 16 Möglicher Aufbau einer DBS-Elektrode (Krauss und Volkmann 2004, S.98)

Aus: J. Vesper, A. Sarem-Aslani, D. Hellwig, 2004, Systeme zur tiefen Hirnstimulation, *Tiefe Hirnstimulation*, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Die korrekte Platzierung von Elektroden ist essentiell für den Therapieerfolg (Li und Cook 2018). Targeting spielt eine wichtige Rolle bei dieser Therapieform (Alanazi und Alkhani 2022). Durch eine neuronale Bildgebung kann eine genaue Positionierung erfolgen, was im Folgenden dargestellt wird (Krauss und Volkmann 2004).

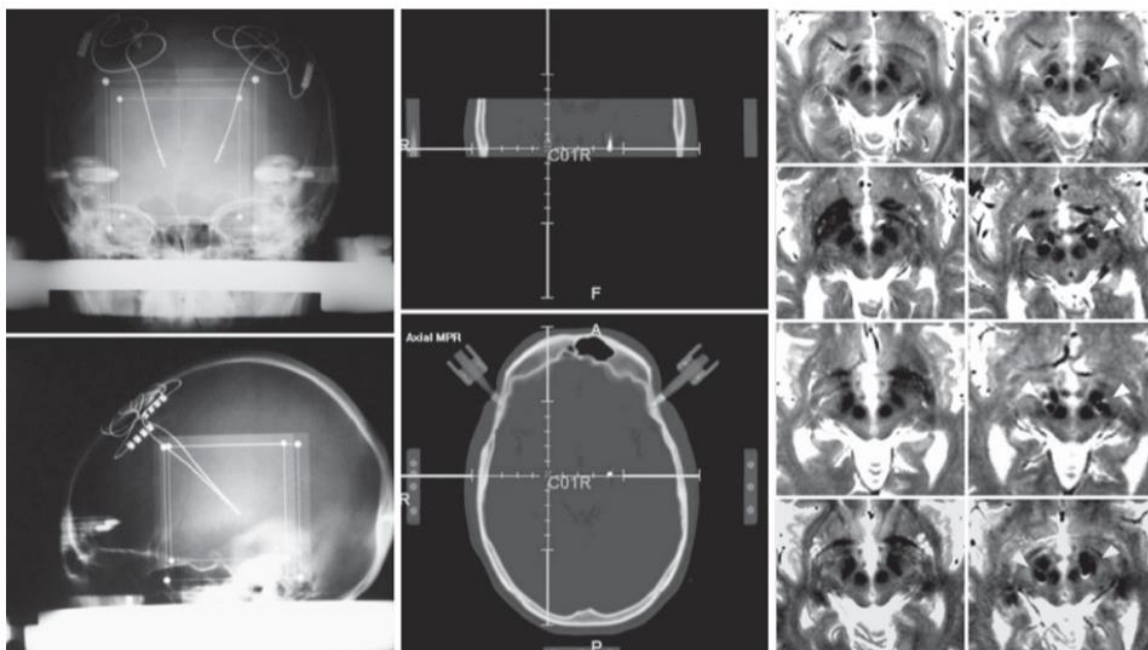


Abbildung 17 Röntgenaufnahme, CT, T2-gewichtetes-MRT (Krauss und Volkmann 2004, S. 119)

Aus: B. Schrader, H. M. Mehdorn, 2004, Operative Technik der tiefen Hirnstimulation, *Tiefe Hirnstimulation*, mit freundlicher Genehmigung Springer Nature

Eine ROI-Bestimmung kann nach fMRT und iEEG erfolgen (Alanazi und Alkhani 2022), wobei sich Subduralstreifen zur Zielauswahl eignen. Das Ziel kann ebenfalls

durch sEEG detektiert werden (Velasco et al. 2022), was nach dem 10/20 System erfolgen kann (Wille et al. 2011). Das ANT-Targeting kann durch CT oder MRT durchgeführt werden (Halpern et al. 2008). Auf diesem Gebiet kann bereits eine geringfügige Fehlplatzierung wesentliche Auswirkungen haben (Benninger und Schüpbach 2018). Eine neue Idee ist die Online-EEG-Analyse, die durch Mikroelektrodenaufzeichnungen generalisiert wird. Mikroelektrodenableitungen können im STN (Nucleus subthalamicus), Thalamus und Globus Pallidus erfolgen. Einzelableitungen können beispielsweise bei Pathophysiologien in den Basalganglien verwendet werden, um eine geringere Burst-Aktivität zu erreichen, wobei jedoch Abweichungen bis zu 2 mm auftreten können. Die Stimulation führt teilweise bis hin zu Verbindungen in eloquente periphere Gebiete (Krauss und Volkman 2004). Mögliche Stimulationsziele werden nachfolgend dargestellt (Jobst 2010).

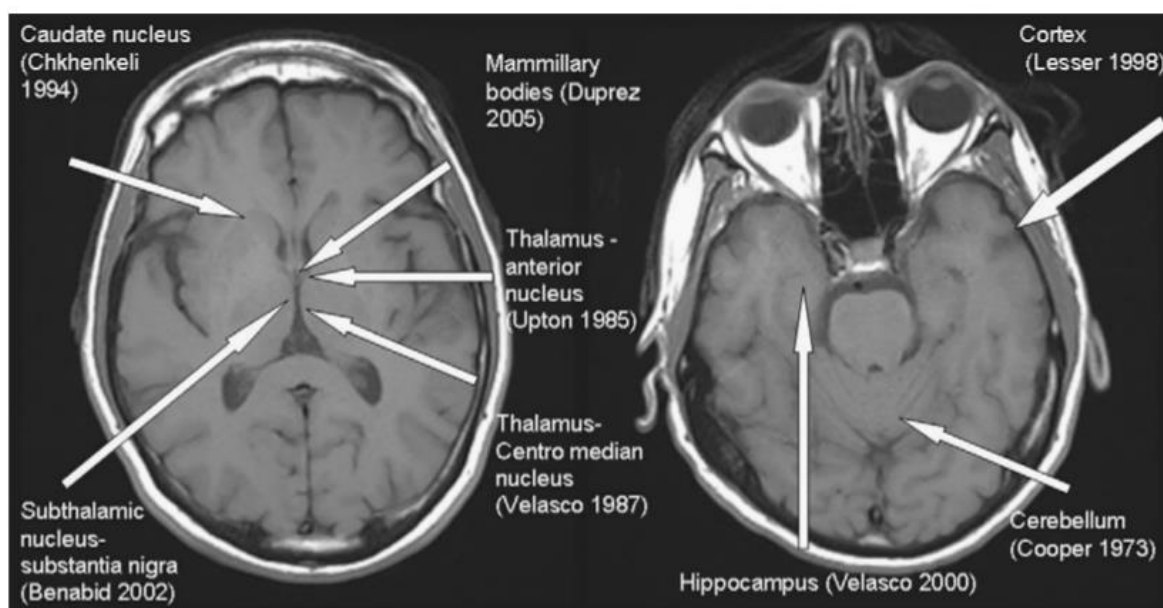


Abbildung 18 Mögliche Stimulationsziele bei DBS (Jobst 2010, S. 155)

Aus: Barbara Jobst, 2010, Brain stimulation for surgical epilepsy, *Epilepsy research* 89 (1): 154-161, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die Überprüfung der Wirkung der Stimulation ist besonders wichtig. Ein sogenannter Rekrutierungsrhythmus im EEG sollte beispielsweise nach einer Thalamusstimulation zu erkennen sein (Andrade et al. 2010). Hierdurch ist jedoch keine eindeutige Lokalisierung umsetzbar (Halpern et al. 2008). Im Spannungsbereich von 1–10 V werden zunächst Tests für die Erzeugung eines

Rekrutierungsrhythmus durchgeführt. Zur Kontrolle kann ebenfalls der Serumspiegel bestimmt werden. Ein durch Stimulation erzeugter Rekrutierungsrhythmus bedeutet eine gute Prognose für die Therapie (Hodaie et al. 2002). Für diesen Test wird jeweils eine Seite stimuliert. Dabei kann eine Impulsdauer von circa 450 Mikrosekunden eingestellt werden. Bei der Mikrostimulation erfolgt eine intraoperative Teststimulation der jeweiligen Zielgebiete unter Verwendung bestimmter Programmierparameter. Die Beurteilung erfolgt über Mikroelektrodenableitungen. Der Nachweis des Implantationsorts erfolgt durch verschiedene Reizantworten. Die Erstellung eines Nutzen-Risiko-Profiles vor der Implantation ist für die Therapie besonders wichtig (Krauss und Volkmann 2004). In Studien wird häufig eine Scheinstimulation zur besseren Vergleichbarkeit angewendet (Sprengers et al. 2014). Durch die Analyse von Nervensignalen können die Ergebnisse anhand der Erfassung elektrisch-chemischer Abhängigkeiten untersucht werden, was zu einer besseren Bewertung des Stimulationserfolgs führt. Dies gilt beispielsweise für die gezielte Mikrostimulation (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Nachfolgend sind verschiedene Arten von Rekrutierungsantworten dargestellt (Krauss und Volkmann 2004).

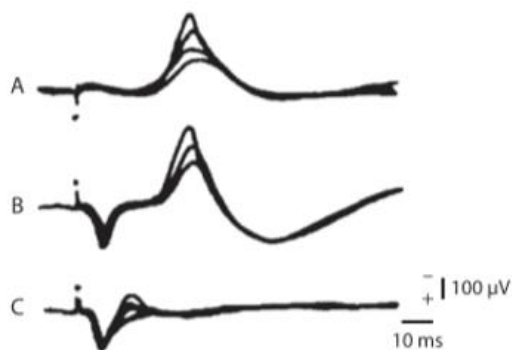


Abbildung 19 Arten von Rekrutierungsantworten (Krauss und Volkmann 2004, S. 324)

Aus: F. Velasco, M. Velasco, A. L. Velasco et al, 2004, Tiefe Hirnstimulation des Centrum medianum (CM) thalami bei der pharmakoresistenten Epilepsie, *Tiefe Hirnstimulation*, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

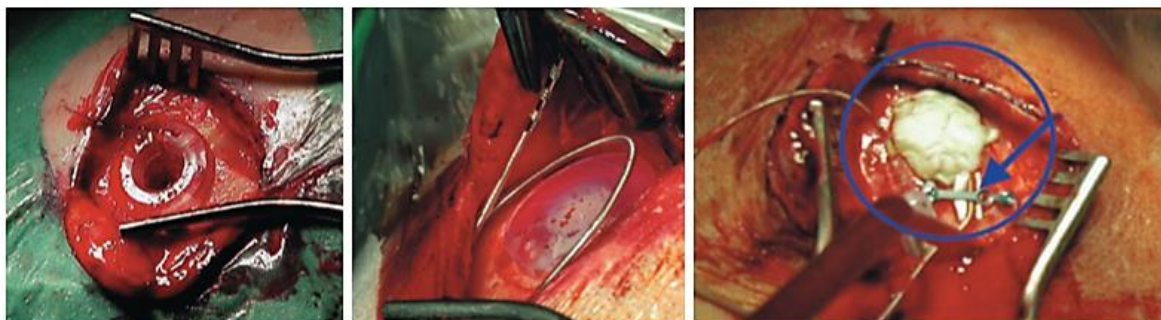
Die Implantation ist unter Vollnarkose durchführbar (Fisher et al. 2010). Dazu wird ein stereotaktischer Rahmen verwendet (Bewernick et al. 2012). 1947 ist erstmals eine Stereotaxie am Menschen durchgeführt worden. Betroffene können während des aktuellen Verfahrens halb-sitzend oder liegend positioniert werden. Um die Lagerung zu reproduzieren, wird auf Bodenstative zurückgegriffen. Für eine präzise Ansteuerung bedarf es einer Stereotaxie. So kann ein dreidimensionales



Arrangement erreicht werden. Bestimmte Position lassen sich über XYZ-Koordinaten oder Polarkoordinaten ermitteln. Dazu ist ebenfalls eine präzise kraniale Bildgebung notwendig. Der Referenzrahmen dient dabei der Orientierung. Als weitere Orientierungspunkte dienen die vordere und hintere Kommissur. Die Achse des stereotaktischen Koordinatensystems sollte senkrecht zur hinteren und vorderen Kommissurlinie stehen. Der Stereotaxie-Ring wird über Titanschrauben am Patienten befestigt. Zur Befestigung verwendet man einen Drehmoment-schlüssel (Krauss und Volkmann 2004). Beispielsweise kann für die Implantation ein Leksell-Ring zur Bestimmung der Kommissurlinie verwendet werden. Für gewöhnlich sollte eine Einstellung von 60 Grad in allen Koordinatenachsen-richtungen vorgenommen werden (Hodaie et al. 2002). Bei der Implantation von Elektroden für die TLE-Behandlung können okzipitale Bohrlöcher genutzt werden (Velasco et al. 2022), die sich an der Koronarnaht befinden (Hodaie et al. 2002). Die Bohrlöcher können hier in einer kommissura-posterioren Position angebracht werden. Die Einführung erfolgt über Führungshülsen. Oft wird zusätzlich eine additive Fixierungsnaht befestigt. Eine weitere Möglichkeit sind zusätzliche Titan-plättchen oder Bohrkappen. Unterstützend können teleradiologische Techniken oder Röntgenlokalisation erfolgen, wodurch sich die Elektrodenlage überprüfen lässt (Krauss und Volkmann 2004). Die Implantation der Elektroden kann einseitig oder beidseitig erfolgen (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Während der Operation erfolgt eine bipolare Kauterisierung (Benninger und Schüpbach 2018). Eine Generatorimplantation kann auch im Bauchraum erfolgen (Wille et al. 2011). Die Implantation des Generators erfolgt jedoch oft subklavikulär. Die Elektroden können in der Kalotte befestigt werden. Zum Impulsgenerator wird ein subkutanes Verbindungskabel geführt. Spätestens nach acht Jahren muss ein Wechsel des Geräts erfolgen. Mit sich selbst aufladenden Systemen ist sogar eine 15-jährige Laufzeit erreichbar (Benninger und Schüpbach 2018). Bei Erkrankungen wie etwa Depressionen kann es nötig sein, die Batterie täglich aufzuladen und diese bereits nach Monaten auszuwechseln (Bewernick et al. 2012). Die verwendeten Generatoren ähneln denen etablierter Herzschrittmacherfirmen. Die Parameter werden über Telemetrie eingestellt (DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme 2011). Bei der Programmierung ist ein sogenannter Soft-Start mit einem langsamen Amplitudenanstieg möglich. Die Abfrage erfolgt über einen

Telemetriekopf. Je nach Stimulationsarten gibt es auch zweikanalige Impuls-generatoren, die in subkutanen Taschen fixiert werden. Bereits im Jahr 1960 sind Elektroden zur Stimulation des Rückenmarks entwickelt worden (Krauss und Volkmann 2004).

In der nachfolgenden Darstellung sind mögliche Implantationsarten zu sehen (Krauss und Volkmann 2004).



**Abbildung 20** Mögliche Elektrodenimplanationsarten (Krauss und Volkmann 2004, S. 99)

Aus: J. Vesper, A. Sarem-Aslani, D. Hellwig, 2004, Systeme zur tiefen Hirnstimulation, *Tiefe Hirnstimulation*, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Stimulationsparameter sind entscheidend für den Therapieerfolg (Wang et al. 2021) und lassen sich programmieren. Dabei kann intermittierend stimuliert werden, wodurch im Parahippocampus ein hemmender Entzündungseffekt entstehen kann (Velasco et al. 2022). In der Periode zwischen den Stimulationen ist eine vier-minütige Pause möglich (Krauss und Volkmann 2004). Teilweise werden hierdurch schnellere Erfolge (Velasco et al. 2022) sowie eine längere Lebensdauer der Batterien erzielt (Halpern et al. 2008), was besser für das Gehirngewebe ist (Dell et al. 2019). Bei einigen Therapieformen wird kontinuierlich stimuliert (Velasco et al. 2022). Die Stimulation kann einseitig oder auch bilateral je nach Onset-Zone erfolgen. Bei SACS (subacute electrical stimulation) beträgt die Stimulationsfrequenz 130 Hz und die Spannung zwischen 2–3 V. Bei ANT liegt die Impulsdauer zwischen 300 und 450  $\mu$ s (Velasco et al. 2022) und die Frequenz reicht von 2–10 Hz (Li und Cook 2018). Beispielsweise kann die Stimulationszeit 30 s dauern, wobei biphasische Impulse besser zu sein scheinen. Die individuellen Parameter-einstellungen sind wichtig für ein gutes Ergebnis, da sich die Stimulation somit individuell optimieren lässt (Dell et al. 2019). Teilweise erfolgt eine schrittweise Erhöhung um 0,1 V, sodass bessere Ergebnisse erzielt werden (Wille et al. 2011).

Selbst ohne den Spannungsdoppler-Effekt kann eine hohe Spannung eingestellt werden (Krauss und Volkmann 2004). Die Nac-Stimulation erfolgt mit einer Impulsbreite von 90 ms, wobei die Spannung schrittweise auf etwa 4 V erhöht wird (Bewernick et al. 2012). Als Parameter für ANT-Stimulation eignet sich die Einstellung auf intermittierend mit 145 Impulsen. Danach empfiehlt sich für einige Minuten eine Pausierung der Stimulation (Fisher et al. 2010). Bei manchen Systemen ist eine automatische Anpassung der Hirnstimulationsparameter möglich (Benninger und Schüpbach 2018). Es besteht auch die Möglichkeit einer eigenständigen Stimulation (Müller et al. 2010). Besonders wichtig ist es, das therapeutische Fenster individuell zu bestimmen (Benninger und Schüpbach 2018). Unter den Stimulationsparametern spielen Stromstärke und Dauer eine zentrale Rolle (Jobst 2010).

Diese Stimulationsmethode ist teilweise effizienter als andere Behandlungsmöglichkeiten (Halpern et al. 2008). Für eine bessere Parameteranpassung zur Stimulation eignet sich das Closed-Loop-System (Li und Cook 2018), bei dem Biomarker verwendet werden können. Die Parameter lassen sich auf den jeweiligen Patienten über Aufzeichnungsfunktionen weiter anpassen. Um die Synchronisation zu messen, bietet sich die Nutzung des Papez-Kreises an. Evozierte Potentiale lassen sich mittels Mustererkennung detektieren und aufzeichnen. Als möglicher Biomarker kann die Abflachung dieser Reaktion verwendet werden. Zum Zeitpunkt einer niedrigeren Anfallswahrscheinlichkeit kann die Stimulation angepasst werden. Die Stimulation sollte im Falle von abnormaler Aktivität erfolgen. Hierbei muss ein zirkadianer Rhythmus erkannt werden. Interiktale Spikes können die Anfälle begünstigen oder beenden, was von der Erregungssituation im Gehirn abhängt (Dell et al. 2019). Für die Platzierung der Aufzeichnungselektroden wird ein Loch in die Dura mater oder Pia mater gebohrt. Bei solchen Aufzeichnungen werden APs in der Regel zusätzlich verstärkt. Für die intelligente Erfassung sind zudem Netzwerkkartierung und der Zeitpunkt der Stimulation entscheidend, um eine Reduktion spontaner Anfälle zu erreichen (Halpern et al. 2008). Zur Untersuchung der Stimulationswirkung ist die Gehirnkartierung bereits sehr lange bekannt (Jobst 2010). Algorithmen zur Vorhersage von Anfällen können diese Stimulationsart weiter vereinfachen (Hamani et al. 2005). Hierbei lassen sich die Anfälle um mehr als 50 % reduzieren. Eine signifikante Reduktion tritt oft nach Monaten ein

(Sprengers et al. 2014). Open-Loop-Systeme sind dagegen bezüglich intrinsischer Aktivität reaktionsunfähig (Jobst 2010).

### **Responsive Neurostimulation (RNS-Stimulation)**

Bei RNS werden Streifenelektroden für Echtzeitdaten verwendet (Claudio Pollo 2017). Nachdem eine pathologische elektro-kortikographische Aktivität erkannt wurde, erfolgt die RNS, wodurch die Anzahl der partiellen Anfälle reduziert werden kann. Es könnte sich um eine adjuvante Therapieform handeln, bei der individuelle Erkennungsparameter eingestellt werden können. Weiterhin können trotz der Therapie Benzodiazepine eingesetzt werden (Morrell 2011).

Bei der Behandlung sind 1000 Impulse pro Tag möglich. Um die variablen Anfallsbeginne voneinander zu unterscheiden, ist Targeting wichtig. Für die Stimulationsreaktion kommt es vor allem auf die Biomarker an. Bei RNS gibt es Flächenalgorithmen und Linienlängenalgorithmen. Der zweite Algorithmus erfolgt nach Amplituden und Spikes. Der erste eigentliche Stimulationszyklus wird etwa vier Wochen nach Beginn der Therapie eingeleitet. Eine unmittelbare Stimulation ist aber ebenfalls möglich. Bei einer direkten Positionierung innerhalb des Hippocampus erfolgt keine Reaktion, wodurch eine intrakranielle Überwachung möglich ist. Zudem kann das Leistungsspektrum aufgezeichnet werden. Hier besteht eine mögliche Korrelation mit spektralen Entladungen. In dieser Therapie ist vor allem ein klar definierter Beginn der Anfälle entscheidend. Zur besseren Diagnostik empfiehlt sich ein sEEG bzw. eine invasive Überwachung, mit der sich auch die Beteiligung des Thalamus-Kerns bei Anfällen nachweisen lässt. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, mit RNS die lokalen Feldpotenziale aufzuzeichnen (Claudio Pollo 2017).

Es besteht die Möglichkeit, das Stimulationsgerät selbst wieder aufzuladen oder ein Gerät mit einer austauschbaren Batterie zu wählen. Bei niedrigem Batteriestand wird ein Warnsignal abgegeben. Die Lebensdauer einer Batterie beträgt durchschnittlich etwa acht Jahre (Claudio Pollo 2017). Silber-Vanadiumpentoxid-Batterien werden beispielsweise für die Behandlung verwendet (Krauss und Volkmann 2004). Generell sind halbjährliche bis jährliche Kontrollen üblich, wobei

die Impedanz überprüft wird (Claudio Pollo 2017). Die Messung der Lastimpedanz ist ebenfalls wichtig, allerdings weist sie eine Ungenauigkeit von etwa 35 % auf. Zusätzlich sind eine ausreichende Amplitude und Impulsdauer entscheidend. Allgemein können Änderungen an Parametern vorgenommen werden, wie zum Beispiel eine veränderte Impulsbreite. Über einen Magneten können teilweise Funktionen deaktiviert werden (Krauss und Volkmann 2004). Der Strom sollte etwa bei 5 mA liegen. Bei Komplikationen kann der Strom oder die Frequenz reduziert werden. Die Ladungsdichte sollte  $2 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  betragen (Claudio Pollo 2017) und ist wichtig, um Gewebeschäden zu vermeiden die bei über  $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  auftreten können (Krauss und Volkmann 2004). Außerdem kann auch eine Änderung in eine monopolare Stimulation vollzogen werden. Besonders wichtig ist dabei eine gute Detektor-Empfindlichkeit (Simpson et al. 2022).

Generell ist noch keine optimale Stimulationsart festgelegt worden. Bei einer Frequenz von 50 Hz sind Entladung oder Krampfanfälle möglich. Sobald nach einem 50-Hz-Impuls eine Entladung im Sinne eines Anfallsauslösers erfolgt, deutet dies oft auf eine positive Prognose für eine sinusförmige Stimulation hin. Die Stimulation erfolgt durch die Nachbildung der epileptischen Entladungen. Zur Inhibierung werden Kurzimpulse und für Tests werden subdurale Elektroden verwendet. Nach jeder Detektion sollte ein kurzer Impuls erfolgen. Die reaktive Stimulation wird sowohl bei bilateralen als auch bei multifokalen Epilepsien eingesetzt. Bei rhythmischen Mustern ist vor allem die Elektrokardiographie zur Beurteilung entscheidend. Bei dieser Therapie ist eine intrakranielle Medikamentenverabreichung eine Möglichkeit. Eine geplante Stimulation kann aber genauso erfolgreich sein (Jobst 2010).

Diese Therapieform wird auch bei generalisierten sowie multifokalen Epilepsien eingesetzt. Des Weiteren findet sie Anwendung bei läSIONalen neokortikalen Epilepsien (Claudio Pollo 2017). Die Therapie findet auch Anwendung bei Depressionen als Begleiterkrankung von Epilepsie sowie zur Minderung von sonst unheilbaren partiellen Anfällen (Morrell 2011).

Die Therapie führt zu einer Reduzierung der SUDEP-Raten. Teilweise bestehen perioperative Risiken (Claudio Pollo 2017). Womöglich treten intraparenchymale Blutungen, Übelkeit oder Erbrechen auf (Morrell 2011).

Die Behandlung hilft bei Arbeitseinschränkungen, kann Stürze verhindern und wird vor allem dann eingesetzt, wenn der eloquente Kortex betroffen ist. Zudem kann damit das retikulo-thalamo-kortikale System beeinflusst werden (Claudio Pollo 2017). Durch die Therapie kann in manchen Fällen Anfallsfreiheit und eine verbesserte soziale Funktion erreicht werden. Trotz der möglichen schweren Nebenwirkungen, lassen sich selten neurologische Defizite beobachten (Morrell 2011).

Im Bereich der ANT ist eine Klasse-1-Evidenz bestimmt worden. Bei mTLE sollte der Hippocampus als Ziel dienen. Die Therapie sollte aber bei einem Ursprung der Epilepsie im Bereich des Temporallappens vermieden werden (Claudio Pollo 2017). Die Prognose durch die Stimulation ist bei HS ungünstig (Velasco et al. 2022). In diesem Fall bestehen höhere Impedanzen (Claudio Pollo 2017), da durch die Sklerose eine elektrische Weiterleitung verringert wird. Für ein besseres Ergebnis sollte eine quadripolare HC-Stimulation erfolgen und keine strukturelle Anomalie vorliegen (Li und Cook 2018). In Studien erfolgt zur Erfolgskontrolle oft ein Vergleich mit Patientenpopulationen, die durch Scheinstimulation behandelt worden sind (Morrell 2011). Die Patientengruppe mit diesem Gerät ist allerdings noch zu klein, um genaue Beurteilungen über das Verfahren abzugeben (Jobst 2010).

