





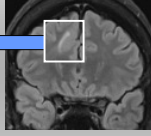
Pharmakoresistenz - was dann?

Prof. Dr. Jörg Wellmer
 Ruhr-Epileptologie, Bochum

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM 





Therapieprinzip der Epilepsie


AED



Soziale Heilung

Andauernde Neigung des Gehirns epileptische Anfälle zu entwickeln

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM 




Was tun bei Pharmakoresistenz?

Kopf in den Sand stecken

Et is wie es is

Gegen Windmühlen kämpfen

Beispiel 1

Beispiel 2

Beispiel 3

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM 




Folgen der Anfälle



Schule
(Mitschüler, Lehrer)



Beruf
(Auswahl, Gefährdung, Kündigung)

Freundeskreis
(Rückzug, Isolation)

Versicherungen
(hohe Prämien, Ausschluss)


Mobilität
(kein Führerschein)



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM 




Folgen der Anfälle



Mortalität	Morbidity
<p>SUDEP-Rate 2,2 – 10/1 000 <i>Tellez-Zenteno et al., 2005</i></p> <p>Mortalität 2-3-fach der Normalbevölkerung <i>Tomson, 2000;</i></p>	<p>Mind. 1 Anfall/Jahr 65% keine Verl. 24% Kopfverl. 16% Verbrennung 10% Zahnverletzungen 6% andere Frakturen <i>Buck et al., 1997</i></p>
<p>Op-Mortalität: 2/1500 <i>Bonn Daten</i></p>	<p>Op-Morbidity: 2,5 % <i>Bonn Daten</i></p>




Folgen der Anfälle






Belastung für Sozialsysteme/die Patienten



Direkte Kosten
(Medikamente, Ärzte, Krankenhäuser etc.)

Indirekte Kosten
(AU, Frühberentung, etc.)

+ intangible Kosten
(reduzierte Lebenschancen)

10.440€ p.a.






Strategien bei Pharmakoresistenz

~~Kopf in den Sand stecken~~

~~Et is wie es is~~

~~Gegen Windmühlen kämpfen~~

Anfallsfreiheit erzielen!



KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Ursache des Versagens der Antiepileptikatherapie klären

- Fehldiagnose
- Unterdosierung der Antiepileptika
- Mangelnde Einnahmetreue
- Ungünstige Medikamentenwechselwirkungen
- Unzureichende Wirkung bisher existierender Antiepileptika

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Differentialdiagnose „Anfälle“

- epileptische Anfälle
- Synkope, insbesondere konvulsive Synkope
- TIA, Transiente Globale Amnesie
- psychogene Anfälle (PNEA)
- Panikattacken
- Tics
- Migräne
- Narkolepsie
- Schlafwandeln
- Non-REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- Vertigo anderer Ursache
- paroxysmale Bewegungsstörungen, etc.

Positive Diagnose stellen!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Problem der überlappenden Semiologien

+ Unschärfe der anamnestischen Angaben

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Problem der überlappenden Semiologien

Beispiel 1 ♀, 24 J, prolongierter Schwindel, Schwarzwerden vor Augen, Traum; morgens manchmal Muskelkater	Beispiel 2 ♂, 38J, bis zu 10x/Tag wildes Schreien und Fluchen, wilde Bewegungen, auch nachts
Beispiel 3 ♀, 45J, wiederholte generalisierte Zuckungen an Armen und Beinen	Beispiel 4 ♂, 49J, holte generalisierte Zuckungen an Armen und Beinen
Beispiel 5 ♀, 19J, zweimalige Zuckungen wurden	Beispiel 6 ♀, 32J, Wärmegefühl am Kopf, auf Körper ausbreitend, Automatismen, ton. Sturz; Borderline

Epilepsie möglich – aber nicht sicher

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Diagnostische Optionen in der Praxis

Anamnese

Routine-EEG

CT
MRT

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Semiologische Anamnese

Spezielle semiologische Anamnese inkl. Fremdanamnese

- Einfach-partielle, komplex-partielle Anfälle, GVA
- Absencen, Myklonien?
- Sensible, motorische, visuelle, olfaktorische Pänomene, déjà vu?
- [Einfache] oder [komplexe Automatismen?]
- Bewusstseinsstörungen oder "Lücken"?
- Rezipivierende Desorientiertheit?
- Iktuale oder postiktuale Sprachstörungen?
- Indirekte Anfallszeichen wie Einnässen, Muskelkatatonie?
- Tageszeitliche Bindung? Dauer der Ereignisse?