Nachfolgend kann man einen responsiven Neurostimulator erkennen (Jobst 2010).

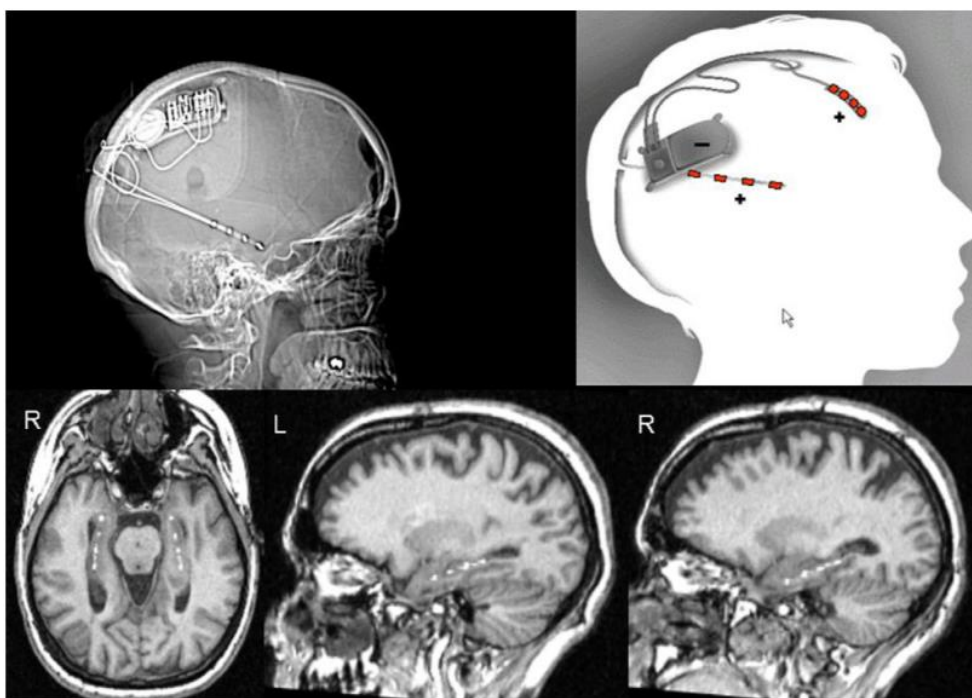


Abbildung 21 Responsiver Neurostimulator mit möglichen Tiefen- und Streifenelektroden (Jobst 2010, S. 159)

Aus: Barbara Jobst, 2010, Brain stimulation for surgical epilepsy, *Epilepsy research* 89 (1): 154-161, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

### Stimulation des zentromedianen Thalamuskerns (CM-Stimulation)

Die Velascos Group hat erste Versuche in diesem Bereich gewagt (Hamani et al. 2005). Alain Benabid ist maßgeblich an der Tiefenhirnstimulation beteiligt gewesen (McIntyre et al. 2004). Bei dieser anatomischen Struktur handelt es sich um einen vergleichsweise großen Kern (Krauss und Volkmann 2004).

Generalisierte Anfälle, insbesondere tonisch-klonische Anfälle, lassen sich mit CM-Stimulation therapieren (Schmitt et al. 2020). Bei LGS findet dieser Stimulationsort ebenfalls Anwendung (Andrade et al. 2010), ebenso wie bei tuberöser Sklerose, myoklonischen Anfällen und kortikaler Dysplasie (Alanazi und Alkhani 2022). Bei Zwangsstörungen oder generalisierten Epilepsien ist diese Therapie ebenfalls einsetzbar (Li und Cook 2018). Zudem wird diese Stimulation bei idiopathischer generalisierter Epilepsie mit einer höheren Erfolgsrate angewendet. Durch die Therapie kann ebenfalls das verbale Gedächtnis verbessert werden. Diese

Stimulationsart lässt sich auch bei frontozentraler partieller Epilepsie und Frontallappenepilepsie anwenden. Komplexe fokale Anfälle sind für diese Art der Behandlung nicht geeignet (Hamani et al. 2005). Refraktäre Bewegungsstörungen können eine weitere Indikation für diese Therapie sein (McIntyre et al. 2004). Diese Stimulationsart wird auch bei atypischen Absencen angewendet (Jobst 2010).

Die Tiefenelektrode kann im Bereich des Thalamus operativ platziert werden (Hacke 2019). Die Stimulation der CM-Ränder kann bilateral erfolgen und so die elektrische Impulskontrolle verändern. Ferner kann es bei guter Lead-Platzierung zu einer Anpassung der ZNS-Netzwerke kommen. Mithilfe der neuronalen Bildgebung kann im Bereich der Stimulation eine Hyperintensität im CM sichtbar sein. Die beste Prognose für diese Stimulationstherapie wird durch ventrolaterale sowie inferolaterale Stimulation des CM erreicht (Alanazi und Alkhani 2022). Bei dieser Stimulationsform lässt sich eine Projektion zur Großhirnrinde sowie eine Hyperpolarisation retikulärer Neuronen vermerken, sodass sich diese zur Therapie von LGS eignet (Halpern et al. 2008). Dadurch können auch diffuse thalamische Projektionssysteme aktiviert werden, was auf eine reziproke Konnexion mit dem Kortexbereich zurückzuführen ist (Krauss und Volkmann 2004). Durch die Stimulation kann möglicherweise eine Depolarisationsblockade sowie eine veränderte kortikale Aktivität auftreten, die wiederum Einfluss auf axonale Elemente haben kann. Dabei besteht eine mögliche Dekonnektion zur somatischen und axonalen Aktivität. Durch den Reizimpuls kann teilweise eine Depolarisierung oder Hyperpolarisierung erfolgen. Projektionsneuronen sowie afferente Inputs oder Axone aus dem Globus pallidus internus können aktiviert werden. Eine chirurgische Ablation kann zu ähnlichen Auswirkungen führen (McIntyre et al. 2004). Durch die Stimulation kann das nicht spezifische thalamische System miteinbezogen werden, wodurch eine thalamo-kortikale Synchronisation angestrebt wird, um eine Unterbrechung der Anfälle zu erreichen. Innerhalb eines Jahres kann teilweise eine Reduktion der Medikamentendosis erzielt werden (Krauss und Volkmann 2004). Bei der CM-Stimulation ist möglicherweise auch der retikuläre Kreislauf beteiligt (Li und Cook 2018).

Teilweise können anhaltende Stimulationseffekte erreicht werden. Eine erfolgreiche Desynchronisation kann eine geringere Anfallsaktivität ermöglichen. Außerdem sind



weniger frontale Spikes in den frontalen Regionen festgestellt worden (Li und Cook 2018). Die Behandlung wird immer dann eingesetzt, sobald konservative Methoden versagen. Möglicherweise hat sie residuale Effekte und ist teilweise besser geeignet als eine Corpuscallosotomie. Bei bilateraler Stimulation können die Anfälle um bis zu 30 % reduziert werden (Krauss und Volkmann 2004).

In Zusammenhang mit LGS kann diese Stimulation zu einer kognitiven Verbesserung führen (Andrade et al. 2010) ebenso wie zu sozialen oder geistigen Verbesserungen, selbst bei Hirnanomalien. Des Weiteren treten bei dieser Erkrankung bis zu 50 % weniger Anfälle auf. In einigen Fällen wird sogar eine völlige Anfallsfreiheit erreicht (Alanazi und Alkhani 2022).

### **Stimulation der anterioren Nuclei thalami (ANT-Stimulation)**

Bereits 1980 ist mit dieser Stimulationsmethode eine geringere Anfallsfrequenz erreicht worden (Schmitt et al. 2020). Bei circa 90 % der Patienten, die für DBS in Betracht kommen, wird eine ANT-Stimulation durchgeführt (Li und Cook 2018). Diese bezieht sich auf die vordere Thalamus-Region, welche für die Ausbreitung von Anfällen wichtig ist (Hodaie et al. 2002). Dieser Bereich des Gehirns ist Teil des limbischen Systems (Jobst 2010). Bei dieser Stimulationsmethode kann eine bessere Stereotaxie erfolgen (Dell et al. 2019). Dies liegt daran, dass das Gebiet, das stimuliert wird, von basalen Strukturen weit entfernt ist. In Tiermodellen ist diese Therapie oft erfolgreich (Halpern et al. 2008). Bei dieser Stimulationsart können bilaterale Elektroden verwendet werden (Fisher et al. 2010). Diese Therapie wird in der Regel angewendet, wenn der epileptische Herd im Falle von TLE in einer eloquenten Hirnregion liegt. Wenn dieser im Subiculum oder in der Amygdala vorliegt, wurde bereits bei Nagetieren eine Reduzierung der Anfallsschwere festgestellt (Wang et al. 2021). Die Kerne, die während der Stimulation beteiligt sind, weisen in der Regel subkortikale Verbindungen auf. Es handelt sich um eine Relaisstruktur, die für die Ausbreitung von Anfällen entscheidend ist. Darüber hinaus besteht eine Verbindung zum präfrontalen Kortex (Dell et al. 2019). Die bekannte SANTE-Studie befasst sich ebenfalls mit der ANT-Stimulation (Li und Cook 2018).

Die erzielten erfolgreichen Ergebnisse von Anfallsverringering bis hin zur Anfallsfreiheit bei Studienteilnehmern mit refraktärer Epilepsie werden nachfolgend dargestellt (Fisher et al. 2010).

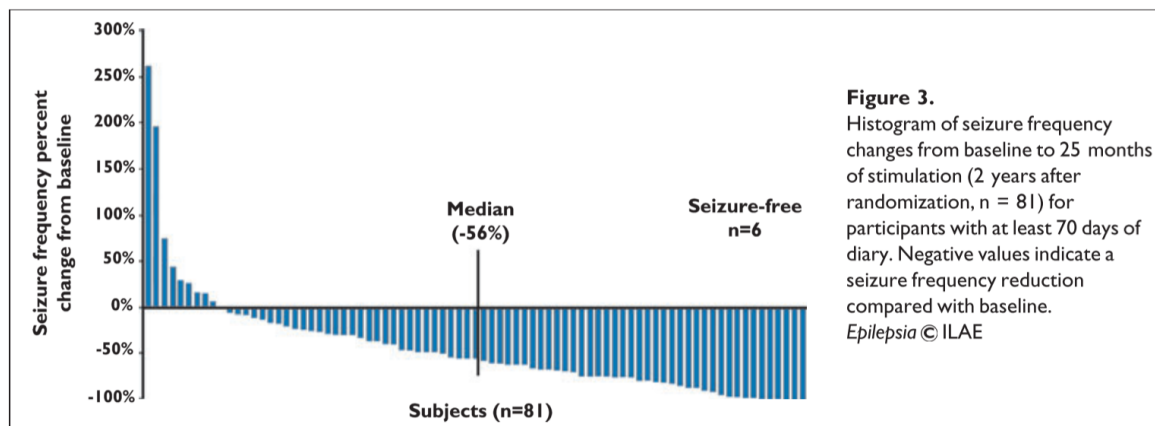
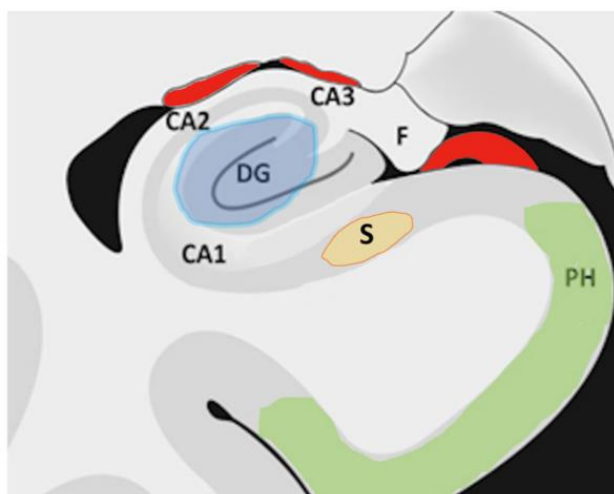


Abbildung 22 Ergebnisse zur Anfallsreduktion bei ANT in der SANTE-Studie (Fisher et al. 2010, S. 904)

Aus: Fisher et al., 2010, the SANTE Study Group, Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy, *Epilepsia* 51 (5), S. 899–908, Lizenz: CC BY-SA 4.0 DEED

Für eine Erregungshemmung können die Elektroden am Subiculum platziert werden. Der Hippocampus kann in CA1/2/3 und 4 eingeteilt werden. Im ersten Teil der Bildgebung sind zahlreiche GABAerge Neuronen erkennbar, während im dritten Bereich möglicherweise Sharp-Waves auftreten. Beide Bereiche können für eine interiktale Aktivität verantwortlich sein, die durch eine spezifische Netzwerk-Oszillation und eine veränderte Ausbreitungsaktivität entstehen kann (Dell et al. 2019). Diese Stimulationsart wird angewendet, wenn keine andere adäquate Therapie mehr möglich ist, um die Anfallsneigung zu beeinflussen. Es besteht jedoch das Risiko einer möglichen sekundären Generalisierung aufgrund des lokal ausgelösten Metabolismus infolge der Stimulation. Dabei spielt der dorsomediale Kern des Thalamus bei der Aufrechterhaltung des Anfalls eine Rolle. Die Behandlung ist bei mehreren Anfallsarten möglich und während der Therapie treten keine neuen Anfallstypen auf. Der Erfolg der Behandlung ist oft unmittelbar zu erkennen. Dies bietet einen entscheidenden Vorteil gegenüber Medikamenten (Hodaie et al. 2002). Oft wird ein transventrikulärer Ansatz als Zugangsweg gewählt. Es wurde jedoch festgestellt, dass ein postventrikulärer oder ein extraventrikulärer Ansatz möglicherweise effektiver sein könnte (Simpson et al. 2022).

Nachfolgend sind mögliche Stimulationsziele im Temporallappen dargestellt (Velasco et al. 2022).



**Abbildung 23** Mögliche Ziele im Temporallappen: Gyrus dentatus (DG), Subiculum (S), Parahippocampus (PH), Hippocampus (Bereiche CA1/2 und 3) (Velasco et al. 2022, S. 4)

**Aus:** Velasco et al., 2022, Deep Brain Stimulation for Refractory Temporal Lobe Epilepsy. Current Status and Future Trends, *Frontiers in neurology* 13:796846, Lizenz: CC BY-SA 4.0 DEED

Die ANT-Stimulation findet sogar Anwendung bei partieller Epilepsie mit Bewusstseinsverlust und TLE. Bei etwa 200 Personen in deutschsprachigen Regionen wird diese Stimulationsart angewendet (Schmitt et al. 2020). Das Dravet-Syndrom stellt eine weitere Indikation für die ANT-Stimulation dar, insbesondere, wenn eine Pharmakoresistenz oder ein nicht resezierbarer Herd vorliegt. Bei SMEI wird diese Stimulationsart ebenfalls eingesetzt (Andrade et al. 2010). Diese Stimulationsart kann auch zur Therapie von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Jobst 2010) oder spontan wiederkehrenden Anfällen eingesetzt werden (Wang et al. 2021). Das LGS und fokale Anfälle sind eine weitere Indikation für die ANT-Stimulation. Darüber hinaus kann diese Stimulationsmethode im Fall von limbischen Epilepsien verwendet werden. Bei einem fokalen, frontalen oder limbischen Beginn der Anfälle kann auch mittels ANT stimuliert werden (Li und Cook 2018). Die Behandlung wird ebenfalls bei sekundärer Generalisierung (Fisher et al. 2010) oder bei Parietal- und Okzipitallappenepilepsie eingesetzt (Dell et al. 2019). Diese Stimulationsart wird außerdem bei Spike-Waves und ictalen Ausbrüchen angewendet, da in solchen Fällen eine besonders hohe Verletzungsgefahr besteht (Hodaie et al. 2002). Durch diese Art der Stimulation kann außerdem der intralaminäre Thalamuskern innerviert werden (Schmitt et al. 2020), was zu einer

krampflosenden Wirkung führen kann. Durch eine hochfrequente Stimulation können mögliche Gewebeschäden entstehen (Wang et al. 2021). Durch diese hohen Frequenzen kann es auch zu einer extrazellulären Kaliumakkumulation kommen, die beispielsweise einen Einfluss auf mTLE haben kann (Fisher et al. 2010). Außerdem kann die Wirkung mit der Änderung neuronaler Schaltkreise zusammenhängen (Wang et al. 2021).

Durch SACS treten weniger spontane Anfälle auf. Durch eine Hypoperfusion im SPECT kann diese Methode sichtbar gemacht werden. Dies ist auf eine höhere Anzahl an Benzodiazepin-Rezeptoren zurückzuführen, die mehr GABA-Transmitter freisetzen (Velasco et al. 2022), wodurch eine verstärkte Benzodiazepin-Rezeptorbindung entsteht (Dell et al. 2019). Im Hippocampusbereich können zudem evozierte Potentiale entstehen (Li und Cook 2018). Durch eine geringe Frequenz kann ein höheres Anfallsrisiko entstehen. Des Weiteren lassen sich mittels Stimulation intrinsische Feuermuster erkennen, die die Zielstruktur inaktiv machen (Dell et al. 2019) und die thalamischen Efferenzen beeinflussen. Dabei kann der somatosensorische und motorische Kortex aktiviert werden. Die pathologische Netzwerkfunktion kann hierdurch gestört werden. Zusätzlich kann die synaptische Aktivität ebenso wie die somatische Aktivität gehemmt werden (McIntyre et al. 2004). Die Wirkung könnte auf Projektionen der elektrischen Aktivität in frontale und temporale Strukturen zurückzuführen sein (Fisher et al. 2010). Bei dieser Stimulationsform können außerdem kortikale Projektionen (Simpson et al. 2022), insbesondere Projektionen zum präfrontalen Kortex entstehen (Claudio Pollo 2017).

Durch die Stimulation mit Einfluss auf den cholinergen Schaltkreislauf kann sowohl eine krampflosende Wirkung als auch eine verbesserte Gedächtnisleistung erreicht werden (Wang et al. 2021).

1937 ist der Papez-Kreis entdeckt worden (Dell et al. 2019). Dieser ist ein limbischer Schaltkreis, der mit dem Hippocampus verbunden ist (Li und Cook 2018). Dabei besteht ein Rückkopplungskreislauf zwischen der kortikalen und subkortikalen Ebene, der die Funktionsweise der Basalganglien beeinflussen kann (Benninger und Schüpbach 2018). Nach der Stimulation lässt sich die Beteiligung des Hippocampus durch einen aufgezeichneten Theta-Rhythmus sichtbar machen.

Überdies kann das limbische System durch ANT-Stimulation beteiligt sein (Dell et al. 2019). Wenn der Papez-Kreis in Folge der Stimulation beteiligt ist, kann das eine prokonvulsive Wirkung ausüben. Ein inhibierender Effekt entsteht hierbei durch hochfrequente Stimulation (Schmitt et al. 2020). Im nachfolgenden Bild werden die beteiligten Strukturen des Papez-Kreises visualisiert (Dell et al. 2019).

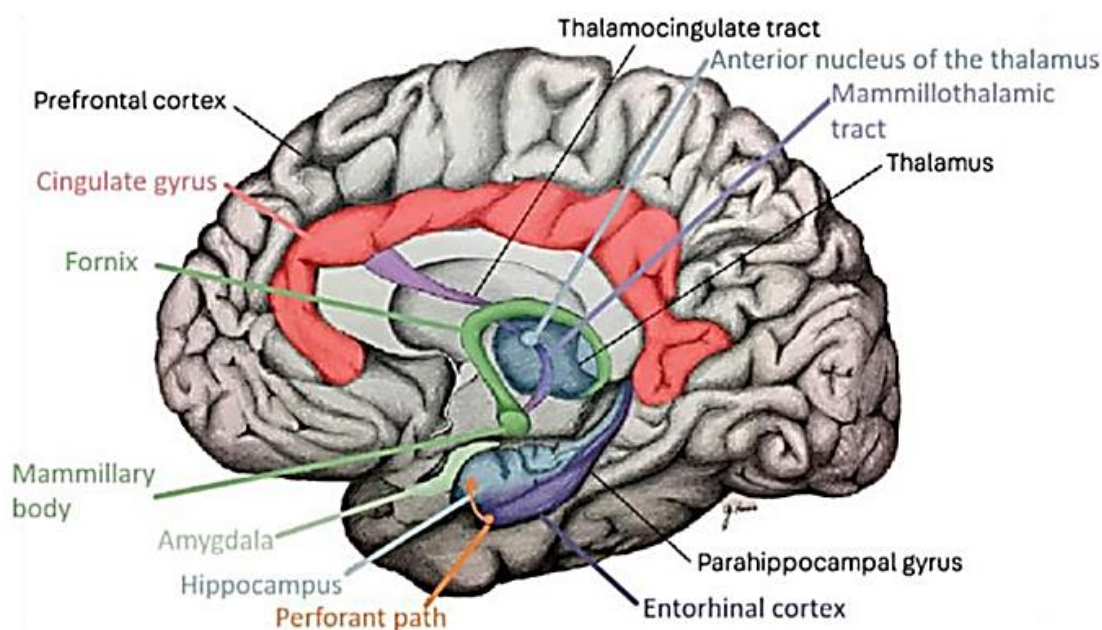


Abbildung 24 Papez-Kreislauf zwischen limbischen Systemen (Dell et al. 2019, S. 3)

Aus: Katrina L. Dell PhD et. al., 2019, Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization, *Current treatment options in neurology* 21 (10): 47, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Bei fokalen pharmakoresistenten Epilepsien treten in Folge dieser Therapiemethode deutlich weniger Anfälle auf, insbesondere bei einem Anfallsbeginn im Temporallappen. In einigen Fällen bleiben Behandelte für Monate anfallsfrei (Schmitt et al. 2020). Wenn das Dravet-Syndrom vorliegt, kann sich die Anfallshäufigkeit teilweise um die Hälfte reduzieren und die Therapie trägt wiederum dazu bei, einen möglicherweise auftretenden Myoklonus zu verbessern (Andrade et al. 2010). Durch ANT-Stimulation kann ein geringeres Anfallsstadium und eine geringere Anfallsausbreitung erzielt werden. Ebenfalls kann die Therapie zu geringen paroxysmalen Entladungen führen und die Anfallsschwelle erhöhen. In einigen Fällen verbessert sich auch die Gedächtnisfunktion. Diesbezüglich könnte der entorhinale Kortex ein mögliches Ziel sein (Wang et al. 2021). Tendenziell kann auch die Temporallappenfunktion verbessert werden. Durch eine hochfrequente

Stimulation lassen sich im Temporallappenbereich weniger interiktale Spikes nachweisen. Teilweise können die Anfälle um bis zu 70 % reduziert werden. Synchrone Aktivitäten können unterdrückt (Velasco et al. 2022) und der Kortex durch die Stimulation reguliert werden (Dell et al. 2019). Durch höhere Frequenzen können lokale Feldpotentiale desynchronisiert werden. Des Weiteren kann die Stimulation die Hintergrundaktivität verringern (Dell et al. 2019).

Außerdem sind neuropsychologische Erfolge verzeichnet worden ebenso wie verstärkte Depressionen (Li und Cook 2018). Womöglich tritt eine Anfalls-generalisierung auf. Dennoch kann diese Stimulation ein Gleichgewicht der Erregung herstellen. Der Adenosinspiegel kann ansteigen und Veränderungen im Serotoninkonzentrat verursachen. Bei bilateraler ANT-Stimulation kann die Einstellung von 120 Hz und 2,5 V zu einem positiven Resultat führen (Dell et al. 2019). Die Therapie soll zur Reorganisation von Gehirnschaltkreisen und so beispielsweise zu weniger generalisierten tonisch-klonischen Anfällen beitragen. Bei bitemporaler mesialer Epilepsie wurden in der Regel gute Prognosen festgestellt (Halpern et al. 2008). Nach dieser Therapie sind keine Stimmungsveränderungen vermerkt worden. Teilweise ist sogar eine monatelange Anfallsfreiheit eingetreten. Durch die Therapie können komplex-partielle Anfälle vermindert werden (Fisher et al. 2010).

Die Therapie führt zu besseren Prognosen bei Epilepsien aus der Schläfenregion ganz im Gegensatz zu einem diffusen Anfallsursprung oder Anfallsursprüngen aus occipitalen, parietalen oder frontalen Regionen, in denen schwerwiegende Nebenwirkungen möglich sind. Dazu zählen Parästhesie oder der SE (Fisher et al. 2010). Im Falle solcher Nebenwirkungen empfiehlt sich ein Wechsel zur bipolaren Stimulation (Simpson et al. 2022). Teilweise sind neue Anfallstypen oder auch eine schwere Depression beobachtet worden. Dennoch ist ebenso eine Verringerung von Depressionssymptomen möglich. Positiv ist zu vermerken, dass nach der Behandlung die Anzahl der Verletzungen durch Anfälle geringer ist. Jedoch kann es bei dieser Therapie auch zu Anfällen kommen, die durch die Stimulation bedingt sind (Fisher et al. 2010). Bei fokalen Epilepsien hat diese Therapieform teilweise signifikante Erfolge verzeichnen können. Die Behandlung kann dazu beitragen, dass sich der SE verzögert. In Tiermodellen sind zu Teilen auch Auswirkungen durch

die Therapie ausgeblieben. Niedrige Frequenzen können ebenfalls mögliche Anfälle auslösen (Jobst 2010). Zusätzlich kann die Therapie durch die Beeinflussung des mammilothalamischen Trakt-Terminals zu einer Verringerung der Frontallappenanfälle führen. Bei 3 % der Fälle kommt es nach der Stimulation zu vermehrten Anfällen. Es ist auch möglich, dass eine Photopie auftritt. Geräteschäden können Verletzungen des Gewebes verursachen. In neuropsychologischen Tests sind bessere Ergebnisse aufgezeichnet worden. Meistens ist ein erneuter Eingriff nur bei einem Batteriewechsel erforderlich (Simpson et al. 2022).

Bei Temporallappenanfällen ist die Repräsentationsgruppe groß genug zur Beurteilung dieses Stimulationsverfahrens (Simpson et al. 2022). Die Stimulation soll die ictale Ausbreitung verhindern und findet Anwendung, falls bei einer temporo-medialen Resektion psychische Auswirkungen zu befürchten sind (Claudio Pollo 2017).

### **Hippocampus-Stimulation (HC-Stimulation)**

Bei circa 90 % der Betroffenen, die für DBS in Betracht kommen, wird eine Hippocampus-(HC)-Stimulation durchgeführt (Li und Cook 2018). Hippocampuszellen erzeugen Mikroschaltkreise, wodurch eine gute Modulation möglich wird. Dieser Teil des Gehirns ist für die Erinnerungen verantwortlich (Dell et al. 2019). In der Regel werden bei diesem Verfahren Tiefenelektroden und Elektrodengitter zur Aufzeichnung verwendet (Halpern et al. 2008). Durch diese Therapie ist eine verkürzte Nachentladungszeit möglich. Des Weiteren können komplex-partielle Anfälle durch die Behandlung vermieden werden (Claudio Pollo 2017). Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass eine positive Therapieprognose besonders dann besteht, wenn die Anfälle im Hippocampus beginnen. Ein gutes Ziel scheint dabei der rechte dorsale Hippocampus oder das mediale Septum zu sein. Im medialen septalen Nucleus sind oft pathologische Strukturen aufgrund möglicher neuronaler Verluste vorhanden. Bei dieser Therapieart wurden verbesserte kognitive Effekte verzeichnet (Wang et al. 2021). Teilweise ist sogar eine geringere interiktale paroxysmale Aktivität eingetreten (Halpern et al. 2008). Die Therapie weist ebenfalls gute Langzeiteffekte auf. Die Responder-Rate liegt teilweise bei 70 %. Bei HS sollte

eine Spannung ab einem Volt sowie quadripolare Elektroden und eine biphasische Pulswelle verwendet werden (Claudio Pollo 2017).

### **Stimulation des ventral intermediate nucleus (VIM-Stimulation)**

Das Ziel bei dieser Stimulation ist der ventrale Zwischenkern (Wille et al. 2011). Da es sich um ein sehr kleines Ziel handelt, ist die Implantation schwieriger. Hierbei besteht die Gefahr von Gangstörungen oder Dysphagie (Benninger und Schüpbach 2018). Die Behandlung wird bei progressiver myoklonischer Epilepsie angewendet. Dies liegt an der gestörten Übererregbarkeit, die bei dieser Erkrankung auftritt. Es besteht die Möglichkeit von teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen (Wille et al. 2011). Diese Form der Stimulation ist eigentlich für die Therapie von Tremoren bekannt (Benninger und Schüpbach 2018). Bei dieser Therapieform treten weniger myoklonische Anfälle auf (Wille et al. 2011). Durch diese Stimulationsform sind mögliche Dysästhesien durch limbische Afferenzen zu erwarten. Kontraktionen können ebenfalls durch die Stimulation ausgelöst werden. Das kann im Sinne einer Bein-, Arm- und Kopfrepräsentation oder sogar einer Ataxie erfolgen (Krauss und Volkmann 2004).

### **Stimulation des Nucleus accumbens (Nac-Stimulation)**

Die Nac-Stimulation wird vorwiegend bei partiellen Epilepsien (Schmitt et al. 2020) und bei Patienten, die nicht auf verschiedene Klassen von Antidepressiva ansprechen, eingesetzt. Der neuronale Metabolismus kann normalisiert werden und in vielen Fällen kann eine bessere kognitive Funktion erreicht werden. Dennoch scheint die Nac-Stimulation mutmaßlich verstärktes Schwitzen auszulösen (Bewernick et al. 2012). Die Therapie lässt sich auch bei behandlungsresistenten Depressionen und Angstzuständen einsetzen. Dadurch wird eine stabile bessere Lebensqualität erreicht. Die Nac-Stimulation hat eine anxiolytische Wirkung. Bei dieser Stimulation sind keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt worden. Es besteht die Möglichkeit, die psychische Gesundheit und



Sprachkompetenz zu verbessern. Selbst nach vier Jahren ist teilweise keine Verschlechterung des Zustands zu vermerken (Bewernick et al. 2012).

Bei der Stimulation kann ein Mikroläsionseffekt auftreten. Durch die im Gehirn angebrachte Elektrode kann eine Mikroläsion entstehen, was zu einem Läsionseffekt führen kann (Schmitt et al. 2020). Durch diesen Mikrothalamie-Effekte kann bereits eine positive Wirkung eintreten (Dell et al. 2019). Der Effekt kann durch Gewebeerregung entstehen, was zu einer beeinträchtigten Therapiebeurteilung führt. Zur genaueren Bestimmung werden evozierte Potentiale durch intraoperative Ableitung vermerkt. Hierbei werden Frequenzen unter 100 Hz im somatosensorischen Bereich eingesetzt (Krauss und Volkmann 2004). Dieser Effekt dauert teilweise ein Jahr an. Das anfängliche Ergebnis kann durch das Device verlängert werden. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt, weshalb sich ein möglicher Placeboeffekt nicht ausschließen lässt. Vielleicht besteht eine mögliche Verbindung zwischen Stimulations-on und -off (Hodaie et al. 2002). Diese steht in keinem Zusammenhang mit der Langzeitwirkung (Fisher et al. 2010).

### **Stimulation des Nucleus caudatus**

Durch die Beteiligung der Caudate-Schleife während der Stimulation kann es zu einer Aktivierung der HCN (head of the caudate nucleus) kommen. Hierdurch verringert sich bei einer Frequenz zwischen 4–8 Hz womöglich die interiktale Aktivität (Halpern et al. 2008). Eine solche Wirkung kann nur durch eine niederfrequente Stimulation erzielt werden (Jobst 2010).

### **Stimulation des Globus pallidus internus (GPi-Stimulation)**

Die Stimulation in diesem Bereich erfolgt mit etwa 1–3 mA (sogenannte Mikrostimulation). Die Impulsbreite beträgt zwischen 120 und 210  $\mu$ s. Der anatomische Bereich, der stimuliert wird, ist vom Globus pallidus externus umgeben. Der Tractus opticus befindet sich in dessen Nähe. Daher kann es zu möglichen Lichtblitzen nach Implantation kommen. Außerdem sind epigastrische Missempfindungen möglich. Häufig werden monopolare Tests durchgeführt, die zu

möglichen synchronen Muskelzuckungen führen können. Die Anwendung dieser Stimulationsart erfolgt jedoch hauptsächlich in Verbindung mit Parkinson. Für bessere Ergebnisse wählt man die geringste Reizschwelle mit dem gewünschten Effekt (Krauss und Volkmann 2004).

### **Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN-Stimulation)**

Bei dieser Stimulationsart empfiehlt es sich, eine Frequenz von 130 Hz und eine Impulsdauer von 90  $\mu$ s zu verwenden. Bei diesem Stimulationsgebiet erfolgt eine Abgrenzung durch Makrostimulation. Dabei sollten Sprache und Blickwendungen nicht beeinträchtigt werden, insbesondere da sich in diesem Gebiet okulo-motorische Fasern in der Nähe befinden. Vegetative Nebenwirkungen können ebenfalls durch diese Stimulation auftreten (Krauss und Volkmann 2004). Bei motorischen Anfällen (Li und Cook 2018), refraktären partiellen Anfällen oder zentroparietaler Dysplasie wird ebenfalls die STN-Stimulation angewendet (Halpern et al. 2008). Hingegen wird bei partiellen Anfällen der Nucleus subthalamicus stimuliert (Hamani et al. 2005). Diese Stimulation wird auch in der Parkinson-Therapie in Betracht gezogen (Benninger und Schüpbach 2018). Durch die Stimulation kann es zu einem größeren, extrazellulären GABA-Anstieg mit der jeweiligen Stimulationsstärke kommen. Generell können GABAerge Bahnen beeinflusst werden. Bei Tierversuchen ist zudem eine erhöhte Aktivität von Neuronen des Globus pallidus vermerkt worden. Über fMRT oder PET kann dabei auf mögliche Wirkmechanismen untersucht werden (McIntyre et al. 2004). Bei dieser Stimulationsmethode besteht außerdem die Gefahr, während der Implantation die Capsula interna zu aktivieren und dadurch mögliche Muskel-krämpfe zu erzeugen. Außerdem wird eine mögliche Apathie und Depression riskiert, wenn zur Behandlung dopaminerge Medikamente abgesetzt werden (Benninger und Schüpbach 2018). Durch die Stimulation des STN ist eine Hemmung der Substantia nigra pars reticulata möglich (Jobst 2010). Diese Therapieform führt ebenfalls zu einer exzitatorischen Kontrolle und zu elektrischen Hemmungen (Krauss und Volkmann 2004).

Bei dieser Stimulationsart können Anfälle um 23 % reduziert werden (Li und Cook 2018). Patienten zeigen zum Teil sehr unterschiedliche Reaktionen. Beispielsweise kann deren Lichtempfindlichkeit vermindert werden. Eine bessere Feinmotorik ist durch die Therapie ebenfalls möglich (Wille et al. 2011). In Tiermodellen hat die STN-Stimulation die Epilepsieaktivität gehemmt, wodurch eine verminderte Glukosestoffwechselaktivität festgestellt wurde. Eine Läsion an dieser Stelle hat dabei ähnliche Auswirkungen wie eine Hochfrequenzstimulation ausgelöst (McIntyre et al. 2004). Die Behandlung kann zu Gedächtnisverlust und psychischer Beeinflussung führen (Fisher et al. 2010). Es kann auch erreicht werden, dass weniger Antiepileptika verabreicht werden müssen und eine mögliche polysynaptische Hemmung eintritt. Des Weiteren kann die Aufmerksamkeit gesteigert werden. Die Verringerung von Anfällen hängt hier von der spezifischen Erkrankung ab (Krauss und Volkmann 2004).

#### **Stimulation des Cerebellums (CB-Stimulation)**

1970 sind erste Untersuchungen bezüglich Epilepsie und DBS durchgeführt worden. Dabei ist ebenfalls eine Kleinhirnstimulation vollzogen worden (Li und Cook 2018). Zuerst wurden Tierversuche am Vorderlappen des Kleinhirns durchgeführt, um die Sicherheit der Stimulation zu überprüfen (Jobst 2010). Hier kann eine bilaterale superior-mediane Stimulation angewendet werden (Li und Cook 2018). Durch diese Stimulationsmethode lassen sich die amygdalohippocampalen Bereiche regulieren (Li und Cook 2018). Bei der Stimulation werden die Purkinje-Zellen auf supradentaler Ebene aktiviert. In der Regel können infolge einer Langzeit-CB-Stimulation weniger Grandmal-Anfälle auftreten (Halpern et al. 2008).

In vielen Studien wird angenommen, dass die Behandlung in diesem Bereich beim Menschen unwirksam ist (Jobst 2010). Bisher sind auch bei dieser Stimulation keine signifikanten Ergebnisse festgestellt worden. Allerdings lässt sich durch die Stimulation eine bessere psychische Stimmung erzielen. Damit besteht eventuell die Möglichkeit, dass die Therapie zu sozialen Verhaltensverbesserungen führt. Ein verbessertes visuell-räumliches sowie ein besseres verbales Gedächtnis zählt ebenfalls zu den möglichen Erfolgen (Sprengers et al. 2014).

### **Weitere mögliche Stimulationsziele**

Als weitere Stimulationsziele gibt es den Fornix, die Corpora mamillaria (CMC) (Halpern et al. 2008), den anterioren Schenkel der Capsula interna (ALIC) oder den subgenualen cingulären Cortex (Cg25) (Bewernick et al. 2012). Eine weitere mögliche Region für die Stimulation ist der Nucleus ventrooralis posterior (Vop). Dieser ist an epileptischen Syndromen beteiligt. Hier wird versucht, eine Netzwerkunterbrechung zu erreichen (Claudio Pollo 2017). Ebenfalls ist eine Stimulation der Substantia nigra pars reticulata möglich (SNr). Durch Stimulation in diesem Gebiet können weniger Absence-Anfälle auftreten (Krauss und Volkmann 2004). Ein weiteres mögliches Stimulationsziel ist die kaudale Zona incerta (Jobst 2010) oder der Nucleus parafascicularis (Pf). Hierbei können jedoch auch Schmerzen eine Folge der Therapie sein (Krauss und Volkmann 2004).

### **Ergebnis**

Insgesamt gibt es durch die Neurostimulation eine mögliche Langzeitwirkung. Nach Jahren vergrößert sich zumeist der Stimulationseffekt und in Bezug auf die Erkrankung tritt eine Besserung ein (Andrade et al. 2010). Das heißt, dass nach Jahren der erfolgten Implantation eine fortschreitende Anfallsregression auftritt (Li und Cook 2018). Dies gilt jedoch nur für bestimmte Ätiologieformen (Dell et al. 2019).

Die Gesamtkomplikationsrate liegt bei etwa 6,5 % (Li und Cook 2018). Die Therapie mittels Hirnschrittmacher ist risikoarm. Nur selten treten intrazerebrale Blutungen auf (Schmitt et al. 2020). Bei jungen Patienten ist das Risiko bezüglich operativer Komplikationen relativ gering (Krauss und Volkmann 2004). Falls diese auftreten, führen sie nur selten zu neurologischen Folgen. Teilweise treten sie erst postoperativ auf, wie etwa subdurale Hämatome (Sprengers et al. 2014). Die verbleibenden Schäden durch Hämatome liegen dabei bei unter einem Prozent (Benninger und Schüpbach 2018). Diese Komplikation kann eine Hemiparese auslösen (Fisher et al. 2010). Bei einem extraventrikulären Zugang ist die Prognose im Allgemeinen besser. In Folge der Stimulation treten womöglich eine Schlaf-fragmentierung (Schmitt et al. 2020) sowie mögliche Schmerzen, Elektrodenbrüche

oder Hauterosionen auf (Li und Cook 2018). Letzteres tritt häufig bei Kindern auf (Sprengers et al. 2014). Ebenso können Hardwarebeschädigungen auftreten (Li und Cook 2018). Die Gefahr von lokalen Schmerzen beschränkt sich auf etwa 15,7 % (Sprengers et al. 2014). Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Verschiebung der Elektroden, Parästhesien, Sinnesstörungen, Liquorausstritt sowie reversible Gedächtnisstörungen können ebenfalls auftreten. Des Weiteren kann es zu lokalen Gewebeschädigungen kommen (Li und Cook 2018). Zu den weiteren Komplikationen zählen subkutane Serome (Sprengers et al. 2014). Bei Traumata in Folge des Eingriffs kann sich der Zustand verschlechtern (Wille et al. 2011). Postoperativ können Infektionen (Benninger und Schüpbach 2018) in den Stimulatortaschen oder in der Region der Bohrlöcher auftreten (Fisher et al. 2010). Um diese Komplikation zu vermeiden, sollte eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden (Krauss und Volkmann 2004).

Durch die Therapie kann es zu psychogenen Anfällen und möglichen Auren kommen (Schmitt et al. 2020). Angstzustände und Psychosen sind weitere mögliche Folgen (Dell et al. 2019). Anorexie sowie Lethargie können ebenfalls auftreten (Halpern et al. 2008). Eine vermehrte Impulsivität und neuropsychiatrische Komplikationen können eine weitere Folge der Behandlung sein (Benninger und Schüpbach 2018). Durch eine Programmierung mit einer verminderten Stimulation können die Beschwerden teilweise verringert werden (Schmitt et al. 2020). Für eine niedrigere Stimulationsintensität kann eine monopolare Stimulation erfolgen (Hodaie et al. 2002). Durch die Veränderung der Parameter können die Symptome verbessert werden (Simpson et al. 2022).

Für Betroffene ist die Hirnschrittmacherimplantation eine lebensbestimmende Entscheidung. Bei der Therapie ist bemerkt worden, dass noch keine – länger als 20 Jahre andauernden – untersuchten Langzeiteffekte existieren. Patienten haben meist große Angst vor Risiken und Instrumentalisierung. Für die Betroffenen bedeutet es einen Eingriff in ihre Bewusstseinsbildung und Identität. Man kann dabei auch von Selbst-Technisierung sprechen. Für viele Personen ist die mögliche Persönlichkeitsveränderung ein zentraler Aspekt. Die Betroffenen haben Angst vor einer Depersonalisierung durch die Ärzte während der Stimulation. Bei vielen stellt sich schnell starke Ungeduld oder ein Fremdheitsgefühl ein. Nach einer

erfolgreichen Therapie erhöht sich womöglich die Akzeptanz seitens der Patienten in Bezug auf die Behandlung. Ferner birgt die Therapie die Gefahr einer Selbstentfremdung. Für das Umfeld kann die Therapie ebenfalls belastend sein. Dazu zählen mögliche Reizbarkeit und Kritikunfähigkeit der Betroffenen nach der Implantation. Zur Beurteilung der Therapie ist die soziale Identität wichtig. Viele finden die Verhaltensweisen der Behandelten nach erfolgter Implantation abschreckend. Andererseits kann aber auch Lebensqualität durch die Therapie zurückgegeben werden und zu einem neuen Körperbewusstsein beitragen. Durch das Gerät werden verbesserte kognitive Fähigkeiten sowie ein verbesserter Sprachfluss ermöglicht. Manche Patienten haben die Annahme, über zwei verschiedene Bewusstseinszustände zu verfügen. Das Anschalten der Stimulation kann dabei von manchen als psychische Belastung empfunden werden. Bei der Behandlung besteht das Risiko einer Fokussierung auf technische Rationalitäten. Außerdem tritt bei vielen Patienten mit Implantat eine neue Selbstwahrnehmung auf. Dennoch wird die personale Identität nicht beeinträchtigt. Generell sollte bei der Aufklärung von Patienten der Gedankengang einer Technisierung der Lebensführung mit eingebunden werden (Müller et al. 2010).

Teilweise tritt überhaupt keine Anfallsreduktion durch die Stimulation auf (Li und Cook 2018). Das Problem liegt in der kleinen Anzahl von Studien und Studienteilnehmern (Sprengers et al. 2014). Nach der Implantation sollte möglichst kein MRT durchgeführt werden, da hierbei die Gefahr von Diathermie besteht (Benninger und Schüpbach 2018). Diese kann dazu führen, dass neuronale Defizite entstehen. Während elektrophysiologischer Untersuchungen sollte die neuronale Stimulation vermieden werden (Krauss und Volkmann 2004).

Die Therapie wird häufig eingesetzt, besonders wenn Antiepileptika in bestimmten Situationen zu einer Verschlechterung der bereits vorhandenen Symptome geführt haben (Andrade et al. 2010). Selten treten lebensbedrohliche Auswirkungen als Folge der Therapie auf. In vielen Fällen wird eine bessere Lebensqualität erreicht (Alanazi und Alkhani 2022). Meist sind die negativen Auswirkungen der Therapie reversibel, was eine geringere Gefahr für die Betroffenen darstellt (Wang et al. 2021). Zudem treten selten neuropsychologische Auswirkungen oder Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit auf (Velasco et al. 2022).

## **4. Ethische Aspekte und Erfahrungen in Verbindung mit Hirnschrittmachern von Ärzten (Auswertung der Umfrage)**

### **4.1 Motivation und Zielstellung der Umfrage**

In den letzten Jahren hat es erhebliche Fortschritte bei der Entwicklung von medizintechnischen Geräten zur Therapie von Epilepsie gegeben. Eine vielversprechende Möglichkeit für manche Epilepsiepatienten ist die Implantation eines Hirnschrittmachers. Dennoch wird diese Therapieform von ethischen Bedenken und Patientenängsten begleitet. Trotz teilweise klarer Überlegenheit dieser Therapiemethode gegenüber den Alternativen sind viele Patienten bei der Entscheidung für eine Operation verunsichert. Die Umfrage trägt damit einhergehende ethische Aspekte zusammen und zielt darauf ab, die Erfahrungen von Neurologen und Neurochirurgen aus diesem Metier zu erfassen. Unter „ethische Aspekte“ fallen grundlegende Werte, die das Handeln der Ärzte und deren moralische Entscheidungen beeinflussen. Diese sollen zu einem verantwortungsbewussten Handeln beitragen. Dazu zählen die Gewährleistung von Datenschutz und die Berücksichtigung der Menschenwürde.

Es gibt mehrere Hauptziele und Gründe dieser Umfrage. Für Patienten soll die Möglichkeit geschaffen werden, ein tieferes Verständnis für die Nutzen-Risiko-Abwägung in Bezug auf Hirnschrittmacherimplantationen zu bekommen. Die Betroffenen sollten eine umfassendere Aufklärung erhalten, um auch ihre Ängste vor der Operation abbauen zu können. Außerdem sollte die Umfrage dazu dienen Ergebnisse zu teilen, weil es nur wenige Neurochirurgen gibt, die diese Operation im spezifischen Fall von Epilepsie ausführen können. Weiterhin sollten die Umfrageergebnisse gesammelt werden, da es ebenfalls nur eine geringe Zahl an Betroffenen gibt, die für diese Therapiemethode geeignet sind. Aus diesem Grund gibt es meist nur unzureichende Daten in den bisherigen Studien zu Hirnschrittmachertherapien im Bereich der Epilepsie. Von daher erscheint es umso dringlicher, die Umfrageergebnisse zusammenzutragen und einer größeren Reichweite zur Verfügung zu stellen.

Die Umfrage soll die präoperativen Entscheidungsmöglichkeiten der Neurochirurgen erweitern. Perspektiven sowie Risiken der Hirnschrittmacherimplantation werden im Rahmen der Umfrage beleuchtet. Durch die Ergebnisse soll ebenfalls

ein verbessertes Verständnis für Laien in diesem Bereich geschaffen werden und womöglich lassen sich die Richtlinien im Bereich der Hirnschrittmachertherapie hierdurch weiter anpassen.

## **4.2 Erhobene Fragen**

Im ersten Abschnitt der Umfrage geht es um ethische Aspekte. In diesem Teil wird die Nutzen-Risiko-Abwägung in Bezug auf Hirnschrittmacherimplantationen behandelt. Diesbezüglich werden Fragen zu ethischen Aspekten und Herausforderungen formuliert. Der zweite Thementeil der Umfrage betrachtet die Nutzen-Risiko-Bewertung der Therapie genauer. Dabei soll der Vergleich von Vorteilen zwischen einer Hirnschrittmachertherapie und anderen Behandlungsmethoden angeregt werden. Diese sollen im Rahmen der Umfrage der Reihe nach geordnet werden. Die Fragen beziehen sich schwerpunktmäßig auf mögliche Komplikationen und Risiken einer Hirnschrittmacherimplantation. Des Weiteren wird nach Aspekten gefragt, die in diesem Zusammenhang ebenfalls relevant sein können. Empfehlungen sowie Erfahrungen vonseiten der Ärzte sind in den Ergebnissen aufgenommen und berücksichtigt worden. Hierbei geht es hauptsächlich um die Effektivität der Implantation, um die potenziellen Epilepsieformen sowie um wesentliche Aspekte bei erstmaliger Durchführung einer Implantation. Daher zielt die Umfrage auch darauf ab, zusätzliche Aspekte und Prioritäten zu erfassen, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden, aber bei der Durchführung wesentlich sein könnten.

Ein besonders wichtiger Teil der Umfrage betrifft die Patientenperspektive. In diesem Teil werden Ängste und Bedenken der betroffenen Patienten thematisiert. Deshalb sollen die Neurochirurgen in der Umfrage bestimmte aufgetretene Ängste von Patienten benennen und Möglichkeiten aufzeigen, diese zu verringern sowie die Bedürfnisse der Patienten zu erfüllen. Weiterhin wurden die Ärzte nach weiteren Erfahrungen gefragt, die einen entscheidenden Teil für die Patientenperspektive bezüglich medizinischer sowie ethischer Aspekte und Patientenbetreuung darstellen. Hierzu gehören Ängste vor psychologischen Auswirkungen oder Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzens des Hirnschrittmachers und wie Ärzte diese am besten mindern können.



Durch die Umfrage können neue Einblicke zum Thema Implantation von Hirnschrittmachern bei Epilepsie gewonnen werden. Durch die Ansammlung von Daten sollen die Anliegen und Ängste der Patienten betont und ärztliche Perspektiven zu dieser Thematik besonders berücksichtigt werden.

### **4.3 Auswertung**

Insgesamt wurden 131 Neurologen und Neurochirurgen aus Deutschland, der Schweiz und Österreich befragt, die in Zusammenhang mit Hirnschrittmacherimplantationen stehen. Davon gab es 15 auswertbare Antworten auf den Umfragelink. Nachfolgend wird die grafische und schriftliche Auswertung der einzelnen Fragen durchgeführt. Diese sind unterteilt in ethische Aspekte, Nutzen-Risiko-Bewertung, Erfahrungen und Empfehlungen von Ärzten sowie die Patientenperspektive in Bezug auf Hirnschrittmacherimplantationen. Um die Übersichtlichkeit zu verbessern und die Auswertung zu erleichtern, wurden Fragen mit vielen Antwortmöglichkeiten in zwei Grafiken aufgeteilt. Der offene Teil bezieht sich dabei immer auf den freien Schreibeil, den die Ärzte zu der jeweiligen Frage ausfüllen konnten.