Aktive Anamnese erforderlich

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Syndromale Anamnese

Epilepsie-prädisponierende Faktoren

- Schwangerschaft, Geburt, frükindliche Entwicklung
- Fieberkrämpfe, Schädel-Hirn-Trauma, entz. ZNS-Erkrankung
- Infarkte, Blutungen, Ischämien
- Familienanamnese

Begleitsymptome bei Erstmanifestation der Anfälle

- mnestiche Störungen, emotionale Instabilität
- kognitiver Abbau, Schwerhörigkeit, Sehstörungen

Begleiterkrankungen/-symptome

- Trisomie 21, Hemiparese, Adenoma sabaceum, Angiomatose

Aktive Anamnese erforderlich

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Diagnostische Optionen in der Praxis



Anamnese

Routine-EEG

CT
MRT

Sehr aufwändig
aber produktiv

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB


Routine-EEG



10/20-System, Ruhe-Wach, 20 Minuten, HV, FS*)

Identifikation epilepsietypischer Potentiale (ETP) zur Bestätigung und Klassifikation einer Epilepsie

Problem: Sensitivität und Spezifität

*) Empfehlungen der DGKN









Zusammenfassung RW-EEG

Viele Potentiale sind klar epileptisch, andere sind leicht verwechselbar

Insgesamt ist das RW-EEG für die Diagnose von Epilepsien/nicht-epileptischen Anfällen nur von bedingtem Nutzen









RW-EEG zur Differentialdiagnose

EEG liefert keine richtungsweisenden Befunde bei:


- Synkopen, TIAs, TGAs, Tics, Panikattacken
- Narkolepsie, Somnambulismus, Rem-Schlaf-Verhaltensstörung, Vertigo, paroxysmale Bewegungsstörungen



Diagnostische Optionen in der Praxis

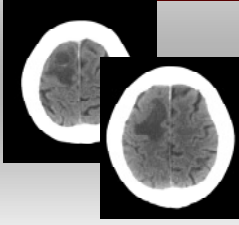
Anamnese	Routine-EEG	CT MRT
Sehr relativ	Niedrige Sensitivität u. Spezifität	



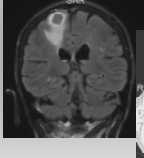
KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Diagnostik bei epileptischen Anfällen


Bildgebung



CCT



MRT



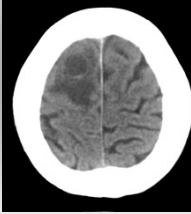
CT-Thorax

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

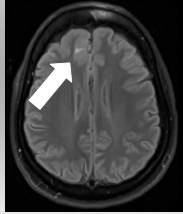
KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Diagnostik bei epileptischen Anfällen

Bildgebung



CCT




MRT

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

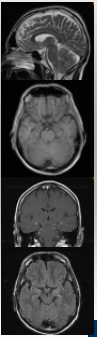
KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Problem: MRT „o.p.B.“

Standard-MRT ist i.d.R. nicht ausreichend




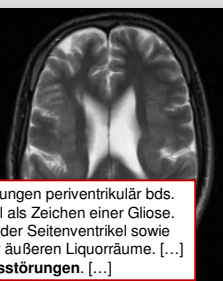
1,5 Tesla MRT



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
RUHR Epileptologie LK RUB

Problem: MRT „o.p.B.“

Diskrete Marklagerveränderungen periventrikulär bds.
sowie rechts fronto-temporal als Zeichen einer Gliose.
Geringgradige Asymmetrie der Seitenventrikel sowie
leichtgradige Erweiterung der äußeren Liquorräume. [...]
Keine Gyrierungsstörungen. [...]