**Ethische Aspekte:  
Welche ethischen Herausforderungen sind bei der Implantation von  
Hirnschrittmachern besonders relevant, insbesondere in Bezug auf  
die Nutzen-Risiko-Bewertung?**

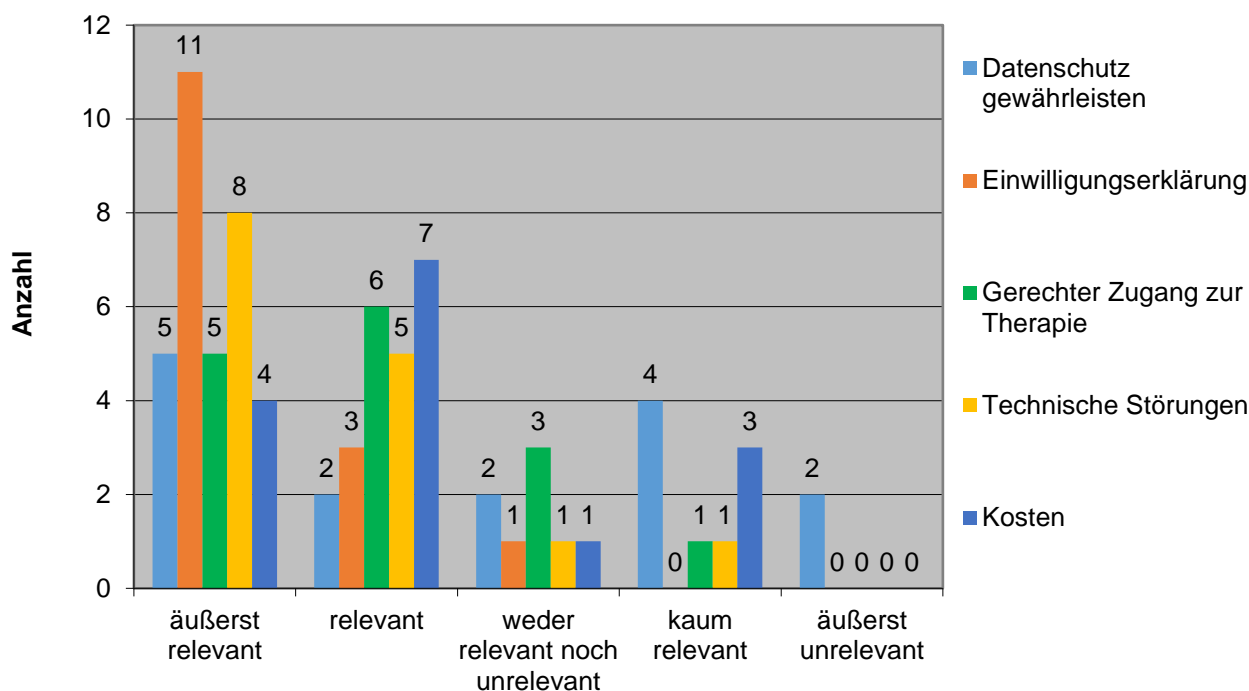


Abbildung 25 Frage 1

Die Einwilligungserklärung spielt gemäß den Umfrageteilnehmern eine entscheidende Rolle in Bezug auf ethische Aspekte. Dieser Aspekt ist nur einmal als „weder relevant noch unrelevant“ eingestuft worden. Darauf folgen technische Störungen als der zweitwichtigste Bereich bezüglich ethischer Herausforderungen nach Hirnschrittmacherimplantationen, die ebenfalls nur ein einziges Mal als „weder relevant noch unrelevant“ eingestuft wurden. Sieben Teilnehmer empfinden die Kosten für die Hirnschrittmachertherapie als relevant, und der gerechte Zugang zur Therapie wurde nahezu als identisch eingestuft. Der Datenschutz ist hinsichtlich seiner Relevanz am niedrigsten eingeschätzt worden.

**Offener Teil:**

Datenschutz stellt nach Meinung der Umfrageteilnehmer eine vergleichsweise geringe ethische Herausforderung bei Hirnschrittmacherimplantationen dar. Beispielsweise werden „Roh-EEG-Daten“ von Tiefenelektroden oder von der Kortexoberfläche durch Fremdpersonen ausgewertet, was zu einer gewissen

Unsicherheit bezüglich des Datenschutzes führen kann. Im Informations-technologie-Bereich besteht vielmehr das Problem einer Umprogrammierbarkeit des Stimulationssystems. Diese Möglichkeit der Umprogrammierbarkeit sollte unter allen Umständen verhindert werden. Beispielweise kann sich so fremde Firmware auf dem Stimulationsgerät befinden, wodurch sich das Stimulationsgerät eventuell anders verhält.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass das Follow-up nicht immer in der Nähe des Wohnorts gewährleistet werden kann. Je nach Krankheitszustand und Entfernung zu einer Fachklinik kann die Nachsorge zu umständlich sein.

Als relevant wird zudem die Gewährleistung von Aspekten wie anfallenden Kosten, technischen Störungen, einem gerechten Zugang zur Therapie, der Einwilligungserklärung oder des Datenschutzes eingeschätzt. Dennoch sind manche der Auffassung, dass deren Gewährleistung derzeit keine aktuelle Herausforderung darstellt. Weitere genannte ethische Herausforderungen stellen die Monopolstellung der Stimulator-Anbieter sowie die thematische Fokussierung auf Bewegungsstörungen bei der Tiefenhirnstimulation dar. Letzteres hat den Nachteil, dass es für manche Epilepsiepatienten nicht das passende Aufklärungsmaterial bzw. die passenden Informationen gibt, sodass diese sich weniger mit der Therapie identifizieren können. Hinzu kommt in diesem Fall, dass die technischen Details meist nicht für Epilepsie optimiert sind.

Zudem wird unter den Teilnehmern die Ansicht vertreten, dass unerwünschte Wirkungen der Stimulation – beispielsweise auf Stimmung und Verhalten des Patienten – erwähnt werden müssen. Andere Neurologen oder Neurochirurgen äußern die Meinung, dass sich die Persönlichkeit in Folge der Therapie nicht verändert. Dennoch sollte die Suizidalität als ethische Herausforderung in Betracht gezogen werden.

Außerdem wird betont, dass bei DBS derzeit nur ANT-Stimulation zugelassen ist. Dieses Verfahren erweist sich auch bei Kindern und Jugendlichen als effektiv. Davor muss aber jeweils ein Kostenantrag und ein Ethikvotum gestellt werden. Der Kostenantrag kann dabei aus formalen Gründen abgelehnt werden, sodass die Patientengruppe nicht behandelt werden kann. Zudem bestehen sehr große

finanzielle und rechtliche Hürden, um andere womöglich sogar effizientere Zielpunkte für die Stimulation zu etablieren.

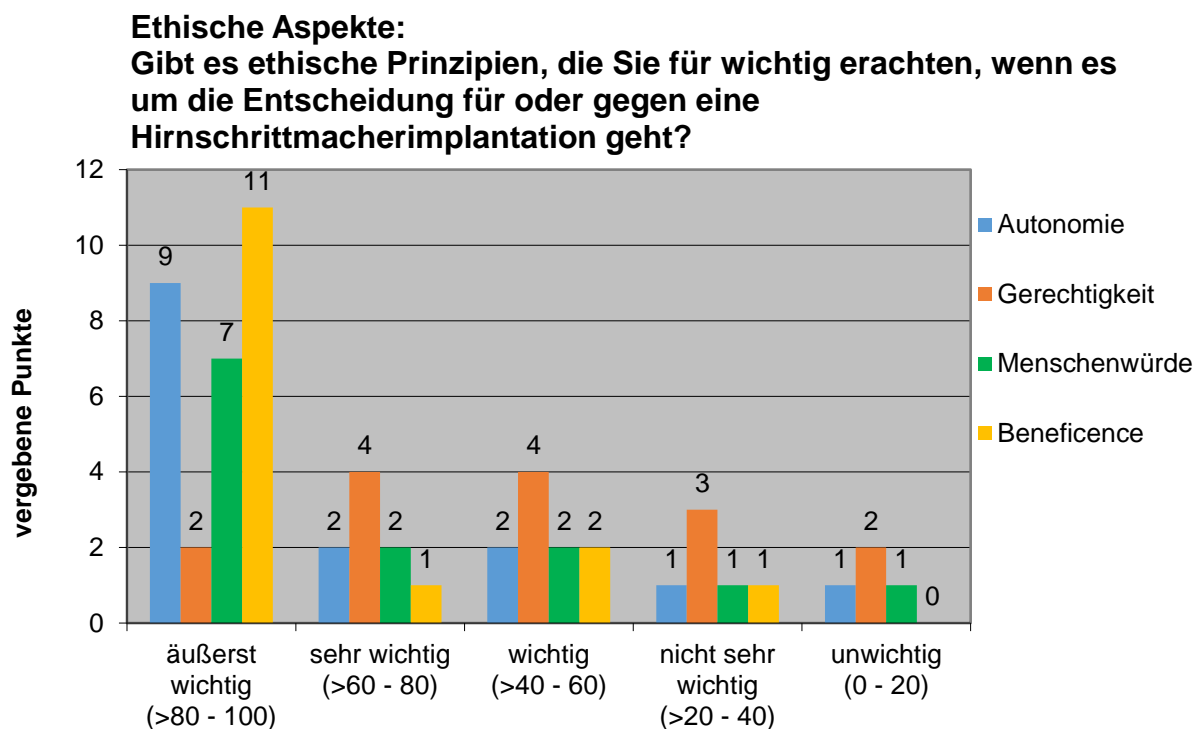


Abbildung 26 Frage 2 (Teil 1)

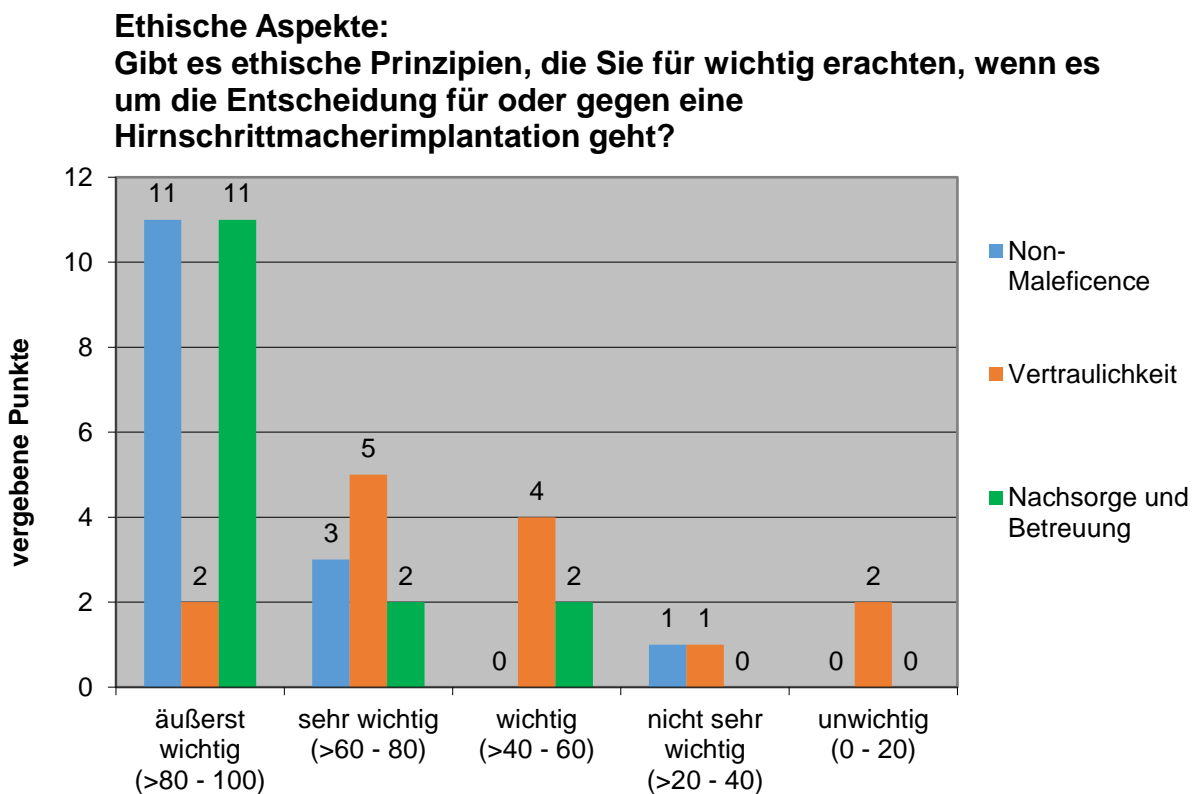


Abbildung 27 Frage 2 (Teil 2)

Um die Auswertung zu erleichtern, sind hier die Skalenantworten in Bereiche eingeteilt, denen jeweils eine Bedeutung bezüglich ihrer Wichtigkeit zugeordnet wurde. Als äußerst wichtige ethische Prinzipien wurden Beneficence, Non-Maleficence sowie Nachsorge und Betreuung bewertet. Auch Autonomie wird als wichtiges ethisches Prinzip eingestuft. Darauf folgt die Einhaltung der Menschenwürde, die von sieben Befragten als äußerst wichtig bewertet wurde. In dieser Kategorie ist Vertraulichkeit von einer Mehrheit als sehr wichtig eingeschätzt worden. Ähnlich verhält es sich mit dem Prinzip der Gerechtigkeit, das jedoch als geringfügig weniger relevant bewertet wurde.

**Nutzen-Risiko-Bewertung:  
Bitte ordnen Sie die Vorteile der Hirnschrittmacher-therapie im Vergleich zu anderen Therapieformen bei Epilepsie nach ihrer Wichtigkeit.**

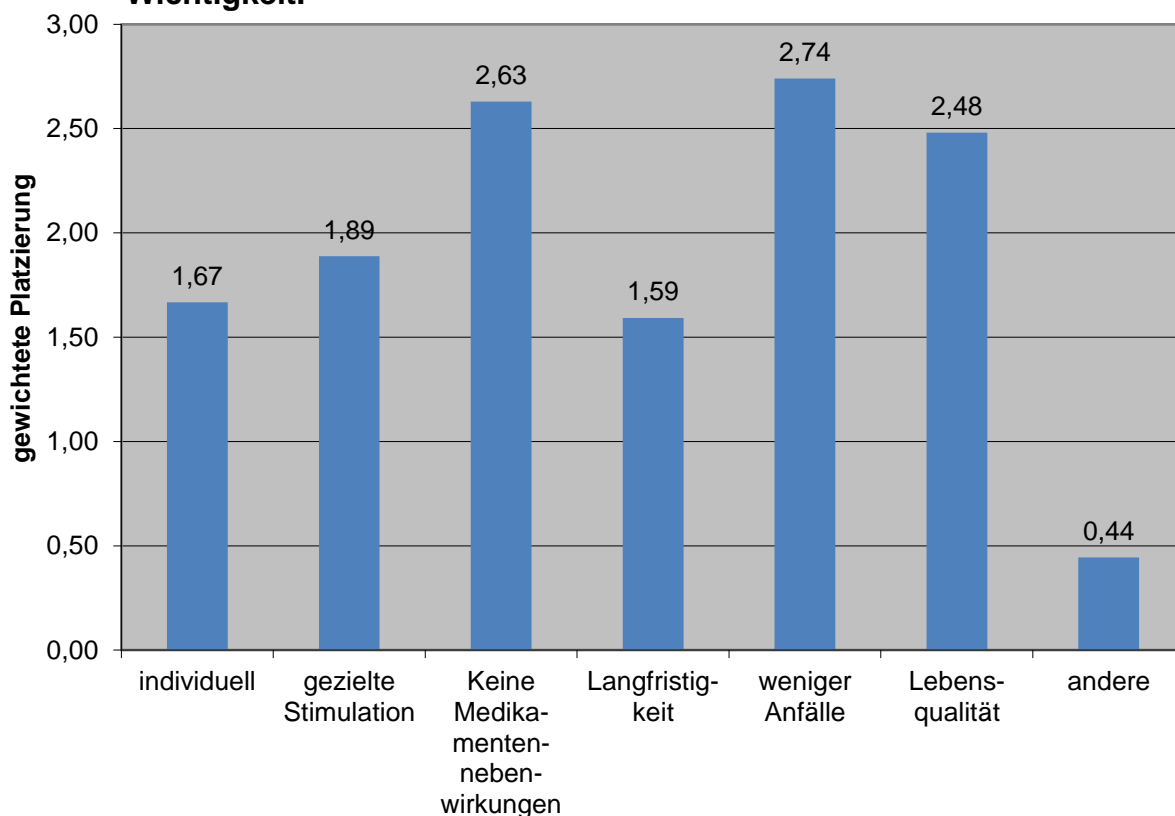


Abbildung 28 Frage 3

Bei dieser Grafik muss zusätzlich erwähnt werden, dass keine direkte Auswertung erfolgen kann. Dies ist auf die Aufgabe zurückzuführen, in der die Umfrageteilnehmer die Vorteile einer Hirnschrittmachertherapie im Vergleich zu anderen

Therapieformen bei Epilepsie nach ihrer empfundenen Wichtigkeit ordnen sollten. Stattdessen sind die vergebenen Rangfolgen für die jeweiligen Auswahlmöglichkeiten bestimmt und entsprechend gewichtet worden. Dabei ist der erste Platz mit dem Faktor sieben und der letzte Platz mit dem Faktor eins multipliziert worden. Je höher ein Balken in der Grafik dargestellt ist, desto häufiger ist diese Auswahlmöglichkeit auf höherrangige Plätze gewählt worden.

Damit wird ersichtlich, dass ein Großteil der befragten Neurochirurgen und Neurologen weniger Anfälle in Folge einer Hirnschrittmachertherapie als großen Erfolg erachtet. Dicht darauf folgen die nun nicht mehr auftretenden Medikamentennebenwirkungen sowie die verbesserte Lebensqualität. Danach wird die gezielte Stimulation als wichtiger Faktor anerkannt. Ungefähr gleich platziert sind die individuelle Therapie und die langfristigen Auswirkungen einer Hirnschrittmachertherapie. Weniger Adhärenz-Probleme wurden in der zusätzlichen Kategorie „Andere“ aufgeführt.

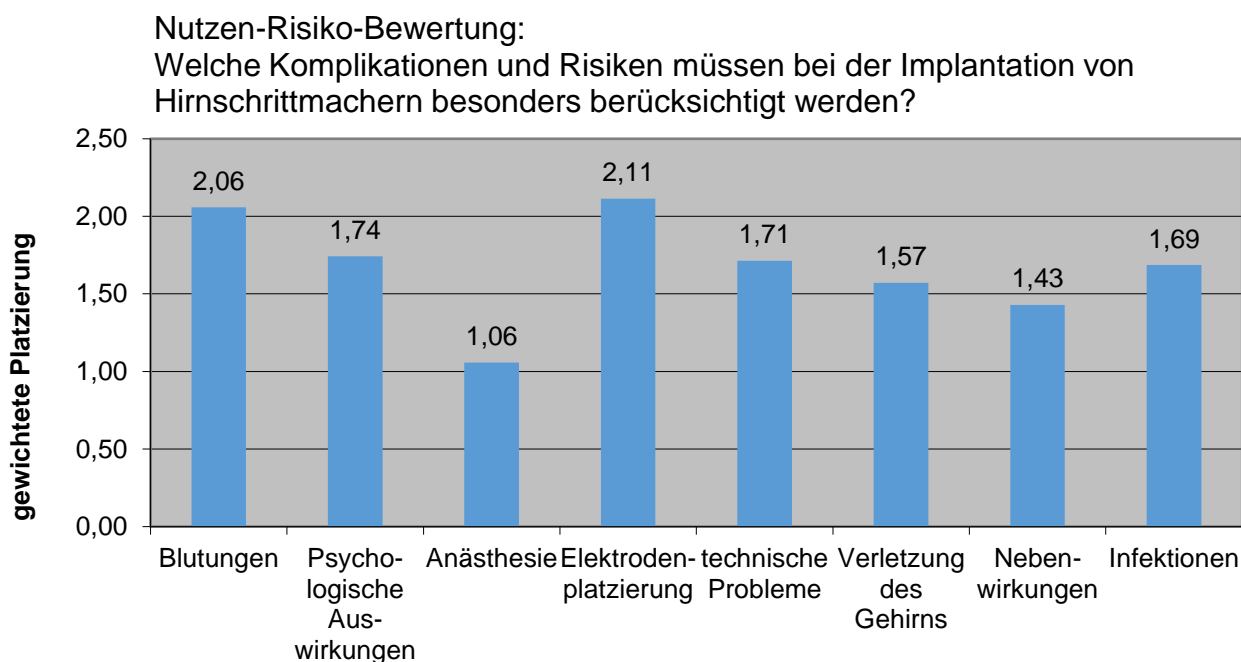


Abbildung 29 Frage 4

Bei dieser Frage wird die gleiche Gewichtungsmethode wie zuvor gewählt. Dabei ist der erste Platz jedoch mit dem Faktor acht und der letzte Platz mit dem Faktor eins multipliziert worden, da es hier acht Antwortmöglichkeiten gab.

Als häufig auftretende Komplikation nennt die Mehrheit der Umfrageteilnehmer eine falsche Elektrodenplatzierung. Sehr dicht darauf folgen Blutungen als eine mögliche Komplikation. Infektionen, technische Probleme und psychologische Auswirkungen sind in etwa gleich platziert. Mit einem etwas geringeren Risiko werden zuerst Verletzungen des Gehirns und danach Nebenwirkungen in Folge der Therapie eingestuft. Risiken durch die Anästhesie werden im Vergleich zu den anderen Auswahlmöglichkeiten am geringsten eingeschätzt.

### **Offener Teil:**

In Hinblick auf die zugehörige offene Fragestellung werden Aggregatwechsel bei begrenzter Batterielaufzeit als eine weitere und häufig auftretende Komplikation hervorgehoben.

Die Umfrageteilnehmer bestätigen, dass Faktoren wie eine Verletzung des Gehirns, Blutungen, Infektionen, technische Probleme, die Platzierung der Elektroden, Nebenwirkungen, psychologische Auswirkungen sowie Anästhesie eine Rolle bezüglich Komplikationen und Risiken spielen. Hierbei wird betont, dass die Patienten in der Regel nicht vollständig anfallsfrei werden, sondern durch die Therapie meistens nur eine Besserung der Symptome angestrebt wird.

In Bezug auf die ANT-Stimulation werden stimulus-abhängige Nebenwirkungen genannt, die sehr oft zu Schlafstörungen führen können. Diese bleiben oft unerkannt, da Epileptologen diesbezüglich nicht geschult sind, was ein weiteres Risiko darstellt.

Hinzu kommt, dass die Erwartungshaltung vonseiten der Patienten und Patientinnen meist zu hoch ist.

**Nutzen-Risiko-Bewertung:  
Was finden Sie besonders wichtig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hirnschrittmacherimplantation sorgfältig abzuwägen?**

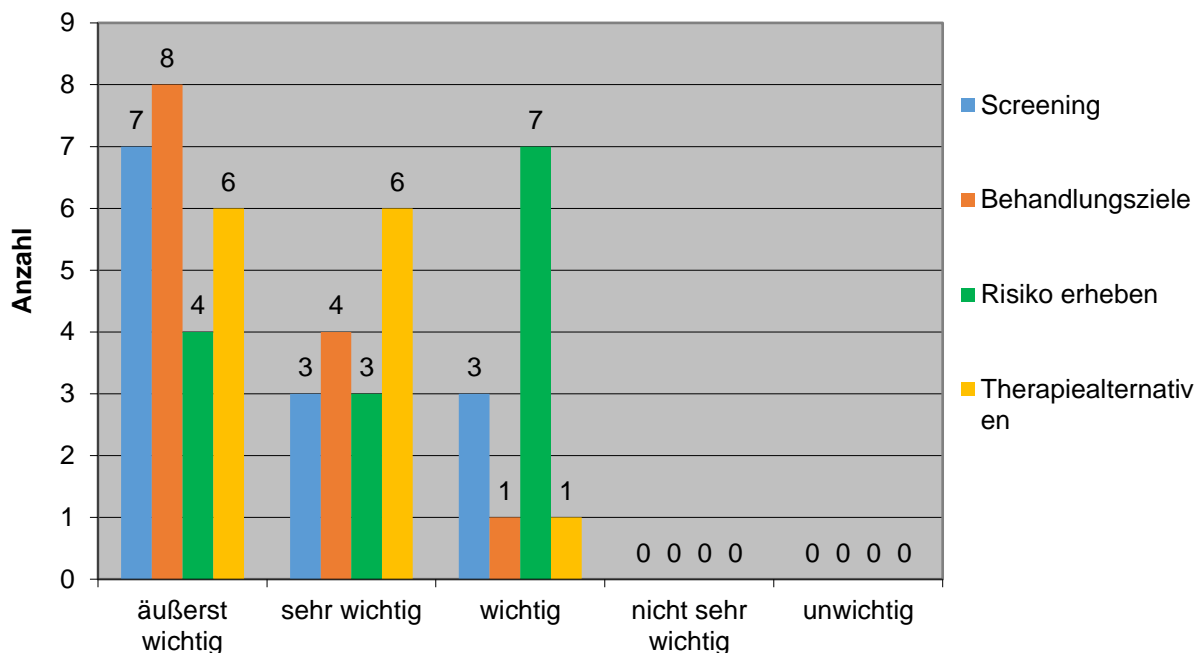


Abbildung 30 Frage 5 (Teil 1)

**Nutzen-Risiko-Bewertung:  
Was finden Sie besonders wichtig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hirnschrittmacherimplantation sorgfältig abzuwägen?**

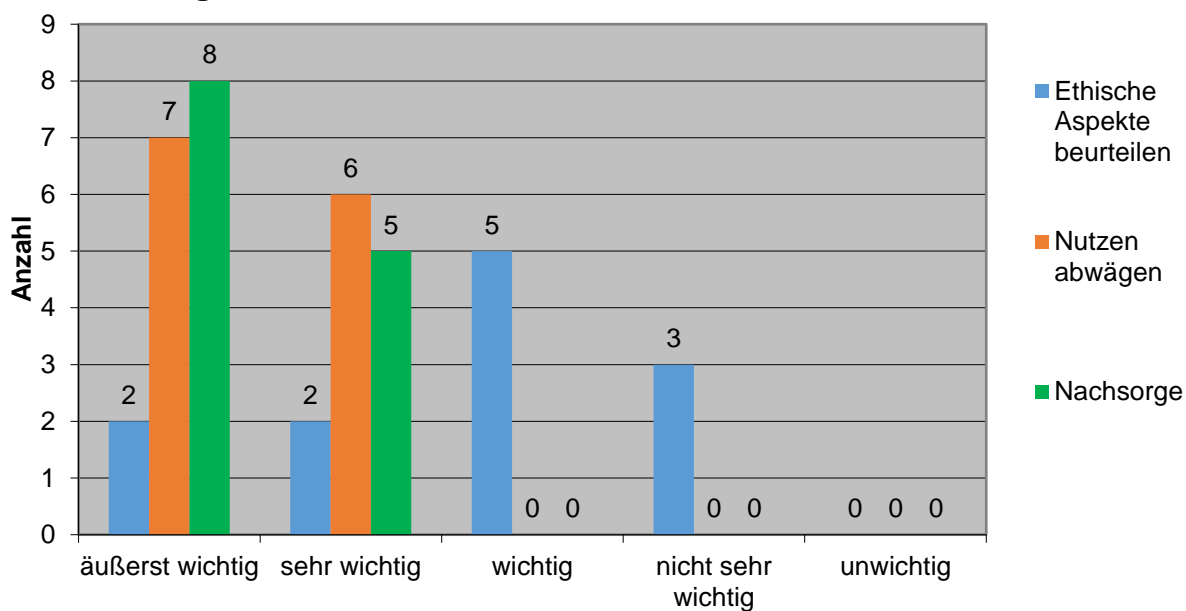


Abbildung 31 Frage 5 (Teil 2)



Um das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Implantation besser abschätzen zu können, sind gemäß den Umfrageteilnehmern vor allem die Behandlungsziele und die Nachsorge äußerst wichtig. Direkt darauf folgen Screening und das Abwägen des Nutzens, die ebenfalls als äußerst wichtig eingestuft werden. Sechs Befragte stufen Therapiealternativen als äußerst wichtig ein und sieben Teilnehmer schätzen die Erhebung des Risikos als wichtig ein. Die Beurteilung ethischer Aspekte wird von der Mehrheit nur als wichtig bzw. nicht sehr wichtig eingeordnet. Dies legt die Überlegung nahe, dass im klinischen Bereich gerade an diesem Aspekt weitergearbeitet werden muss.

### Offener Teil:

Die Umfrageteilnehmer erwähnen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch von der Expertise der behandelnden Ärzte des Zentrums abhängig ist.

Um das Nutzen-Risiko-Verhältnis genauer beurteilen zu können, sollte die genaue Anfallsfrequenz detailliert überwacht werden.

### Erfahrungen:

**Welche Erfahrungen bezüglich der Effektivität haben Sie mit der Implantation von Hirnschrittmachern gemacht?**

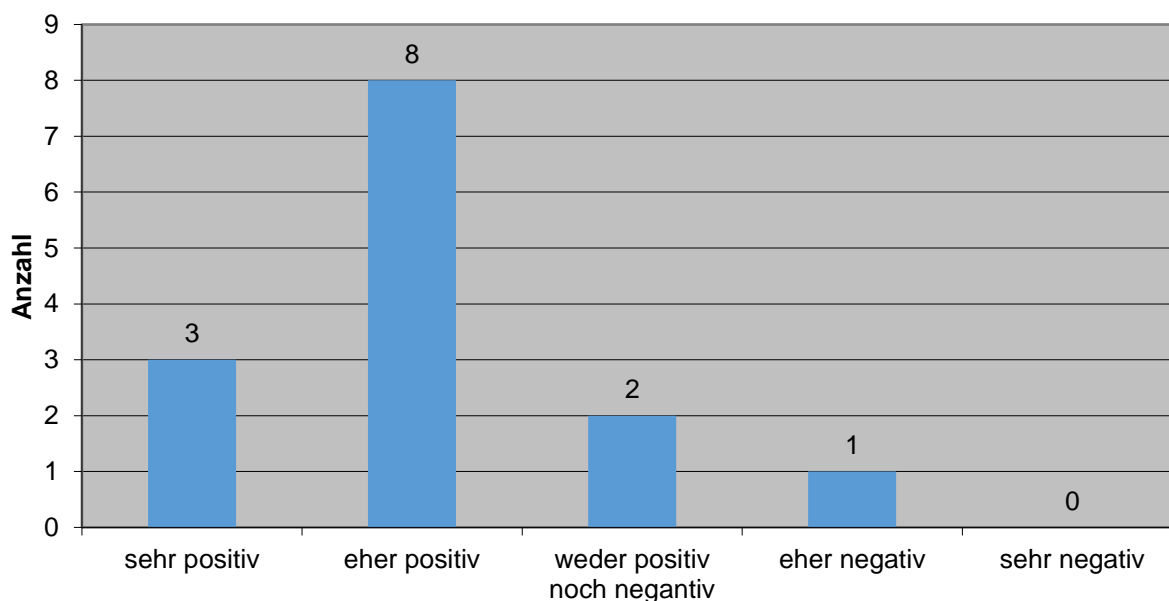


Abbildung 32 Frage 6

Die Mehrheit der Umfrageteilnehmer schätzt die im klinischen Alltag erworbenen Erfahrungen mit Hirnschrittmachern als „eher positiv“ ein. Nur eine Person erwähnt eher negative Erfahrungen. Keiner der Teilnehmer hat sehr negative Erfahrungen mit einem Hirnschrittmacher-Device angegeben. Bei zwei Teilnehmern haben die bisherigen Therapieversuche „weder negative noch positive“ Auswirkungen. Sehr positive Erfahrungen sind ebenfalls von Neurologen und Neurochirurgen vermerkt worden. Eigene konkrete Erfahrungen in diesem Zusammenhang geben die Teilnehmer nicht an.

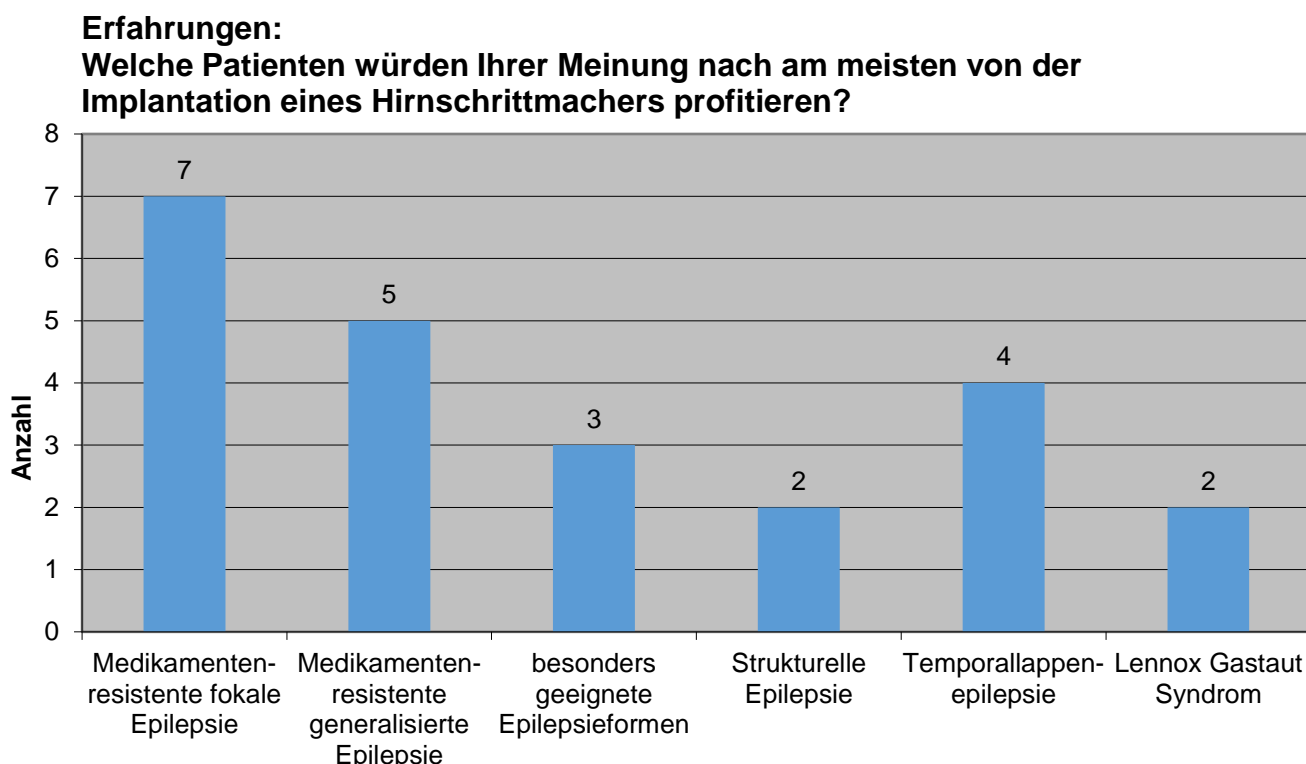


Abbildung 33 Frage 7

Die meisten der befragten Ärzte bewerten medikamentenresistente fokale Epilepsien als besonders geeignet für Hirnschrittmacherimplantationen, direkt gefolgt von medikamentenresistenten generalisierten Epilepsien. Als besonders geeignete Epilepsieformen werden multifokale Epilepsien sowie Temporallappen-epilepsie genannt. Dystonien, als Symptom mancher Epilepsieformen, sind ebenso geeignet. Ergänzend wird in diesem Zusammenhang betont, dass bei genetischen Epilepsien noch wenige Erfahrungen vorliegen. Auch Temporallappenepilepsien

wurden mehrfach als besonders geeignet eingestuft, was womöglich mit den vielen positiven Erfahrungen in Studien in Verbindung steht. Strukturelle Epilepsien und das LGS sind hingegen nur von wenigen Umfrageteilnehmern ausgewählt worden.

**Erfahrungen:**  
**Was sind die wichtigsten Überlegungen für Ärzte, die sich in ihrer Anfangsphase befinden und gerade dabei sind, ihre ersten Hirnschrittmacher zu implantieren?**

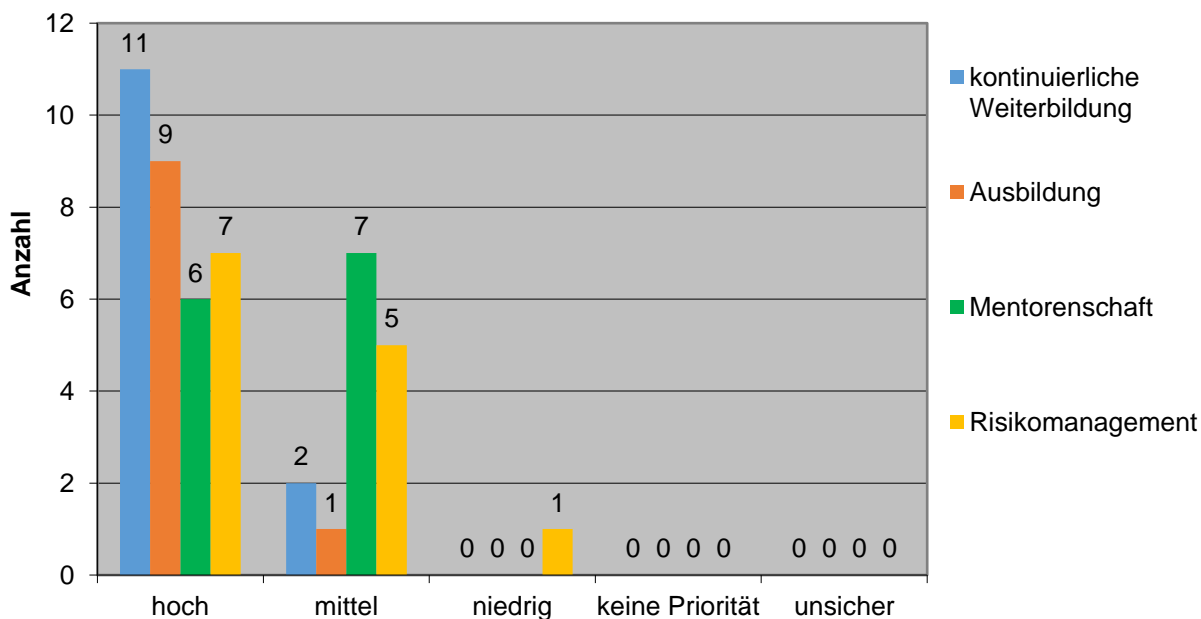


Abbildung 34 Frage 8 (Teil 1)

**Erfahrungen:**  
**Was sind die wichtigsten Überlegungen für Ärzte, die sich in ihrer Anfangsphase befinden und gerade dabei sind, ihre ersten Hirnschrittmacher zu implantieren?**

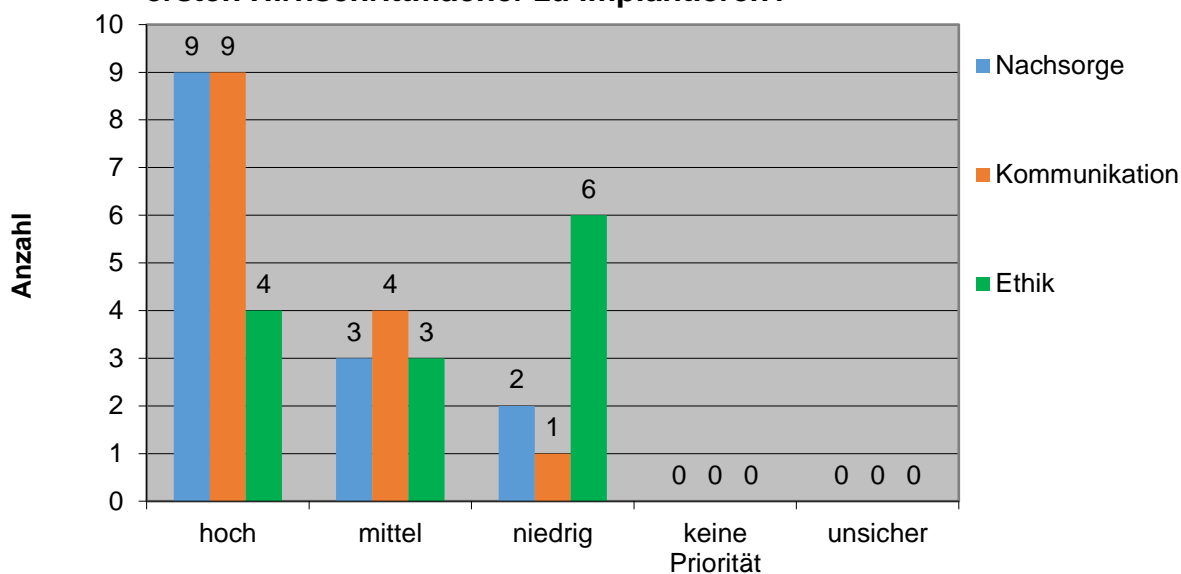


Abbildung 35 Frage 8 (Teil 2)

Gemäß den Umfrageteilnehmern sollten Ärzte in ihrer Anfangsphase besonders auf eine kontinuierliche Weiterbildung achten. Ausbildung, Kommunikation und Nachsorge werden ebenfalls als sehr wichtig eingeschätzt. Die Berücksichtigung des Risikomanagements wird niedriger eingeschätzt. Dennoch bewerten sieben Befragte dessen Stellenwert als „hoch“. Die Mentorenschaft in Verbindung mit der Ausbildung wird eher im mittleren Bereich eingeordnet. Als eine niedrige Priorität wird hingegen die Ethik eingestuft.

### **Offener Teil:**

Durch die offene Frage stellte sich heraus, dass für Ärzte in Ihrer Anfangsphase während der Implantation ein Team aus Epileptologen, Neurochirurgen, Neuro-Radiologen notwendig ist.

Dabei reicht eine chirurgische Betrachtungsweise allein nicht aus. Die Ausbildung sollte unbedingt auch in einem interdisziplinären Umfeld erfolgen.

Nur in wenigen spezialisierten Epilepsiezentren ist DBS bei Epilepsie möglich. Wohingegen subgaleale kortikale Stimulationsverfahren flächendeckend in Epilepsie-Zentren verfügbar sein sollten, da hier das Operationsrisiko deutlich geringer ist.

Des Weiteren sollten die Implantologen die relativen Risiken und Chancen unterschiedlicher Behandlungsoptionen beachten und eine Einordnung der Neurostimulation in diesem Spektrum der Möglichkeiten durchführen.

Die Umfrageteilnehmer erwähnen weiterhin, dass Ärzte in Ihrer Anfangsphase die behandelten Patienten nach Schlafstörungen befragen sollen, da diese Komplikation oft in Vergessenheit gerät.

**Patientenperspektive:  
Welche Bedenken und Ängste haben Sie bei Epilepsiepatienten  
bemerkt, für welche die Möglichkeit einer  
Hirnschrittmacherimplantation in Betracht gezogen wird?**

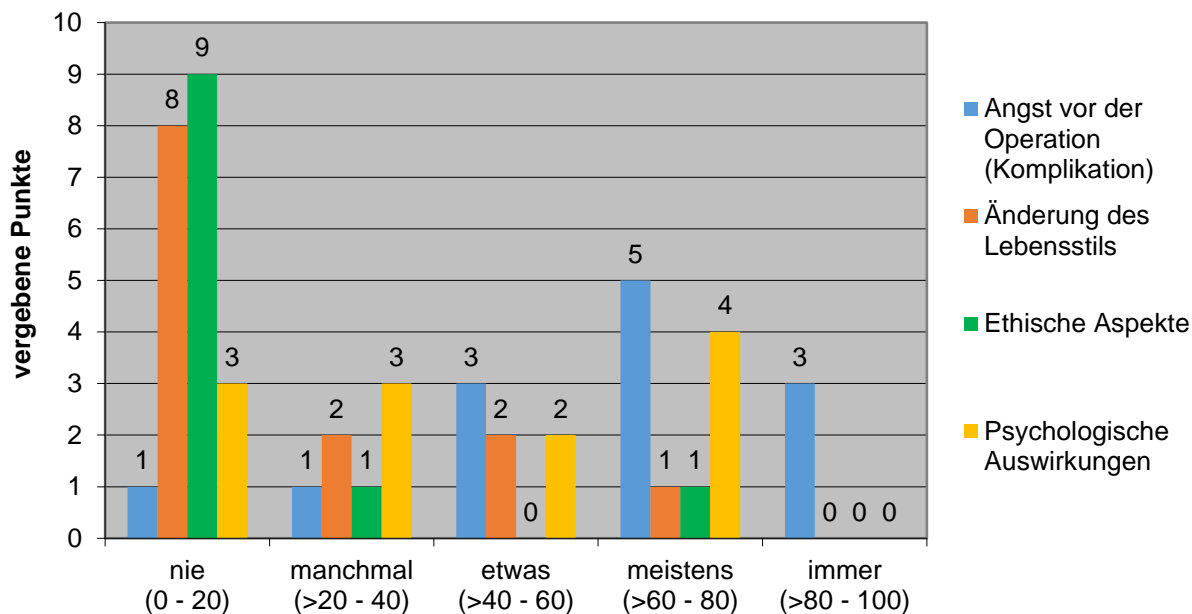


Abbildung 36 Frage 9 (Teil 1)

**Patientenperspektive:  
Welche Bedenken und Ängste haben Sie bei Epilepsiepatienten  
bemerkt, für welche die Möglichkeit einer  
Hirnschrittmacherimplantation in Betracht gezogen wird?**

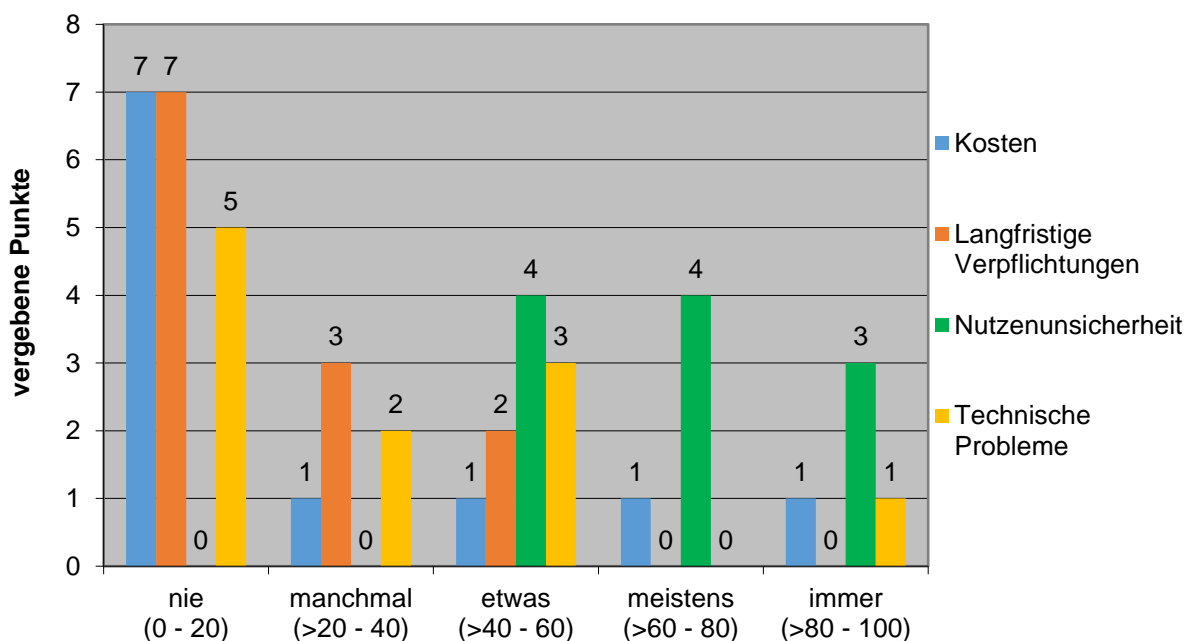


Abbildung 37 Frage 9 (Teil 2)

Um die Auswertung in diesem Fall zu erleichtern, werden die Skalenantworten in Bereiche eingeteilt, die eine jeweilige Bedeutung bezüglich Ihrer Wichtigkeit erhalten.

Vor der Operation befassen sich Patienten – nach Einschätzung der befragten Neurologen und Neurochirurgen – selten mit ethischen Aspekten. Direkt darauf folgt die Angst vor einer möglichen Änderung des Lebensstils, die sich ebenfalls bei Patienten kaum beobachten lässt. Nahezu identisch ist die Einschätzung von Bedenken bezüglich Kosten und langfristigen Verpflichtungen. Meistens haben die Patienten allein vor dem invasiven Eingriff Angst. Überdies bestehen häufig Ängste bezüglich der Nutzenunsicherheit und psychologischer Auswirkungen. Weniger häufig werden Ängste bezüglich technischer Probleme festgestellt.

#### **Offener Teil:**

In Hinblick auf Ängste und Bedenken von Patienten betonen die Teilnehmer dieser Umfrage, dass es für Ärzte besonders schwierig sein kann, die zu hohen Erwartungen bezüglich des Therapieerfolgs herabzumindern. Die Betroffenen haben Angst, dass die Operation unwirksam ist und stellen trotz Aufklärung immer noch deutlich zu hohe Erwartungen. Weiterhin zeigen die Patienten Bedenken aufgrund der möglichen Probleme beim Passieren von Metalldetektoren, beispielsweise an Flughäfen oder in Geschäften. Hier könnte ein Hirnschrittmacher-ausweis Abhilfe verschaffen. Zudem sorgen sich viele Patienten wegen kosmetischer Aspekte. Darunter fällt beispielsweise die für die Operation notwendige Kopfrasur oder die mögliche Sichtbarkeit des Aggregats.

**Patientenperspektive:  
Welche Möglichkeiten haben Sie, um die Ängste der Patienten zu mindern und ihre Bedürfnisse zu erfüllen?**

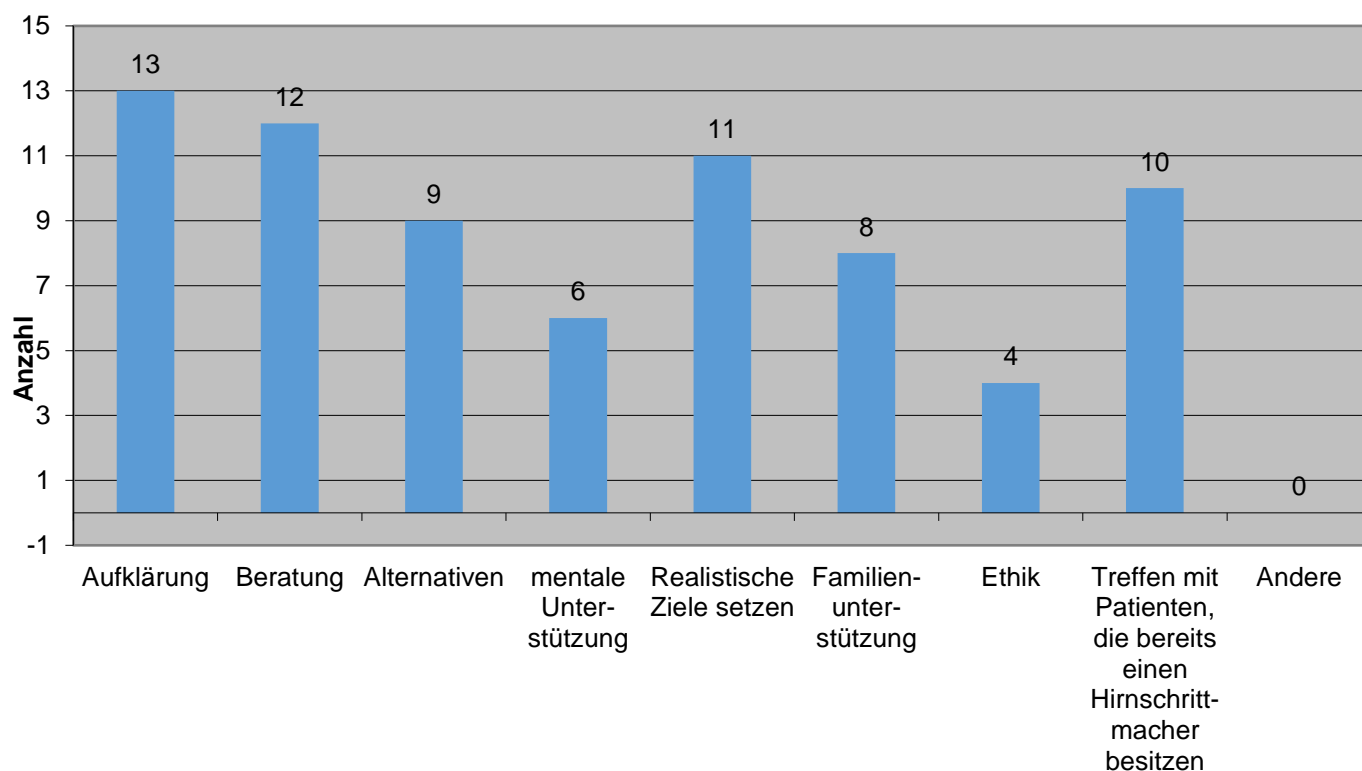


Abbildung 38 Frage 10

Um den Patienten die Ängste vor der Operation zu nehmen, erachten Ärzte allein die notwendige Aufklärung als besonders wichtig. Ähnliches lässt sich in Hinblick auf die vorherige Beratung durch Fachpersonal resümieren. Darauf folgt die Rubrik, sich realistische Ziele für die Therapie zu setzen. Danach werden mit wenig Abstand die Auswahlmöglichkeiten „Treffen mit Patienten, die bereits einen Hirnschrittmacher besitzen“ und „Therapiealternativen“ genannt. Die Familienunterstützung wird etwas geringer gewichtet. Wenig Beachtung finden Ethik und mentale Unterstützung hinsichtlich des Bestrebens, die Ängste der Patienten zu mindern.