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM RUB

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Diagnostische Optionen in der Praxis

Anamnese	Routine-EEG	CT/MRT
Probatorische Therapie?		
Sehr relativ	Niedrige Sensitivität u. Spezifität	Bedingt hilfreich

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM **RUB**

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Chance auf Anfallsfreiheit durch Medikamente

anfallsfrei mit 1. AED	47%
anfallsfrei mit 2. AED	13%
anfallsfrei mit 3. AED oder Polytherapie	4%
nicht anfallsfrei	36%

Kwan P, Brodie MJ. N Engl J Med. 2000;342(5):314-319. RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM **RUB**

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Ist eine positiv-Diagnose überhaupt möglich?

Hauptproblem bleibt die Abhängigkeit von Informationen Dritter über die Anfallssemiologie

Video von Anfällen angucken!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM **RUB**

KNAPPSCHAFT Universitätsklinikum
Epileptologie UK RUB

Zuordnung mittels Video-EEG

<p>Beispiel 1 ♀, 24 J, prolongierter Schwindel, Schwarzwerden vor Augen, Traum; morgens manchmal Muskelkater</p>	<p>Beispiel 2 ♂, 38J, bis zu 10x/Tag wildes Schreien und Fluchen, wilde Bewegungen, auch nachts</p>
<p>Beispiel 3 ♀, 45J, wiederholte generalisierte Zuckungen an Armen und Beinen</p>	<p>Beispiel 4 ♂, 49J, wiederholte generalisierte Zuckungen an Armen und Beinen</p>
<p>Beispiel 5 ♀, 19J, zweimalig gestürzt, Zuckungen wurden beobachtet</p>	<p>Beispiel 6 ♀, 32J, Wärmegefühl am Kopf, auf Körper ausbreitend, Automatismen, ton. Sturz; Borderline</p>

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM **RUB**






Ursache des Versagens der Antiepileptikatherapie klären

- Fehldiagnose
- Unterdosierung der Antiepileptika
- Mangelnde Einnahmetreue
- Ungünstige Medikamenteninteraktion
- Unzureichende Wirkung bisher existierender Antiepileptika


Echte Pharmakoresistenz





Therapieprinzipien Epilepsie


Andauernde Prädisposition des Gehirns epileptische Anfälle zu entwickeln






Wer kann von einer OP profitieren



- Gesicherte Epilepsie, fokale Epilepsie
- Anfälle beeinträchtigen die Lebensqualität in nachvollziehbarem Maße
- Relative Pharmakoresistenz Neues Konzept
- Gutes Risiko-Nutzen-Verhältnis








Relative Pharmakoresistenz





<p>Leichte Kandidaten: sehr hohe Chance auf Anfallsfreiheit (80%) geringes Risiko auf post-Op Defizite</p>	<p>OP früh</p>
<p>Schwierigere Kandidaten: hohe Chance auf Anfallsfreiheit (60%) gewisses Risiko auf post-Op Defizite schwierige Abklärung</p>	<p>später</p>
<p>Sehr schwierige Kandidaten: geringe Chance auf Anfallsfreiheit (< 50%) großes Risiko auf post-Op Defizite</p>	<p>sehr spät</p>



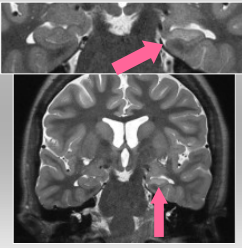



Leichte Kandidaten



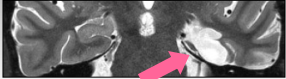
Gute epilepsiechirurgische Kandidaten




- Klinischer Ablauf der Anfälle
- EEG in der Anfallsaufzeichnung
- Neuropsychologische Untersuchung



passt

↓



Ammonshornsklerose

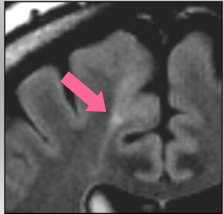


Gute epilepsiechirurgische Kandidaten


Chance auf Anfallsfreiheit

90%




Fehlbildung

80%




Gutartige Tumoren

80%





Gutartige Tumoren



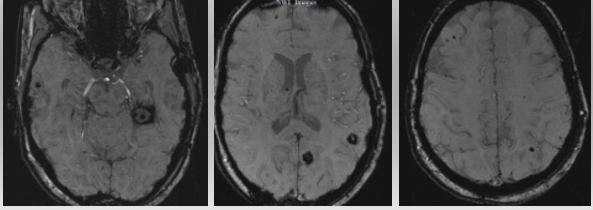



Schwierigere Kandidaten









Klare linksseitige Temporallappenepilepsie -
welches Kavernom ist das epileptogene?