### **Offener Teil:**

Als besonders relevant wird die Einordnung von Risiken gewohnter systemischer Medikationen im Vergleich zu fokalen elektrischen Therapien in diesem Themenbereich eingestuft.

#### **4.4 Schlussfolgerung und gewonnene Erkenntnisse**

Durch die Umfrage lassen sich einige wichtige Erkenntnisse in Verbindung mit der Hirnschrittmachertherapie gewinnen. Die aktuelle Umfrage hat sich als geeignet erwiesen, um authentische Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag zu gewinnen. Im Bereich der ethischen Aspekte wurden die Einwilligungserklärung und mögliche technische Probleme als besonders wichtig eingestuft. Demgegenüber wird der Datenschutz in diesem Zusammenhang als eher unwichtig erachtet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Ärzte besonders auf die rechtliche Absicherung durch die Einwilligungserklärung achten, um moralisches Handeln zu gewährleisten. Patienten hingegen haben häufig Ängste bezüglich technischer Aspekte, wie etwa der Depersonalisierung durch Ärzte während der Implantation und Stimulation. Der Datenschutz wird vom Fachpersonal als unrelevanter erachtet, was darauf hindeutet, dass dieser Aspekt automatisch im klinischen Alltag erfolgt. Dies resultiert aus der Tatsache, dass die Sicherheit der persönlichen Daten einen weiteren wesentlichen ethischen Aspekt darstellt. Die Umfrage konnte einen entscheidenden Einblick vor allem in die Interessen und Bedenken von Neurologen und Neurochirurgen in diesem Bereich bieten. Diese Informationen können genutzt werden, um die Abläufe und die Ausbildung von Ärzten zu optimieren.

Ein Teil der Umfrage befasst sich mit den Sichtweisen der Patienten. Hier lässt sich feststellen, dass ein großer Teil der Patienten Bedenken hinsichtlich der Nutzenunsicherheit dieses medizintechnischen Gerätes hat. Viele haben auch Ängste wegen möglicher psychologischer Veränderungen durch die Stimulation und Implantation. Diese Angstvorstellungen, die möglicherweise zu einer Ablehnung der Therapie führen, sollen hauptsächlich durch ausführliche Aufklärung und Beratung verhindert werden. In diesem Bereich sollte weiter angesetzt werden, um die Angebote für die Aufklärung der Patienten zu erweitern. Eine gute Möglichkeit ist die Chance des Dialogs mit Patienten, die bereits einen Hirnschrittmacher



implantiert bekommen haben. Für diesen Informationsaustausch sollte es mehr Angebote geben und diese sollten allen möglichen Implantationskandidaten zur Verfügung stehen. Da viele Epilepsiezentren nur wenige Patienten aufweisen, die einen Hirnschrittmacher implantiert bekommen haben, sollten internationale Treffen für den Patientenaustausch organisiert werden. Dies kann auch durch Online-Meetings erfolgen, um große Distanzen zwischen den jeweiligen Patienten zu überbrücken. Um die Patientenaufklärung zu verbessern, sollte es auch für Epilepsiepatienten individuelle Informationsbroschüren und Informationsveranstaltungen geben. Dies könnte dazu beitragen, dass geeignete Patienten früher die Entscheidung für eine Operation treffen, was den Therapieerfolg verbessern kann.

Bei Fragen zur Nutzen-Risiko-Abwägung erlangt die mögliche Anfallsreduktion, mit deutlichem Abstand zu den anderen Auswahloptionen, die meisten Stimmen. Generell haben die Ärzte eher positive Erfahrungen mit den Hirnschrittmacher-Devices gesammelt. Dies zeigt, dass sich Patienten für die Implantation des Hirnschrittmachers entscheiden sollten, wenn nach vorheriger Diagnostik eine Chance auf Anfallsreduktion besteht. Diese Möglichkeit überwiegt nach Meinung der Ärzte die Risiken von Neurostimulatoren. Da die Mehrheit der Ärzte angibt, positive Erfahrungen mit diesem Therapieverfahren gemacht zu haben, kann das Verfahren als neue zukunftsweisende Möglichkeit der Therapie bei Epilepsie angesehen werden.

Die Epilepsieform, die am besten auf die Therapie anspricht, ist nach den Umfrageteilnehmern die medikamentenresistente fokale Epilepsie. Dieses Erkenntnis bietet eine Grundlage für weitere Studien zur Erforschung dieser Epilepsieform. Zusätzlich sollten auch andere Epilepsieformen und potenzielle Stimulationsgebiete weiter untersucht werden, um den Anwendungsbereich von Hirnschrittmachern zu erweitern und in die klinische Praxis zu integrieren. Vielleicht kann so erreicht werden, dass sich Monopolanbieter bezüglich Neurostimulation nicht nur mit Bewegungsstörungen auseinandersetzen, sondern diese Epilepsieformen ebenfalls als wichtig erachten und hier ansetzen, um Hirnschrittmacher-Devices, Stimulationsziele und Stimulationsarten zu verbessern. Es sollte mehr technologische Innovationen geben und die Forschung kleinerer

Firmen sollte vorangetrieben werden, die an der Therapie seltenerer Epilepsieerkrankungen arbeiten.

Diese Umfrage soll einen Grundstein für weitere mögliche Studien und Befragungen bieten und eventuell dazu beitragen, Patientenängste zu mindern und die präoperativen Entscheidungen durch Neurologen und Neurochirurgen zu optimieren. Da bis dato keine Umfrage zu ethischen Aspekten bei Hirnschrittmachern an Ärzten in Bezug auf Epilepsie durchgeführt worden ist, wird deutlich, dass der Bereich der Ethik bei Neurostimulationstechniken mehr erforscht werden sollte und weitere Daten in diesem Bereich gesammelt werden müssen. So könnten mögliche Leitlinien in diesem Bereich auch in Bezug auf die Ethik erweitert werden.

Die Umfrage weist die Limitation auf, dass ausschließlich Ärzte zu diesem Themengebiet befragt worden sind. Es sollten Studien mit Patientenbefragungen zu Hirnschrittmachern bei Epilepsie und deren ethische Herausforderungen durchgeführt werden. So können individuelle Erfahrungen und Sorgen von Patienten beleuchtet werden. Die zweite Limitation der Umfrage besteht darin, dass keine Follow-up-Daten vorliegen, da es sich lediglich um eine Querschnittsstudie handelt. Daher sollte im weiteren Verlauf Daten über einen längeren Zeitraum gesammelt werden, um die Langzeiteffekte und Gesamtfolgen der Therapie besser beurteilen zu können. Des Weiteren bezieht sich die Umfrage ausschließlich auf den deutschsprachigen Raum, was eine weitere Limitation der Studie darstellt.

Weitere Umfragen könnten multizentrisch und international sein und nicht nur Deutschland, Österreich und die Schweiz umfassen. Um dies zu erreichen, sollte es mehr internationale Zusammenarbeit und Metaanalyse der Ergebnisse von verschiedenen Studien zu diesem Themengebiet geben. Um die Forschung zu verbessern, sollte vor allem auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit gefördert werden, beispielsweise durch gemeinsame Fortbildungen, um neue Ergebnisse und Erkenntnisse zu besprechen.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

### Grundlagen

Zuerst wurden in dieser Arbeit die Grundlagen im Bereich der Epilepsie aufgearbeitet. Hierbei wurde zunächst die **Definition der Epilepsie** behandelt. Epilepsie wird traditionell seit 2005 als Störung im Gehirn mit einer dauerhaften Veranlagung zu epileptischen Anfällen definiert, wobei zwei unprovokierte Anfälle in einem Zeitabstand größer als 24 h vorliegen müssen (Fisher et al. 2014). Hierbei erweitert die ILAE die traditionelle Definition. Wenn nach einem unprovokierten oder reflexartigen Anfall die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines dritten Anfalls innerhalb von zehn Jahren mindestens 60 % beträgt, ist die Definition auch erfüllt (Hacke 2019). Dabei ist nicht jeder Anfall gleichzeitig als Epilepsie zu betrachten. Das Ziel der Therapie ist eine generelle Remission (Fisher et al. 2014).

Für die Behandlung der Epilepsie ist die Kenntnis über die **Ätiologie** wichtig. Diese sagt auch etwas über das mögliche Wiederholungsrisiko von Anfällen aus (Balestrini et al. 2021). Allgemein werden epileptische Ursachen in vier Hauptgruppen unterteilt: idiopathisch (ohne strukturelle oder pathophysiologische Anomalien), symptomatisch (assoziiert mit strukturellen oder pathophysiologischen Anomalien), provoziert (getriggert) und kryptogen (unbekannte Ursache). Symptomatisch bedeutet dabei, dass keine offensichtliche, umweltbedingte Ursache für die Epilepsie bekannt ist. Diese Kategorie schließt metabolische und genetische Ursachen sowie Entwicklungsstörungen mit ein (Shorvon 2011). Viele Ursachen sind dennoch unbekannt (Balestrini et al. 2021) und oft gibt es mehrere Ursachen für die Entstehung der Epilepsie, wobei es meist eine maßgebliche Ursache gibt (Shorvon 2011). Die Ätiologie spielt beim Mortalitätsrisiko eine wichtige Rolle. Zum Beispiel können Läsionen des ZNS oder ein SE das Sterblichkeitsrisiko erhöhen (Beghi et al. 2015).

Ferner wurde auf die **Iktogenese** eingegangen. Diese kann durch eine erhöhte Synapsenerregung begründet sein. Durch die Verringerung inhibierender Synapsen kann ebenfalls ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. In Folge von Stoffwechselstörungen bzw. biochemischen Prozessen können ebenfalls epileptische Anfälle entstehen. Dies kann bei Urämie oder durch genetische

Ursachen auftreten (Scheffer et al. 2017). Glutamat ist für die Erregungsmechanismen im Kortex mitverantwortlich und kann damit ein weiterer Auslöser von epileptischen Anfällen sein (March 1998). Ein PDS kann durch NMDA-Rezeptoren entstehen und zusätzliche APs hervorrufen (Lerche et al. 2001). Mutationen oder GEFS können ein weiterer Grund für die Entstehung von Anfällen und Epilepsie sein (Stafstrom und Tempel 2000). Entzündungsmechanismen im Gehirn können ebenfalls zu redundanten Erregungsbahnen und Ionenkanalopathien führen (March 1998). Durch Autoimmunerkrankungen können symptomatische epileptische Anfälle ausgelöst werden wie zum Beispiel bei NORSE (Tan et al. 2021).

Durch Netzwerkveränderungen im Gehirn während der Entwicklung können weitere Pathologien verursacht werden, die zu Epilepsie führen können (Koepp et al. 2016).

Nach den Richtlinien der ILAE erfolgt eine **Klassifikation von Epilepsie** und epileptischen Anfällen (Bauer 2002). Diese erfolgt nach Anfallsart, Anfallstyp und schließlich der Feststellung des Epilepsiesyndroms. Diese Drei stellen die Diagnoseebenen dar. Die Ätiologie spielt dabei eine immer bedeutendere Rolle (Scheffer et al. 2017). Diese weist bestimmte Merkmale wie Anfallsart und Genetik auf (Hacke 2019; Falco-Walter et al. 2018). Der Epilepsietyp wird nach Anfallsart differenziert (Pack 2019; Falco-Walter 2020). Fokale Epilepsien haben ihren Ursprung in einer Gehirnhälfte. Hier gibt es entweder eine fokale oder multifokale Ursache (Scheffer et al. 2017; Pack 2019). Fokale Anfälle werden nach Bewusstseinsstörungen eingeteilt und können motorisch, sensorisch oder autonom sein (Bauer 2002; Pack 2019). Dagegen haben generalisierte Epilepsien oft idiopathische Ursachen. Dabei zeigt das EEG häufig Spike-Waves (Hacke 2019; Scheffer et al. 2017). Zusätzlich gibt es unbekannte bzw. nicht klassifizierbare Anfälle. Aufgrund dessen werden sie in motorische und nicht motorische Anfälle unterteilt (Pack 2019; Falco-Walter 2020).

Manche **Epilepsieformen** sind besonders geeignet für die Therapie mit Hirnschrittmachern.

Ein Beispiel ist die **TLE**, die durch fokale Anfälle gekennzeichnet ist (Englot et al. 2020). Die mTLE repräsentiert die am häufigsten vorkommende Form der TLE und zeichnet sich durch eine 5–7 Hz-EEG-Aktivität und interiktale Spikes aus. Meist treten in diesem Zusammenhang fokale komplexe Anfälle auf (Hacke 2019, S. 407–

408). Symptome der Erkrankung sind Tagesschläfrigkeit und Schlaf-Wach-Störungen. Pupillenerweiterung und kognitive Beeinträchtigungen sind weitere Symptome, die im Krankheitsverlauf auftreten können (Englot et al. 2020). Die Erkrankung kann ebenfalls zu affektiven und epigastrischen Auren führen (Baumgartner 2001, S. 74–84). Die mTLE ist auch der Hauptgrund für Epilepsieoperationen wie die Temporallobektomie (Muzumdar et al. 2016).

Das **LGS** kann ebenfalls durch Hirnschrittmacher behandelt werden. Die Erkrankung betrifft 1–2 % aller Epilepsien (Asadi-Pooya 2018), wobei die Prognose durch verzögerte intellektuelle Entwicklung bei Beginn im Kindesalter verschlechtert wird. Die Ätiologie kann genetisch, strukturell oder pränatal sein (Amrutkar und Riel-Romero 2023). Oft treten bei LGS unterschiedliche Anfallsarten auf und meist ist die Erkrankung therapierefraktär, weshalb eine Hirnschrittmachertherapie eine mögliche neue Therapieoption darstellt. Die Sterblichkeitsrate beträgt 3–7 %, hauptsächlich durch SUDEP (Resnick und Sheth 2017). Eine unbekannte Ursache liegt bei 25 % der Betroffenen vor (Amrutkar und Riel-Romero 2023).

Das **Dravet-Syndrom** ist eine monogene Epilepsie bzw. epileptische Enzephalopathie, die ebenfalls für die Hirnschrittmachertherapie geeignet sein kann. Sie wird auch als myoklonische Epilepsie bezeichnet. Die Erkrankung kann durch eine Mutation entstehen und autosomal-dominant vererbt werden (Hacke 2019). Sie beginnt in vielen Fällen bereits im Säuglingsalter, was zu Entwicklungsstörungen führen kann. Ebenso kann es zu psychomotorischer Retardierung kommen. Ab einem Jahr äußern sich verschiedene Anfallsformen, diese können von Symptomen wie Ataxie oder Zittern begleitet werden. Die ersten Anfälle treten in den ersten fünf bis acht Monaten auf, oft in Zusammenhang mit Krampfanfällen oder einem extrapyramidalen Syndrom. Fieber und Stress können weitere mögliche Anfallsauslöser sein (Ding et al. 2022). Aggressivität, Autismus und ADHS sind weitere mögliche Folgen der Erkrankung (Chilcott et al. 2022). Eine ketogene Diät und eine VNS sind weitere geeignete Therapiemöglichkeiten, wenn beispielsweise eine Gentherapie nicht möglich ist (Wirrell et al. 2022). Es ist zu berücksichtigen, dass das Dravet-Syndrom eine hohe Epilepsiemortalität aufweist, und daher spielen die Therapiemöglichkeiten in diesem Fall eine entscheidende Rolle (Anwar et al. 2019).

Bildgebende Verfahren sind wichtig für die **präoperative Planung** bei Epilepsien, die einen resezierbaren Herd besitzen (Sidhu et al. 2018). Dabei kann der Anfallsbeginn durch ein EEG und genetische Biomarker identifiziert werden (Beers und Federico 2012). Durch den Einsatz von iEEG und sEEG ist dabei eine sehr gute räumliche Auflösung möglich (Chen und Koubeissi 2019). Das fMRT wird beispielsweise zur Sprachlokalisierung eingesetzt (Beers und Federico 2012). Das DTI dient der Identifikation von Gedächtnisstörungen (Sidhu et al. 2018). Mittels SPECT, PET sowie STATISCOM lassen sich epileptische Herde lokalisieren. TMS und MEG werden ebenfalls zur Bildgebung angewendet und haben den Vorteil, dass sie nahezu ohne Signalverluste einhergehen (Beers und Federico 2012). Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer multimodalen Bildgebung (Chandra et al. 2014).

### **Diskussion der Vor- und Nachteile des Hirnschrittmachers im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten**

#### **Vor- und Nachteile der ketogenen Diät im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

##### **Vorteile:**

Die ketogene Diät bietet sich an, wenn eine Operation keine Option für die Therapie darstellt. Die Behandlung erfüllt eine neuroprotektive Funktion, die auch zu einer geringeren Insulinwirkung führen kann. Des Weiteren kann die Methode zu einer Verminderung der Entwicklung von Epilepsie führen. Die Behandlung wird bei zerebralen Energiestoffwechselstörungen, bei Erkrankungen der Glycolyse und hypoketotischer Hypoglykämie eingesetzt. Weiterhin wird die Therapieform bei pharmakoresistenten Fällen von Epilepsie im Kindesalter verwendet (Schmitt et al. 2020, S. 539–545).

##### **Nachteile:**

Eine geringere Vigilanz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mögliche Folgen der Erkrankung (Schmitt et al. 2020, S. 539–545). Es besteht die Möglichkeit von Veränderungen im Elektrolythaushalt. Bei 5 % treten Nierensteine auf. Des Weiteren kann es zu einer Hypercholesterinämie kommen (Baumgartner 2001, S.

416–418). Bei hormonellen Regulationsstörungen, Ketogenese, Ketolysestörungen oder geringer Adhärenz sollte KKD vermieden werden. Außerdem wird bei der Einnahme von Carboanhydrasehemmern (Schmitt et al. 2020, S. 539–545), sowie bei Energiestoffwechseldefiziten davon abgeraten. Zur Erkennung solcher Erkrankungen wird im Vorhinein ein Plasmastoffwechselltest durchgeführt (Zarnowska 2020).

## **Vor- und Nachteile von Antiepileptika im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

### **Vorteile:**

Antiepileptika können beliebig dosiert werden. Sie werden entweder dauerhaft oder nur vorübergehend verabreicht. Im Gegensatz dazu sind Hirnschrittmacher invasiv und werden für einen langen Zeitraum eingeplant. Bei frühzeitig diagnostizierter Epilepsie können Medikamente zur Anfallsfreiheit führen. Dies gilt insbesondere in der Anfangsphase der Erkrankung. Es gibt auch schnell wirksame Medikamente, die im Fall von wiederholten Anfällen eingesetzt werden können. Zu Beginn können operative Verfahren dagegen deutlich länger dauern (Bauer 2002).

Nach der Einnahme des ersten Medikaments sind mindestens 50 % Anfallsfrei. Falls bei diesem Präparat keine Wirkung einsetzt, wird eine zweite Monotherapie versucht (Hacke 2019, S. 411–415). So kann ebenfalls eine Behandlungsindividualisierung erreicht werden. Zudem sind Kombinationstherapien in seltenen Ausnahmefällen möglich (Baumgartner 2001, S. 266–387).

### **Nachteile:**

Bei 15 % der Betroffenen erfolgt aufgrund von Nebenwirkungen ein Medikamentenwechsel. Außerdem können Resistenzen auftreten, die die Behandlung beeinträchtigen. Die Schwere der Nebenwirkungen hängt dabei häufig mit der Dosierung zusammen. Häufig treten im Rahmen dieser Therapie Wechselwirkungen auf. Deshalb werden Antiepileptika nur selten kombiniert, da sie auch an unterschiedlichen Bereichen im Körper wirken (Baumgartner 2001, S. 266–387). Trotz medikamentöser Therapie treten bei 40 % der Betroffenen weitere Symptome zusätzlich zur Epilepsieerkrankung auf (Bewernick et al. 2012).

## **Vor- und Nachteile von chirurgischen Verfahren im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

### **Vorteile:**

Im Falle von neokortikaler TLE kann durch chirurgische Verfahren eine Anfallsfreiheit bei 79 % der Betroffenen erreicht werden (Bauer 2002, S. 93–95). Daher gibt es auch immer mehr neokortikale Resektionen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Die Behandlung kann zu einer Verringerung der Anzahl auftretender Depressionen und Angstzustände sowie zu einer geringeren Gefahr für SUDEP führen (Engel 2018). Bei diffusen Anfallsursprüngen werden diskonnektive Verfahren verwendet. So lässt sich die Anfallsfrequenz ebenfalls reduzieren. Diese Verfahren gehören zu den palliativen Methoden, wodurch dennoch epileptische Entladungen unterbrochen und Stürze verhindert werden können (Schmitt et al. 2020, S. 487–519).

### **Nachteile:**

Es können postoperative Defizite auftreten, die nicht reversibel sind. In dieser Hinsicht bietet die Neurostimulation gewisse Vorteile, da die hier auftretenden Defizite in der Regel reversibel sind. Allerdings erfolgt die Empfehlung zu operativen Schritten oftmals zu spät. Auch wenn eine Nutzen-Risiko-Abwägung wichtig ist, sollte sie nicht zu viel Zeit einnehmen (Schmitt et al. 2020, S. 487–519). Degenerative Erkrankungen oder Psychosen können eine Kontraindikation für die chirurgische Behandlung darstellen. Bis zu einem Alter von 65 Jahren fallen die Prognosen jedoch meist positiv aus (Duncan 2007).

## **Vor- und Nachteile von VNS im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

### **Vorteile:**

Die Therapie ist unabhängig von der Anzahl der Antiepileptika, der Ätiologie und dem Geschlecht (Wheless et al. 2018), wodurch diese Behandlungsmethode sehr flexibel ist. Zusätzlich übt die VNS eine antidepressive Wirkung aus. Nach Anfällen können sich durch die Behandlung psychiatrische Symptome verbessern. Bei



Kindern ist die Tendenz zur Reduktion von Anfällen größer als im Erwachsenenalter (Toffa et al. 2020).

**Nachteile:**

Eine Stimulation über vier Stunden hinweg birgt das Risiko einer Beeinträchtigung des Vagusnervs. Aus diesem Grund gibt es jedoch eine „Timeout-Funktion“ in den Generatoren (Pérez-Carbonell et al. 2020). Im Verlauf der Behandlung kann es zu Hustenreiz und Muskelschmerzen kommen. Eine Beeinträchtigung des Nervus recurrens kann zu Veränderungen in der Stimme des Betroffenen führen. Bei einem Prozent tritt eine Stimmbandlähmung auf. Bei 3,3–55 % tritt in Zusammenhang mit VNS eine Larynxtonisierung auf. Atmungsstörungen im Schlaf sind eine weitere Nebenwirkung der Therapie (Schmitt et al. 2020, S. 525–528).

**Vor- und Nachteile von rTMS im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

**Vorteile:**

Im Unterschied zu Hirnschrittmachern ist rTMS nicht-invasiv und könnte potenziell geringere Risiken bergen (Noohi und Amirsalari 2016). Es ermöglicht eine präzisere Stimulation bestimmter Hirnregionen im Gegensatz zu invasiven Methoden (Tsuboyama et al. 2020).

**Nachteile:**

rTMS weist anders als Hirnschrittmacher eine begrenztere Tiefenwirkung auf (Noohi und Amirsalari 2016). Zudem kann die temporäre Natur der rTMS-Ergebnisse im Vergleich zu Hirnschrittmachern als weiterer Nachteil aufgefasst werden (Walton et al. 2021). Es besteht außerdem die Gefahr des „Kindling[s]“, was bedeutet, dass während der rTMS ein Anfall ausgelöst werden kann (Noohi und Amirsalari 2016).

## **Vor- und Nachteile von tDCS im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

### **Vorteile:**

In der Regel werden durch die Gleichstromstimulation keine Anfälle induziert. Teilweise können die Anfälle um über 50 % reduziert werden (Sudbrack-Oliveira et al. 2021), was durch die Auswertung von Anfallstagebüchern beurteilt werden kann (Tekturk et al. 2016). Schwerwiegend unerwünschte Ergebnisse treten in der Praxis nicht auf (Sudbrack-Oliveira et al. 2021). Generell ist tDCS gut verträglich und es entstehen nur selten Kopfhautläsionen. In manchen Fällen ist durch tDCS eine Medikamentenreduktion möglich (Kaufmann et al. 2021). Außerdem sind keine neurologischen Schäden oder Gewebeschäden in Verbindung mit der Therapie beobachtet worden (San-Juan et al. 2015).

### **Nachteile:**

In Folge der Therapie können leichte Kopfschmerzen auftreten. Durch den Stromfluss besteht die Gefahr von Hautverbrennungen. Die Einnahme von Benzodiazepinen kann dazu führen, dass die Behandlung weniger effektiv ist (Lefaucheur et al. 2017). Im Zusammenhang mit tDCS sind verschiedene Nebenwirkungen wie Nervosität, visuelle Wahrnehmungsstörungen, Konzentrationsstörungen oder ein brennendes Gefühl möglich (Kaufmann et al. 2021).

## **Vor- und Nachteile von RNS im Gegensatz zu Hirnschrittmachern**

### **Vorteile:**

Die RNS erfolgt nach Erkennung pathologischer elektrokortikographischer Aktivität und bewirkt im Nachhinein eine Reduzierung partieller Anfälle. Es ist eine mögliche adjuvante Therapieform, bei der individuelle Erkennungsparameter eingestellt werden können (Morrell 2011). Bei RNS werden Streifenelektroden für Echtzeitdaten verwendet. Nach der Erkennung erfolgt eine Stimulation, die im Gegensatz zur kontinuierlichen Stimulation die Therapieergebnisse weiter verbessern kann (Claudio Pollo 2017).

### **Nachteile:**

In Folge einer RNS sind intraparenchymale Blutungen, Übelkeit sowie Erbrechen möglich (Morrell 2011). Bislang ist noch keine allgemein anerkannte optimale Stimulationsmethode für diese Therapieart festgelegt worden. Die Patientengruppe, die mit diesem Verfahren behandelt wird, ist zudem noch zu klein, um genaue Beurteilungen über die Effektivität des Verfahrens abzugeben (Jobst 2010).

### **Vor- und Nachteile von Hirnschrittmachern im Vergleich zu anderen etablierten Therapiemethoden bei Epilepsie**

#### **Vorteile:**

Die Mortalität nach erfolgter Hirnschrittmacherimplantation ist geringer als bei Resektionsoperationen. Dennoch findet die Therapie meist erst bei starker Lebensbeeinträchtigung Anwendung (Hodaie et al. 2002). Die Behandlung sollte bereits in frühen Stadien der Epilepsie eingesetzt werden, da so eine bessere Modulation der betroffenen Hirnareale möglich ist (Li und Cook 2018). Zudem empfiehlt sich ihre Anwendung, wenn der genaue Anfallsherd nicht erkannt werden kann (Hamani et al. 2005). Epileptische Entladungen lassen sich durch eine hochfrequente Stimulation mittels Hirnschrittmacher unterdrücken (Halpern et al. 2008). Epileptogene Herde in der Großhirnrinde eignen sich besonders gut als Stimulationsziel (Jobst 2010). Die Therapie lässt sich durch die Parameter-einstellungen individuell optimieren (Dell et al. 2019). Zur weiteren Verbesserung der Stimulationsparameter kann ein Closed-Loop-System genutzt werden (Li und Cook 2018). Die CM-Stimulation kann im Zusammenhang mit LGS zu Verbesserungen der kognitiven Funktionen führen (Andrade et al. 2010). Darüber hinaus sind soziale und geistige Verbesserungen, selbst bei Hirnanomalien möglich. In einigen Fällen kann sogar vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden (Alanazi und Alkhani 2022). In Fällen von idiopathisch generalisierter Epilepsie wird ebenfalls die CM-Stimulation verwendet (Li und Cook 2018). Gute Langzeiteffekte lassen sich bei einer HC-Stimulationstherapie nachweisen (Claudio Pollo 2017). Bei der Nac-Stimulation wurden zunächst keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt (Bewernick et al. 2012) und bei der STN-Stimulation wurde sogar eine

Anfallsreduktion um 23 % erzielt (Li und Cook 2018). Eine CB-Stimulation kann zu weiteren Erfolgen führen, wie etwa einer Verbesserung des visuell-räumlichen und verbalen Gedächtnisses (Sprengers et al. 2014). Oft verstärkt sich der Stimulations-effekt im Laufe der Jahre sogar, was zu einer Verbesserung des Verlaufs der Epilepsieerkrankung führt (Andrade et al. 2010). Durch eine monopolare Stimulation lässt sich die Intensität der Stimulation weiter verringern und zugleich deren Nebenwirkungen minimieren (Hodaie et al. 2002).

Die Therapie findet häufig Anwendung, wenn Antiepileptika die bereits vorhandenen Symptome teilweise verschlimmern (Andrade et al. 2010) und wenn konservative Methoden versagen. Darüber hinaus können womöglich residuale Effekte auftreten (McIntyre et al. 2004). Bei bilateraler Stimulation können die Anfälle um bis zu 30 % reduziert werden (Krauss und Volkmann 2004).

#### **Nachteile:**

Die Hirnschrittmachertherapie gilt bedingt als palliative Methode (Simpson et al. 2022), die meist erst im Fall von erheblichen Lebensbeeinträchtigungen eingesetzt wird (Hodaie et al. 2002). Man vermutet Unterschiede bei der Therapie von generalisierten und fokalen Anfällen, weshalb es weiterer Forschung bedarf (Jobst 2010). Epilepsien treten oft gemeinsam mit therapierefraktären Depressionen auf. Das Ausmaß dieser Begleiterkrankung variiert jedoch stark, was zu unterschiedlicher Wirksamkeit einer Therapie mit Hirnschrittmachern führen kann (Benninger und Schüpbach 2018). Im Falle eines Anfallbeginns in beiden Hirnhemisphären und bei neokortikalen Epilepsien hat die ANT-Stimulation eine ungünstigere Prognose (Li und Cook 2018). Komplex fokale Anfälle sind eventuell weniger geeignet für diese Therapieform (Hamani et al. 2005). Manchmal reduziert sich die Anfallshäufigkeit im Anschluss an eine Hirnschrittmachertherapie überhaupt nicht (Li und Cook 2018). Nach erfolgter Implantation sollte möglichst kein MRT durchgeführt werden, da dies sonst die Gefahr von Diathermie birgt (Benninger und Schüpbach 2018).

Das Hauptproblem liegt in der begrenzten Anzahl von Studien und Studienteilnehmern, was zuverlässige Aussagen über die Therapie erschwert (Sprengers et al. 2014).

## **Umfrageergebnisse**

Insgesamt wurden 131 Neurologen und Neurochirurgen aus Deutschland, der Schweiz und Österreich befragt, die in direkter Verbindung mit Hirnschrittmacher-implantationen stehen. Diese wurden zu verschiedenen Themengebieten in diesem Bereich aufgrund Ihrer Erfahrungen befragt. Hierbei war das Ziel die ethischen Aspekte und die Sicht der Patienten mit einzubinden, sodass Ergebnisse aus erster Hand gewonnen werden können.

Die Umfrage zur Hirnschrittmachertherapie ermöglicht wichtige Erkenntnisse. Die Bedeutung der Einwilligungserklärung und technischer Probleme wird von Ärzten betont, während Datenschutz als weniger wichtig erachtet wird. Patienten haben häufig Bedenken hinsichtlich möglicher Nutzenunsicherheit und psychologischer Veränderungen infolge der Therapie. Positive Erfahrungen der Ärzte, besonders bei medikamentenresistenter fokaler Epilepsie, deuten dabei auf vielversprechende Therapieansätze hin. Die Anfallsreduktion wird als entscheidend betrachtet und die Umfrage zeigt die Notwendigkeit von Aufklärung und Dialogen mit Patienten, die bereits einen Hirnschrittmacher implantiert bekommen haben, auf. Limitationen der Umfrage umfassen die ausschließliche Befragung von Ärzten und das Fehlen von Follow-up-Daten. Für künftige Forschungsvorhaben ist es empfehlenswert, Patientenbefragungen und Langzeiteffekte zu berücksichtigen, die internationale Kooperation zu intensivieren und die interdisziplinäre Forschung voranzubringen.

Bei der Literaturrecherche für diese wissenschaftliche Arbeit wurde deutlich, dass auf vielen Gebieten im Bereich der Epilepsie erhebliche Forschungslücken bestehen. Häufig werden Theorien aufgeführt, die sich oft voneinander unterscheiden, besonders im Bereich der Pathophysiologie und der Wirkungsweise von Neurostimulationsverfahren. Teilweise resultiert dies aus der Tatsache, dass es nicht ausreichend viele Betroffene gibt, die diese Therapie erhalten, oder aufgrund von Ängsten vor einer Operation nicht bereit sind, an Studien teilzunehmen. Daher ist es besonders wichtig, gemeinsam Daten zu sammeln. Möglicherweise kann diese Bachelorarbeit eine Grundlage für weitere Forschungsarbeiten in diesem Bereich schaffen und dazu anregen, sich vertieft mit diesem Gebiet auseinanderzusetzen.

## Abkürzungsverzeichnis

- ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics
- ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
- ADNLE: autosomal-dominante Schlaf-assoziierte hypermotorische Epilepsie
- AE: Autoimmunepilepsie
- ALIC: anteriorer Schenkel der Capsula interna
- ANT: anteriore Nuclei thalami
- AP: Aktionspotential
- ARAS: Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
- BDI: Beck-Depressions-Inventar
- BECTS: Benign epilepsy with centrotemporal spikes
- BFNC: benigne familiäre Neugeborenenepilepsie
- BIRDs: Brief Potentially Ictal Rhythmic Discharges
- BMI: Body Mass Index
- BNS: Blitz-Nick-Salaam
- BOLD: Blood-Oxygenation-Level Dependent
- CB: Cerebellum
- Cg25: subgenualer cingulärer Cortex
- CM: thalamic centromedian nucleus (zentromedianer Thalamuskern)
- CMC: Corpora mamillaria
- DBS: Deep brain stimulation
- DEP: differentiell exprimierter Proteine
- DTI: Diffusions-Tensor-Bildgebung
- DWI: Diffusion weighted imaging
- ECoG: Elektrocorticographie
- EDS: Exzessive Tagesschläfrigkeit
- EEG: Elektroenzephalographie

- EPSP: Exzitatorisch postsynaptisches Potential
- FDG-PET: Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
- FIAS: Focal impaired awareness seizures
- FIRES: Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome
- FLAIR: Fluid-attenuated-inversion recovery
- GEFS: Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen
- GGE: genetisch generalisierte Epilepsie
- GPDs: Generalized periodic discharges
- GPi: Globus pallidus internus
- GPFA: generalized paroxysmal fast activity
- HC: Hippocampus
- HD-tDCS: High-Definition transkranielle Gleichstromstimulation
- HS: Hippocampussklerose
- IBE: International Bureau for Epilepsy
- iEEG: Intrakranielles EEG
- IGE: idiopathische generalisierte Epilepsie
- ILAE: International League Against Epilepsy
- IVETF: International Veterinary Epilepsy Task Force
- KKD: Klassische ketogene Diät
- LDL: Low-Density Lipoprotein
- LGIT: Low Glycemic Index Treatment
- LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom
- LICl: Long-interval intracortical inhibition
- LPDs: Lateralized Periodic Discharges
- MAD: modifizierte Atkins Diät
- MCT: mittelkettige triglyceride Diät
- MEG: Magnetoenzephalographie

- MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers
- MKD: Modifizierte ketogene Diät
- MRT: Magnetresonanztomographie
- MTLE: mesiale Temporallappenepilepsie
- Nac: Nucleus accumbens
- NMDA: N-Methyl-D-Aspartat
- NORSE: New-onset refractory status epilepticus
- PDS: paroxysmale Depolarisationsshift
- Pf: Nucleus parafascicularis
- PFA: paroxysmal fast activity
- PET: Positronenemissionstomographie
- RNS: Responsive Neurostimulation
- ROI: Region of Interest
- rTMS: Repetitive transkranielle Magnetstimulation
- SACS: subacute electrical stimulation
- SE: Status epilepticus
- sEEG: Stereoelektroenzephalographie
- SICI: Short-interval intracortical inhibition
- SNr: Substantia nigra pars reticulata
- SPECT: Single-Photon-Emissionscomputertomographie
- SSW: slow spike waves
- STATISCOM: Statistical analysis of PET and single photon emission computer tomography
- STN: Nucleus subthalamicus
- SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy
- tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation
- TDM: Therapeutic Drug Monitoring



- TIRDA: temporal intermittent rhythmic delta activity
- TLE: Temporallapenepilepsie
- TMS: transkranielle Magnetstimulation
- tRNA: transfer-Ribonukleinsäure
- tVNS: transkutane VNS
- UK: United Kingdom
- VIM: ventral intermediate nucleus
- VNS: Vagusnervstimulation
- Vop: Nucleus ventrooralis posterior
- ZNS: zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der Ätiologie von Epilepsie (Balestrini et al. 2021, S. 2) .....	11
Abbildung 2 Klassifizierung von Epilepsie (Scheffer et al. 2017, S. 19) .....	21
Abbildung 3 Klassifizierung von Anfällen (Fisher et al. 2017, S. 525) .....	26
Abbildung 4 Mögliche Neuromodulationstechniken (Ding et al. 2022, S. 3).....	42
Abbildung 5 Wirkmechanismen der Antiepileptika (Schmitt et al. 2020, S. 449) .....	52
Abbildung 6 fMRT zur Sprachlokalisierung (Beers und Federico 2012, S. 274) .....	61
Abbildung 7 A EEG, B EEG während MRT, C interiktale Entladungen (rot), D BOLD-Signal (Beers und Federico 2012, S. 280) .....	62
Abbildung 8 epilepsiechirurgische Eingriffe (Schmitt et al. 2020, S. 497) .....	65
Abbildung 9 aurikuläre Stimulation (Schmitt et al. 2020, S. 526).....	72
Abbildung 10 Nicht-invasive VNS (Toffa et al. 2020, S. 107) .....	73
Abbildung 11 rTMS-Behaltungsaufbau (links) und Kreis- sowie Achterspule (rechts) (Noohi und Amirsalari 2016, S. 7) .....	78
Abbildung 12 HD-tDCS mit vier Kathoden und einer Anode (Gschwind 2017, S. 15).....	85
Abbildung 13 Typischer Aufbau einer tDCS-Therapie (Gschwind 2017, S. 13) .....	87
Abbildung 14 Aktivierung der Gyruskronen im fMRT (Schulze-Bonhage 2019, S. 28) .....	92
Abbildung 15 implantiertes Device zur kontinuierlichen tDCS (Schulze-Bonhage 2019, S. 28) .....	93
Abbildung 16 Möglicher Aufbau einer DBS-Elektrode (Krauss und Volkmann 2004, S.98).....	98
Abbildung 17 Röntgenaufnahme, CT, T2-gewichtetes-MRT (Krauss und Volkmann 2004, S. 119).....	98
Abbildung 18 Mögliche Stimulationsziele bei DBS (Jobst 2010, S. 155) .....	99
Abbildung 19 Arten von Rekrutierungsantworten (Krauss und Volkmann 2004, S. 324) .....	100
Abbildung 20 Mögliche Elektrodenimplantationsarten (Krauss und Volkmann 2004, S. 99).....	102
Abbildung 21 Responsiver Neurostimulator mit möglichen Tiefen- und Streifenelektroden (Jobst 2010, S. 159) .....	107
Abbildung 22 Ergebnisse zur Anfallsreduktion bei ANT in der SANTE-Studie (Fisher et al. 2010, S. 904).....	110
Abbildung 23 Mögliche Ziele im Temporallappen: Gyrus dentatus (DG), Subiculum (S), Parahippocampus (PH), Hippocampus (Bereiche CA1/2 und 3) (Velasco et al. 2022, S. 4). .....	111
Abbildung 24 Papez-Kreislauf zwischen limbischen Systemen (Dell et al. 2019, S. 3).....	113
Abbildung 25 Frage 1 .....	126
Abbildung 26 Frage 2 (Teil 1).....	128
Abbildung 27 Frage 2 (Teil 2).....	128
Abbildung 28 Frage 3.....	129
Abbildung 29 Frage 4.....	130
Abbildung 30 Frage 5 (Teil 1).....	132
Abbildung 31 Frage 5 (Teil 2).....	132
Abbildung 32 Frage 6.....	133
Abbildung 33 Frage 7.....	134
Abbildung 34 Frage 8 (Teil 1).....	135

<i>Abbildung 35 Frage 8 (Teil 2)</i> .....	135
<i>Abbildung 36 Frage 9 (Teil 1)</i> .....	137
<i>Abbildung 37 Frage 9 (Teil 2)</i> .....	137
<i>Abbildung 38 Frage 10</i> .....	139

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aaberg, Kari Modalsli, Pål Surén, Camilla Lund Søråas, Inger Johanne Bakken, Morten I. Lossius, Camilla Stoltenberg, und Richard Chin. 2017. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 58 (11): 1880–1891. doi: 10.1111/epi.13913.
2. Alanazi, Rahaf F., und Ahmed M. Alkhani. 2022. Management of Lennox-Gastaut syndrome with deep brain stimulation: A systematic literature review. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 27 (4): 216–220. doi: 10.17712/nsj.2022.4.20220043.
3. Alkonyi, Bálint, Csaba Juhász, Otto Muzik, Eishi Asano, Anita Saporta, Aashit Shah, und Harry T. Chugani. 2009. Quantitative brain surface mapping of an electrophysiologic/metabolic mismatch in human neocortical epilepsy. *Epilepsy research* 87 (1): 77–87. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.08.002.
4. Amrutkar, Chaitanya, und Rosario M. Riel-Romero. 2023. *StatPearls: Lennox Gastaut Syndrome*. Treasure Island (FL).
5. Andrade, Danielle M., Clement Hamani, Andres M. Lozano, und Richard A. Wennberg. 2010. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia* 51 (7): 1314–1316. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02408.x.
6. Anwar, Arsalan, Sidra Saleem, Urvish K. Patel, Kogulavadanan Arumathurai, und Preeti Malik. 2019. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus* 11 (6): e5006. doi: 10.7759/cureus.5006.
7. Asadi-Pooya, Ali A. 2018. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 39 (3): 403–414. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y.
8. Auvichayapat, Narong, Alexander Rotenberg, Roman Gersner, Sudarat Ngodklang, Somsak Tiamkao, Wichitra Tassaneeyakul, und Paradee

- Auvichayapat. 2013. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain stimulation* 6 (4): 696–700. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.009.
9. Balestrini, Simona, Alexis Arzimanoglou, Ingmar Blümcke, Ingrid E. Scheffer, Samuel Wiebe, Johan Zelano, und Matthew C. Walker. 2021. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 23 (1): 1–16. doi: 10.1684/epd.2021.1255.
  10. Bauer, Jürgen. 2002. *Epilepsie: Nützliches zu Behandlung und Beratung*. Heidelberg, s.l.: Steinkopff.
  11. Baumgartner, Christoph (Hrsg.). 2001. *Handbuch der Epilepsien: Klinik Diagnostik Therapie und psychosoziale Aspekte*. Vienna, s.l.: Springer Vienna.
  12. Beers, Craig A., und Paolo Federico. 2012. Functional MRI applications in epilepsy surgery. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 39 (3): 271–285. doi: 10.1017/s0317167100013391.
  13. Beghi, Ettore, Giorgia Giussani, Salvatore Grosso, Alfonso Iudice, Angela La Neve, Francesco Pisani, Luigi M. Specchio, Alberto Verrotti, Giuseppe Capovilla, Roberto Michelucci, und Gaetano Zaccara. 2013. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 54 Suppl 7:2–12. doi: 10.1111/epi.12305.
  14. Beghi, Ettore, Giorgia Giussani, und Josemir W. Sander. 2015. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 17 (3): 243–253. doi: 10.1684/epd.2015.0751.
  15. Benninger, David, und Michael Schüpbach. 2018. Tiefe Hirnstimulation. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 75 (7): 425–431. doi: 10.1024/0040-5930/a001019.
  16. Bewernick, Bettina H., Sarah Kayser, Volker Sturm, und Thomas E. Schlaepfer. 2012. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained

efficacy. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37 (9): 1975–1985. doi: 10.1038/npp.2012.44.

17. Boluk, Cem, Cigdem Ozkara, Cihan Isler, und Mustafa Uzan. 2022. Vagus Nerve Stimulation in Intractable Epilepsy. *Turkish neurosurgery* 32 (1): 97–102. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.33775-21.2.
18. Chandra, Sarat P., C. S. Bal, Shailesh Jain, Shejoy P. Joshua, Shailesh Gaikwad, Ajay Garg, Abuzar Ansari, Ashima Nehra, Chitra Sarkar, und Manjari Tripathi. 2014. Intraoperative coregistration of magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and electrocorticographic data for neocortical lesional epilepsies may improve the localization of the epileptogenic focus: a pilot study. *World neurosurgery* 82 (1-2): 110–117. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.057.
19. Chen, Hai, und Mohamad Z. Koubeissi. 2019. Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 25 (2): 431–453. doi: 10.1212/CON.0000000000000705.
20. Chilcott, Ellie, Juan Antinao Díaz, Cori Bertram, Margherita Berti, und Rajvinder Karda. 2022. Genetic therapeutic advancements for Dravet Syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B* 132:108741. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108741.
21. Claudio Pollo, Kaspar Schindler. 2017. Deep Brain Stimulation for Epilepsy: an Update. *Epileptologie* 2017 (34): 19–24.
22. DeGiorgio, C. M., S. C. Schachter, A. Handforth, M. Salinsky, J. Thompson, B. Uthman, R. Reed, S. Collins, E. Tecoma, G. L. Morris, B. Vaughn, D. K. Naritoku, T. Henry, D. Labar, R. Gilmartin, D. Labiner, I. Osorio, R. Ristanovic, J. Jones, J. Murphy, G. Ney, J. Wheless, P. Lewis, und C. Heck. 2000. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 41 (9): 1195–1200. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00325.x.
23. Dell, Katrina L., Mark J. Cook, und Matias I. Maturana. 2019. Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization. *Current treatment options in neurology* 21 (10): 47. doi: 10.1007/s11940-019-0590-1.

24. Devinsky, Orrin, J. Helen Cross, Linda Laux, Eric Marsh, Ian Miller, Rima Nabbut, Ingrid E. Scheffer, Elizabeth A. Thiele, und Stephen Wright. 2017. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine* 376 (21): 2011–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
25. DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme. 2011. VDE-Positionspapier: Theranostische Implantate.
26. Dhamija, Radhika, Susan Eckert, und Elaine Wirrell. 2013. Ketogenic diet. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 40 (2): 158–167. doi: 10.1017/s0317167100013676.
27. Diehl, B., und H. O. Lüders. 2000. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? *Epilepsia* 41 Suppl 3:S61-74. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01536.x.
28. Ding, Jiangwei, Xinxiao Li, Haiyan Tian, Lei Wang, Baorui Guo, Yangyang Wang, Wenchao Li, Feng Wang, und Tao Sun. 2021. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Frontiers in neurology* 12:743726. doi: 10.3389/fneur.2021.743726.
29. Ding, Jiangwei, Lei Wang, Wenchao Li, Yangyang Wang, Shucui Jiang, Lifei Xiao, Changliang Zhu, Xiaoyan Hao, Jiali Zhao, Xuerui Kong, Ziqin Wang, Guangyuan Lu, Feng Wang, und Tao Sun. 2022. Up to What Extent Does Dravet Syndrome Benefit From Neurostimulation Techniques? *Frontiers in neurology* 13:843975. doi: 10.3389/fneur.2022.843975.
30. Duncan, John. 2020. Vagus nerve stimulation for epilepsy. *Practical neurology* 20 (3): 186. doi: 10.1136/practneurol-2019-002474.
31. Duncan, John S. 2007. Epilepsy surgery. *Clinical medicine (London, England)* 7 (2): 137–142. doi: 10.7861/clinmedicine.7-2-137.
32. Dupont, Sophie, Raluca Banica-Wolters, Isabelle An-Gourfinkel, Virginie Lambrecq, Vincent Navarro, Claude Adam, und Vi-Huong Nguyen-

- Michel. 2017. Understanding Lennox-Gastaut syndrome: insights from focal epilepsy patients with Lennox-Gastaut features. *Journal of neurology* 264 (7): 1388–1396. doi: 10.1007/s00415-017-8535-7.
33. El-Rashidy, O. F., M. F. Nassar, I. A. Abdel-Hamid, R. H. Shatla, M. H. Abdel-Hamid, S. S. Gabr, S. G. Mohamed, W. S. El-Sayed, und S. Y. Shaaban. 2013. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica* 128 (6): 402–408. doi: 10.1111/ane.12137.
34. Engel, Jerome. 2018. The current place of epilepsy surgery. *Current opinion in neurology* 31 (2): 192–197. doi: 10.1097/WCO.0000000000000528.
35. Englot, Dario J., Victoria L. Morgan, und Catie Chang. 2020. Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications. *Epilepsia* 61 (2): 189–202. doi: 10.1111/epi.16423.
36. Falco-Walter, Jessica. 2020. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in neurology* 40 (6): 617–623. doi: 10.1055/s-0040-1718719.
37. Falco-Walter, Jessica J., Ingrid E. Scheffer, und Robert S. Fisher. 2018. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research* 139:73–79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
38. Fisher, Robert, Vicenta Salanova, Thomas Witt, Robert Worth, Thomas Henry, Robert Gross, Kalarickal Oommen, Ivan Osorio, Jules Nazzaro, Douglas Labar, Michael Kaplitt, Michael Sperling, Evan Sandok, John Neal, Adrian Handforth, John Stern, Antonio DeSalles, Steve Chung, Andrew Shetter, Donna Bergen, Roy Bakay, Jaimie Henderson, Jacqueline French, Gordon Baltuch, William Rosenfeld, Andrew Youkilis, William Marks, Paul Garcia, Nicolas Barbaro, Nathan Fountain, Carl Bazil, Robert Goodman, Guy McKhann, K. Babu Krishnamurthy, Steven Papavassiliou, Charles Epstein, John Pollard, Lisa Tonder, Joan Grebin, Robert Coffey, und Nina Graves. 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51 (5): 899–908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.