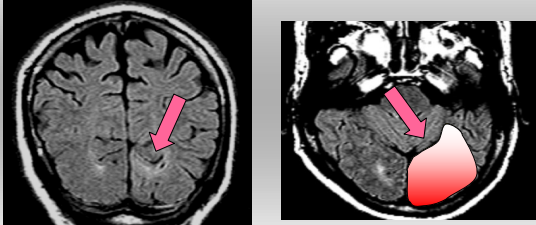


Multiple Kavernomatose – Linksdominanz für Sprache









Okzipitallappenepilepsie links –
wie groß ist die epileptogene Zone?






Außerdem: Gesichtsfelddefekt obligat



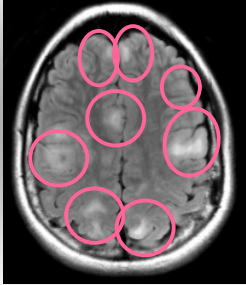
**Sehr schwierigere
Kandidaten**








Sehr schwierige Kandidaten

Viele Fehlbildungen






Welche macht die Epilepsie?
Nur eine?



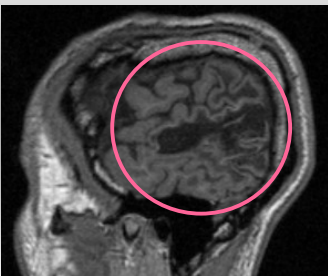
Keine OP Kandidaten









Keine OP-Kandidaten

Große Narbe nahe des Sprachzentrums




Keine Chance, zu hohes Risiko










V.a. TLE



V.a. TLE links





Identifikation von OP-Kandidaten


Wichtigste Instrumente, um mögliche OP-Kandidaten zu identifizieren



- Patientengespräch
- Kernspintomographie

↓

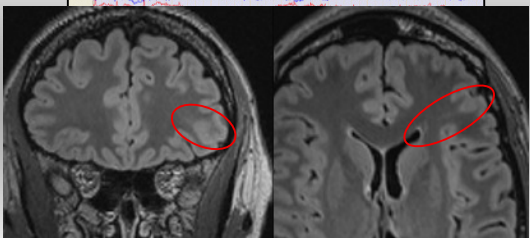
Hochqualitative MRT erforderlich


Wer macht sie???





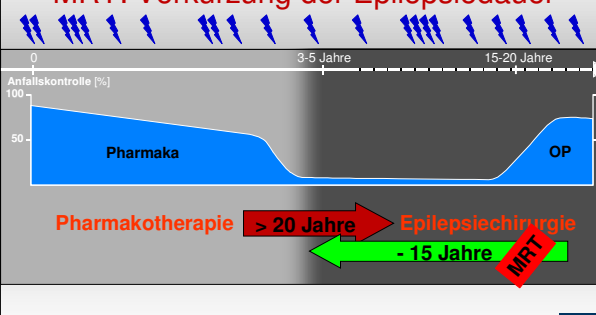
MRT und EEG aus einer Hand!








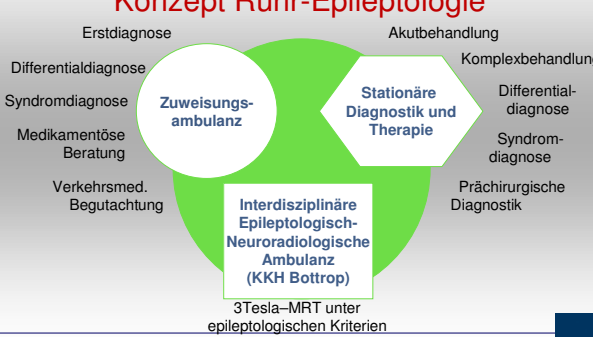
MRT: Verkürzung der Epilepsiedauer






Konzept Ruhr-Epileptologie





Zusammenfassung: Strategien bei Pharmakoresistenz

Ursache der Anfälle klären!

Die heute zur Verfügung stehenden Therapien
dem Patienten zur Verfügung stellen!