39. Fisher, Robert S., Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B. I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjörn Tomson, Masako Watanabe, und Samuel Wiebe. 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55 (4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
40. Fisher, Robert S., J. Helen Cross, Carol D'Souza, Jacqueline A. French, Sheryl R. Haut, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, Solomon L. Moshé, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, Ingrid E. Scheffer, Andreas Schulze-Bonhage, Ernest Somerville, Michael Sperling, Elza Márcia Yacubian, und Sameer M. Zuberi. 2017. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58 (4): 531–542. doi: 10.1111/epi.13671.
41. Fregni, Felipe, Mirret M. El-Hagrassy, Kevin Pacheco-Barrios, Sandra Carvalho, Jorge Leite, Marcel Simis, Jerome Brunelin, Ester Miyuki Nakamura-Palacios, Paola Marangolo, Ganesan Venkatasubramanian, Daniel San-Juan, Wolnei Caumo, Marom Bikson, und André R. Brunoni. 2021. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology* 24 (4): 256–313. doi: 10.1093/ijnp/pyaa051.
42. González, Hernán F. J., Aaron Yengo-Kahn, und Dario J. Englot. 2019. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurgery clinics of North America* 30 (2): 219–230. doi: 10.1016/j.nec.2018.12.005.
43. Gschwind, Markus. 2017. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Epileptologie 2017; 34: 10 - 18* 17 (34): 10–18.
44. Hacke, Werner (Hrsg.). 2019. *Neurologie*, 14. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
45. Halpern, Casey H., Uzma Samadani, Brian Litt, Jurg L. Jaggi, und Gordon H. Baltuch. 2008. Deep brain stimulation for epilepsy.

*Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 5 (1): 59–67. doi: 10.1016/j.nurt.2007.10.065.

46. Hamani, C., M. Hodaie, und A. M. Lozano. 2005. Present and future of deep brain stimulation for refractory epilepsy. *Acta neurochirurgica* 147 (3): 227–229. doi: 10.1007/s00701-004-0474-2.
47. Henning, Oliver, Kjell Heuser, Vilde Stangeby Larsen, Eli Berit Kyte, Hrisimir Kostov, Pål Bache Marthinsen, Arild Egge, Kristin Å. Alfstad, und Karl O. Nakken. 2023. Temporallappsepilepsi. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 143 (2). doi: 10.4045/tidsskr.22.0369.
48. Hodaie, Mojgan, Richard A. Wennberg, Jonathan O. Dostrovsky, und Andres M. Lozano. 2002. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43 (6): 603–608. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.26001.x.
49. Hoppe, C., J-A Witt, C. Helmstaedter, T. Gasser, H. Vatter, und C. E. Elger. 2017. Stereotaktische Laserthermokoagulation in der Epilepsiechirurgie. *Der Nervenarzt* 88 (4): 397–407. doi: 10.1007/s00115-017-0283-5.
50. Jacob, Shery, und Anroop B. Nair. 2016. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs in R&D* 16 (4): 303–316. doi: 10.1007/s40268-016-0148-6.
51. Jin, Guangyuan, Jia Chen, Jialin Du, Liu He, Lei Qi, Di Wu, Yuping Wang, Hua Lin, und Liankun Ren. 2022. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain stimulation* 15 (3): 601–604. doi: 10.1016/j.brs.2022.04.003.
52. Jobst, Barbara. 2010. Brain stimulation for surgical epilepsy. *Epilepsy research* 89 (1): 154–161. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.08.017.
53. Johnson, Graham W., Leon Y. Cai, Saramati Narasimhan, Hernán F. J. González, Kristin E. Wills, Victoria L. Morgan, und Dario J. Englot. 2022. Temporal lobe epilepsy lateralisation and surgical outcome prediction

- using diffusion imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 93 (6): 599–608. doi: 10.1136/jnnp-2021-328185.
54. Joo, Eun Yeon. 2012. Clinical application of TMS to epilepsy. *Journal of epilepsy research* 2 (2): 25–28. doi: 10.14581/jer.12007.
  55. Kaufmann, Elisabeth, Mirjam Hordt, Michael Lauseker, Ulrich Palm, und Soheyl Noachtar. 2021. Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132 (7): 1444–1451. doi: 10.1016/j.clinph.2021.03.048.
  56. Koepp, Matthias J., Lorenzo Caciagli, Ronit M. Pressler, Klaus Lehnertz, und Sándor Beniczky. 2016. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *The Lancet. Neurology* 15 (1): 92–105. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00219-7.
  57. Krauss, Joachim K., und Jens Volkmann (Hrsg.). 2004. *Tiefe Hirnstimulation*. Heidelberg, s.l.: Steinkopff.
  58. Läppchen, C. H., B. Feil, S. Fauser, F. X. Glocker, und A. Schulze-Bonhage. 2011. Changes in interhemispheric inhibition following successful epilepsy surgery: a TMS study. *Journal of neurology* 258 (1): 68–73. doi: 10.1007/s00415-010-5683-4.
  59. Lee, Woo-Jin, Jangsup Moon, Jung-Ah Lim, Daejong Jeon, Jung-Suk Yoo, Dong-Kyu Park, Dohyun Han, Soon-Tae Lee, Keun-Hwa Jung, Kyung-Il Park, Sang Kun Lee, und Kon Chu. 2021. Proteins related to ictogenesis and seizure clustering in chronic epilepsy. *Scientific reports* 11 (1): 21508. doi: 10.1038/s41598-021-00956-6.
  60. Lefaucheur, Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, Massimo Cincotta, Mamede de Carvalho, Dirk de Ridder, Hervé Devanne, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipović, Friedhelm C. Hummel, Satu K. Jääskeläinen, Vasilios K. Kimiskidis, Giacomo Koch, Berthold Langguth, Thomas Nyffeler, Antonio Oliviero, Frank Padberg, Emmanuel Poulet, Simone Rossi, Paolo Maria Rossini, John C. Rothwell, Carlos Schönfeldt-Lecuona, Hartwig R. Siebner, Christina W. Slotema, Charlotte

- J. Stagg, Josep Valls-Sole, Ulf Ziemann, Walter Paulus, und Luis Garcia-Larrea. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125 (11): 2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
61. Lefaucheur, Jean-Pascal, Andrea Antal, Samar S. Ayache, David H. Benninger, Jérôme Brunelin, Filippo Cogiamanian, Maria Cotelli, Dirk de Ridder, Roberta Ferrucci, Berthold Langguth, Paola Marangolo, Veit Mylius, Michael A. Nitsche, Frank Padberg, Ulrich Palm, Emmanuel Poulet, Alberto Priori, Simone Rossi, Martin Schecklmann, Sven Vanneste, Ulf Ziemann, Luis Garcia-Larrea, und Walter Paulus. 2017. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (1): 56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
62. Lerche, H., K. Jurkat-Rott, und F. Lehmann-Horn. 2001. Ion channels and epilepsy. *American journal of medical genetics* 106 (2): 146–159. doi: 10.1002/ajmg.1582.
63. Li, Michael C. H., und Mark J. Cook. 2018. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 59 (2): 273–290. doi: 10.1111/epi.13964.
64. Liu, Anli, Andrew Bryant, Ashlie Jefferson, Daniel Friedman, Preet Minhas, Sarah Barnard, William Barr, Thomas Thesen, Margaret O'Connor, Mouhsin Shafi, Susan Herman, Orrin Devinsky, Alvaro Pascual-Leone, und Steven Schachter. 2016. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 55:11–20. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.032.

65. March, P. A. 1998. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical techniques in small animal practice* 13 (3): 119–131. doi: 10.1016/S1096-2867(98)80033-9.
66. McIntyre, Cameron C., Marc Savasta, Lydia Kerkerian-Le Goff, und Jerrold L. Vitek. 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (6): 1239–1248. doi: 10.1016/j.clinph.2003.12.024.
67. Morrell, Martha J. 2011. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77 (13): 1295–1304. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182302056.
68. Müller, Oliver, Uta Bittner, und Henriette Krug. 2010. Narrative Identität bei Therapie mit „Hirnschrittmacher“. *Ethik in der Medizin* 22 (4): 303–315. doi: 10.1007/s00481-010-0061-4.
69. Muzumdar, Dattatraya, Manoj Patil, Atul Goel, Sangeeta Ravat, Nina Sawant, und Urvashi Shah. 2016. Mesial temporal lobe epilepsy - An overview of surgical techniques. *International journal of surgery (London, England)* 36 (Pt B): 411–419. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.10.027.
70. Noohi, Sima, und Susan Amirsalari. 2016. History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy. *Iranian journal of child neurology* 10 (1): 1–8.
71. Pack, Alison M. 2019. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 25 (2): 306–321. doi: 10.1212/CON.0000000000000707.
72. Pereira, Luisa Santos, Vanessa Teixeira Müller, Marleide Da Mota Gomes, Alexander Rotenberg, und Felipe Fregni. 2016. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & behavior : E&B* 57 (Pt A): 167–176. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.01.015.
73. Pérez-Carbonell, Laura, Howard Faulkner, Sean Higgins, Michalis Koutroumanidis, und Guy Leschziner. 2020. Vagus nerve stimulation for

- drug-resistant epilepsy. *Practical neurology* 20 (3): 189–198. doi: 10.1136/practneurol-2019-002210.
74. Resnick, Trevor, und Raj D. Sheth. 2017. Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of child neurology* 32 (11): 947–955. doi: 10.1177/0883073817714394.
75. Rezakhani, Soheila, Mahmood Amiri, Sarah Weckhuysen, und Georgios A. Keliris. 2022. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 136:219–227. doi: 10.1016/j.clinph.2022.01.130.
76. Richards, Sue, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W. Grody, Madhuri Hegde, Elaine Lyon, Elaine Spector, Karl Voelkerding, und Heidi L. Rehm. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
77. Salanova, V., O. Markand, R. Worth, R. Smith, H. Wellman, G. Hutchins, H. Park, B. Ghetti, und B. Azzarelli. 1998. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta neurologica Scandinavica* 97 (3): 146–153. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb00628.x.
78. Sampaio, Leticia Pereira de Brito. 2016. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 74 (10): 842–848. doi: 10.1590/0004-282X20160116.
79. San-Juan, Daniel, León Morales-Quezada, Adolfo Josué Orozco Garduño, Mario Alonso-Vanegas, Maricarmen Fernández González-Aragón, Dulce Anabel Espinoza López, Rafael Vázquez Gregorio, David J. Ansel, und Felipe Fregni. 2015. Transcranial Direct Current

- Stimulation in Epilepsy. *Brain stimulation* 8 (3): 455–464. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.001.
80. Scheffer, Ingrid E., Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Douglas R. Nordli, Emilio Perucca, Torbjörn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, und Sameer M. Zuberi. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
  81. Schmitt, F. C., Hermann Stefan, und Martin Holtkamp (Hrsg.). 2020. *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer.
  82. Schulze-Bonhage, Andreas. 2019. Therapierefraktäre Epilepsie: Epikraniale Stimulation in Prüfung. *Perspektiven der Neurologie, Deutsches Ärzteblatt*.
  83. Shorvon, Simon D. 2011. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 52 (6): 1052–1057. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x.
  84. Sidhu, Meneka Kaur, John S. Duncan, und Josemir W. Sander. 2018. Neuroimaging in epilepsy. *Current opinion in neurology* 31 (4): 371–378. doi: 10.1097/WCO.0000000000000568.
  85. Simpson, Hugh D., Andreas Schulze-Bonhage, Gregory D. Cascino, Robert S. Fisher, Barbara C. Jobst, Michael R. Sperling, und Brian N. Lundstrom. 2022. Practical considerations in epilepsy neurostimulation. *Epilepsia* 63 (10): 2445–2460. doi: 10.1111/epi.17329.
  86. Sprengers, Mathieu, Kristl Vonck, Evelien Carrette, Anthony G. Marson, und Paul Boon. 2014. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* (6): CD008497. doi: 10.1002/14651858.CD008497.pub2.
  87. Stafstrom, C. E., und B. L. Tempel. 2000. Epilepsy genes: the link between molecular dysfunction and pathophysiology. *Mental retardation*

- and developmental disabilities research reviews* 6 (4): 281–292. doi: 10.1002/1098-2779(2000)6:4<281:AID-MRDD7>3.0.CO;2-9.
88. Sudbrack-Oliveira, Pedro, Marina Zanichelli Barbosa, Sigrilde Thome-Souza, Lais Boralli Razza, Jose Gallucci-Neto, Leandro Da Costa Lane Valiengo, und Andre Russowsky Brunoni. 2021. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: A systematic review. *Seizure* 86:85–95. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.020.
89. Tan, Tracie Huey-Lin, Piero Perucca, Terence J. O'Brien, Patrick Kwan, und Mastura Monif. 2021. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. *Epilepsia* 62 (2): 303–324. doi: 10.1111/epi.16788.
90. Tavakoli, Hassan, und Arsalan Heidarpanah. 2023. Literature Review of the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Epilepsy. *Iranian journal of child neurology* 17 (1): 9–28. doi: 10.22037/ijcn.v17i2.38752.
91. Tekturk, Pinar, Ezgi Tuna Erdogan, Adnan Kurt, Ebru Nur Vanli-Yavuz, Esme Ekizoglu, Ece Kocagoncu, Zeynep Kucuk, Serkan Aksu, Nerses Bebek, Zuhale Yapici, Candan Gurses, Aysen Gokyigit, Betul Baykan, und Sacit Karamursel. 2016. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery* 149:27–32. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.014.
92. Toffa, Dènahin Hinnoutondji, Lahoud Touma, Tahir El Mesquine, Alain Bouthillier, und Dang Khoa Nguyen. 2020. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure* 83:104–123. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.027.
93. Tsuboyama, Melissa, Harper L. Kaye, und Alexander Rotenberg. 2020. Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Clinical therapeutics* 42 (7): 1155–1168. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.016.
94. Velasco, Francisco, Pablo E. Saucedo-Alvarado, Daruny Vazquez-Barron, David Trejo, und Ana Luisa Velasco. 2022. Deep Brain



- Stimulation for Refractory Temporal Lobe Epilepsy. Current Status and Future Trends. *Frontiers in neurology* 13:796846. doi: 10.3389/fneur.2022.796846.
95. Vidaurre, Jorge, und James Herbst. 2019. Nuevos fármacos antiepilépticos. *Medicina* 79 Suppl 3:48–53.
  96. Walton, Dean, David C. Spencer, Sarah J. Nevitt, und Benedict D. Michael. 2021. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 4 (4): CD011025. doi: 10.1002/14651858.CD011025.pub3.
  97. Wang, Ying, Yating Shen, Xianhui Cai, Jie Yu, Cong Chen, Bei Tan, Na Tan, Heming Cheng, Xiang Fan, Xiaohua Wu, Jinggen Liu, Shuang Wang, Yi Wang, und Zhong Chen. 2021. Deep brain stimulation in the medial septum attenuates temporal lobe epilepsy via entrainment of hippocampal theta rhythm. *CNS neuroscience & therapeutics* 27 (5): 577–586. doi: 10.1111/cns.13617.
  98. Warren, Aaron E. L., Linda J. Dalic, Kristian J. Bulluss, Annie Roten BAppSci, Wesley Thevathasan, und John S. Archer. 2022. The Optimal Target and Connectivity for Deep Brain Stimulation in Lennox-Gastaut Syndrome. *Annals of neurology* 92 (1): 61–74. doi: 10.1002/ana.26368.
  99. Wells, Jana, Arun Swaminathan, Jenna Paseka, und Corrine Hanson. 2020. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients* 12 (6). doi: 10.3390/nu12061809.
  100. Wheless, James W., Andrew J. Gienapp, und Phillippe Ryvlin. 2018. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & behavior : E&B* 88S:2–10. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.
  101. Wille, Christian, Bernhard J. Steinhoff, Dirk-Matthias Altenmüller, Anke Maren Staack, Sofia Bilic, Guido Nikkhah, und Jan Vesper. 2011. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood--report of five cases. *Epilepsia* 52 (3): 489–496. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02884.x.

102. Wirrell, Elaine C., Veronica Hood, Kelly G. Knupp, Mary Anne Meskis, Rima Nababout, Ingrid E. Scheffer, Jo Wilmshurst, und Joseph Sullivan. 2022. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 63 (7): 1761–1777. doi: 10.1111/epi.17274.
103. Wrede, Randi von, und Rainer Surges. 2021. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 235:102840. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102840.
104. Yang, Mei-Hua, Juan Liu, Yi-Ling Zhou, Hui Yang, Fang-Cheng Cai, John Zempel, Qing-Wu Yang, und Shi-Yong Liu. 2020. Asymmetric Slow-Spike-Wave Patterns with Maximal Discharges Contralateral to MRI Lesions Predict Better Surgical Prognosis in Symptomatic Lennox-Gastaut Syndrome or Lennox-Gastaut Phenotypes. *Pediatric neurosurgery* 55 (1): 26–35. doi: 10.1159/000504513.
105. Zarnowska, Iwona Maria. 2020. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients* 12 (9). doi: 10.3390/nu12092616.

# Anhang

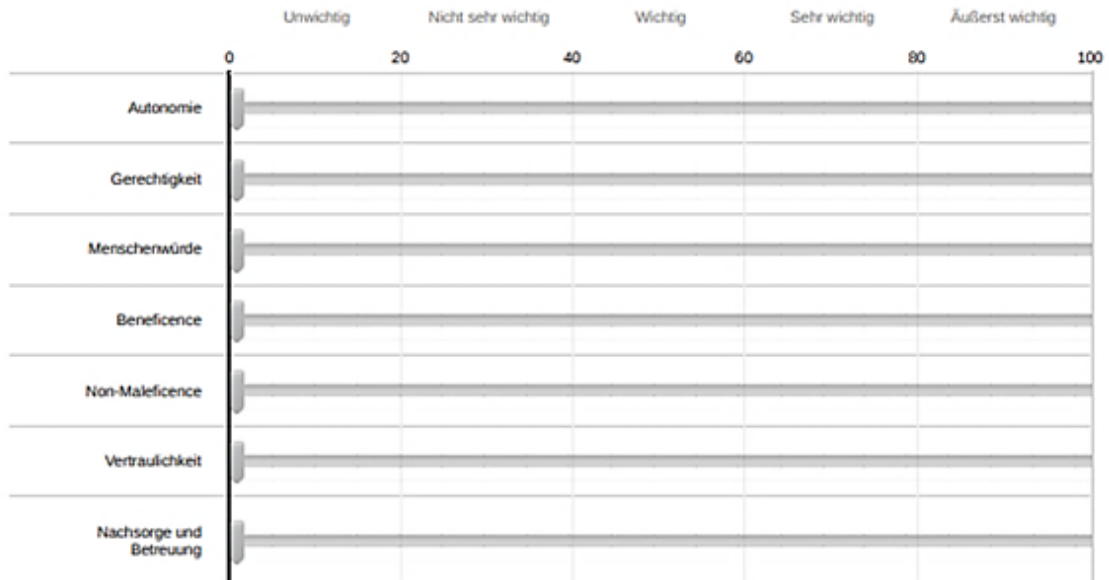
## Formular der Umfrage:

Ethische Aspekte. Welche ethischen Herausforderungen sind bei der Implantation von Hirschrhythmachern besonders relevant, insbesondere in Bezug auf die Nutzen-Risiko-Bewertung?

	Datenschutz gewährleistet	Einwilligungserklärung	Gerechter Zugang zur Therapie	Technische Störungen	Kosten
Äußerst relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weder relevant noch irrelevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kaum relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Äußerst irrelevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ethische Aspekte. Gibt es zusätzliche Aspekte in Bezug auf ethische Herausforderungen bei der Implantation von Hirschrhythmachern, die Sie noch nicht genannt haben?

Ethische Aspekte. Gibt es ethische Prinzipien, die Sie für wichtig erachten, wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine Hirschrhythmacherimplantation geht?



Nutzen-Risiko. Bitte ordnen Sie die Vorteile der Hirnschrittmachertherapie im Vergleich zu anderen Therapieformen bei Epilepsie nach ihrer Wichtigkeit.

Individuell \_\_\_\_\_

Gezielte Stimulation \_\_\_\_\_

Keine Medikamentennebenwirkungen \_\_\_\_\_

Langfristigkeit \_\_\_\_\_

Weniger Anfälle \_\_\_\_\_

Lebensqualität \_\_\_\_\_

Andere

Nutzen-Risiko. Welche Komplikationen und Risiken müssen bei der Implantation von Hirnschrittmachern besonders berücksichtigt werden?

Blutungen \_\_\_\_\_

Psychologische Auswirkungen \_\_\_\_\_

Anästhesie \_\_\_\_\_

Elektrodenplatzierung \_\_\_\_\_

Technische Probleme \_\_\_\_\_

Verletzung des Gehirns \_\_\_\_\_

Nebenwirkungen \_\_\_\_\_

Infektionen \_\_\_\_\_

Nutzen-Risiko. Gibt es zusätzliche Aspekte in Bezug auf Komplikationen und Risiken bei der Implantation von Hirnschrittmachern, die Sie noch erwähnen möchten?

Nutzen-Risiko. Was finden Sie besonders wichtig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hirnschrittmacherimplantation sorgfältig abzuwägen?

	Außerst wichtig	Sehr wichtig	Wichtig	Nicht sehr wichtig	Unwichtig
Screening	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behandlungsziele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risiko erheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapiealternativen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ethische Aspekte beurteilen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nutzen abwägen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachsorge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nutzen-Risiko. Gibt es zusätzliche Aspekte in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Herschrittmacherimplantation, die Sie noch erwähnen möchten?

Erfahrungen. Welche Erfahrungen bezüglich der Effektivität haben Sie mit der Implantation von Herschrittmachern gemacht?

- Sehr negativ
- Eher negativ
- Weder positiv noch negativ
- Eher positiv
- Sehr positiv

Erfahrungen. Welche Patienten würden Ihrer Meinung nach am Meisten von der Implantation eines Herschrittmachers profitieren?

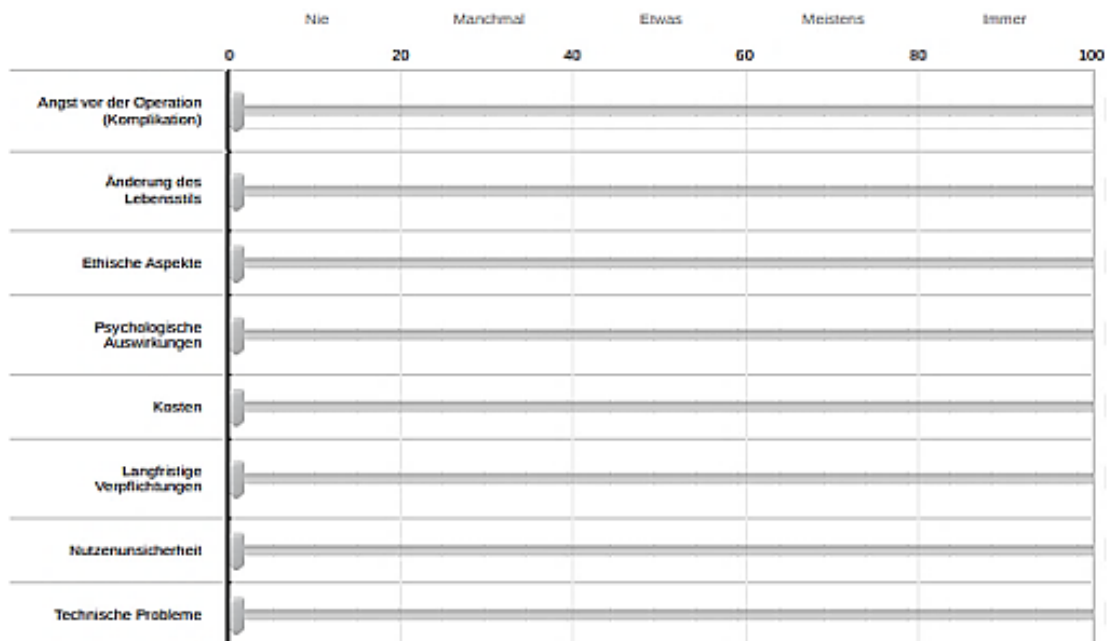
- Medikamentenresistente fokale Epilepsie
- Medikamentenresistente generalisierte Epilepsie
- Besonders geeignete Epilepsieformen:
- Strukturelle Epilepsie
- Temporallappenepilepsie
- Lennox Gastaut Syndrom

Erfahrungen. Was sind die wichtigsten Überlegungen für Ärzte, die sich in ihrer Anfangsphase befinden und gerade dabei sind, ihre ersten Herschrittmacher zu implantieren?

	Hoch	Mittel	Niedrig	keine Priorität	Unsicher
Kontinuierliche Weiterbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mentorenschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risikomanagement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachsorge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommunikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ethik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Erfahrungen. Gibt es zusätzliche Aspekte bezüglich der Prioritäten, die Ärzte in der Anfangsphase der Herschrittmacherimplantation beachten sollten, die Sie noch erwähnen möchten?

Patientenperspektive. Welche Bedenken und Ängste haben Sie bei Epilepsiepatienten bemerkt, für welche die Möglichkeit einer Herschrittmacherimplantation in Betracht gezogen wird?



Patientenperspektive. Gibt es zusätzliche Aspekte bezüglich Ängsten und Bedenken bei Epilepsiepatienten, für die die Möglichkeit einer Herschrittmacherimplantation in Betracht gezogen wird, die Sie noch erwähnen möchten?

Patientenperspektive. Welche Möglichkeiten haben Sie, um die Ängste der Patienten zu mindern und ihre Bedürfnisse zu erfüllen?

- Aufklärung
- Beratung
- Alternativen
- Mentale Unterstützung
- Realistische Ziele setzen
- Familienunterstützung
- Ethik
- Treffen mit Patienten, die bereits einen Herschrittmacher besitzen
- Andere

Patientenperspektive. Gibt es weitere Erfahrungen und Aspekte in diesem Themenbereich, die Sie als besonders relevant empfinden, sei es medizinisch, ethisch oder bezogen auf die Patienten?