

## Editorial

*Sehr geehrte Leserinnen und Leser,*

*mit der EEG-Quellenlokalisierung und der automatisierten Detektion epileptogener Läsionen, die wir Ihnen in dieser Ausgabe vorstellen, stehen zwei zukunftssträchtige Verfahren zur Verfügung, mit der die Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik weiter präzisiert werden können; dies erhöht die Chance auf Anfallsfreiheit der epilepsiechirurgisch behandelten Patienten. Darüber hinaus beschäftigen wir uns mit zwei Antiepileptika: Valproat ist bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, aber manchmal unumgänglich; Cenobamat erweitert das Behandlungsspektrum bei fokaler Epilepsie.*

*Mit diesen und weiteren Themen hoffen wir, auch diesmal wieder auf Ihr Interesse zu stoßen und wünschen Ihnen eine informative Lektüre.*

*Mit freundlichen Grüßen*

*Martin Holtkamp, Berlin // Hans-Beatus Straub, Bernau*



## EEG-Quellenlokalisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

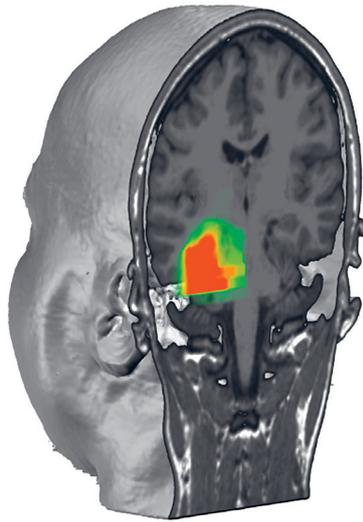
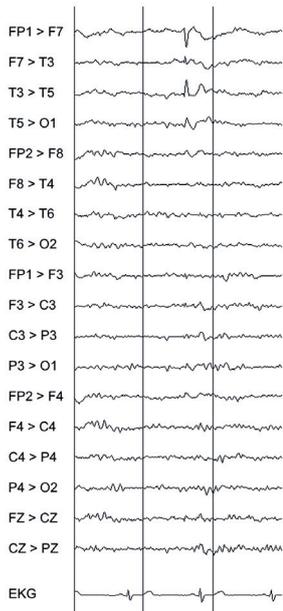
*Die EEG-Quellenlokalisierung wurde international in Epilepsie-Zentren entwickelt, kam aber bisher in Deutschland nicht flächendeckend zur Anwendung.*

Seit dem 1. Juli 2021 ergänzt die EEG-Quellenlokalisierung die prächirurgische Epilepsiediagnostik am Berliner Standort des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge.

Wenn bei fokaler Epilepsie Medikamente keine Anfallsfreiheit bringen, kann der

Ursprungsort der Anfälle im Gehirn möglicherweise chirurgisch entfernt werden. Hierzu muss er möglichst präzise lokalisiert werden, wofür eine gründliche Diagnostik notwendig ist. Diese umfasst unter anderem ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring, ein hochauflösendes MRT und eine neuropsychologische Testung. In unklaren Fällen kommen weitere Methoden hinzu.

Die EEG-Quellenlokalisierung ist eine moderne, computerbasierte Auswertungsmethode des EEG. Während EEG-Muster klassischerweise am Bildschirm mit dem bloßen Auge interpretiert und den Hirnregionen zugeordnet werden, berechnet bei der Quellenlokalisierung ein Algorithmus den Ursprung der EEG-Aktivität innerhalb des Gehirns. In der prächirurgischen Epilepsiediagnostik werden hierzu üblicherweise kurze elektrische Entladungen genutzt, die im EEG vieler Menschen mit Epilepsie auftreten und „Spikes“ genannt werden. An postoperativ



Beispiel eines EEG-Spikes (links) und der Quellenlokalisierung (rechts).

anfallsfreien Personen zeigte sich, dass die EEG-Quellenlokalisierung von Spikes in etwa 80% der untersuchten Fälle mit dem für die Entstehung epileptischer Anfälle verantwortlichen Gehirnareal übereinstimmt. Damit kann sie je nach Einzelfall hilfreiche

Zusatzinformationen zur Eingrenzung des Anfallsursprungs bringen.

In Berlin werden wir die EEG-Quellenlokalisierung in der Einführungsphase mit zwei unterschiedlichen, frei verfügbaren Com-

puterprogrammen selbst anwenden und zum Vergleich zusätzlich durch einen externen, zertifizierten Dienstleister durchführen lassen. Über 12 Monate hinweg werden wir sowohl die Qualität der Ergebnisse als auch den zu erbringenden Arbeitsaufwand systematisch evaluieren. Hierzu führen wir eine Studie durch, die den offiziellen Namen „Aufwand und Ertrag einer Implementierung der EEG-Quellenlokalisierung in der prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik“ trägt. Sie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert. Interessierte können auf der Website [www.drks.de](http://www.drks.de) nähere Informationen zu Ablauf und Hintergründen der Studie finden.

Der Einsatz der EEG-Quellenlokalisierung in der prä-chirurgischen Diagnostik soll zu einer weiteren Optimierung der operativen Epilepsiebehandlung am EZBB beitragen.

Bernd Vorderwülbecke // EZBB, Standort Berlin am KEH

## Zulassung eines neuen Antiepileptikums



*Cenobamat erweitert das Behandlungsspektrum für Menschen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie.*

Die Europäische Arzneimittelbehörde hat in diesem Frühjahr mit Cenobamat ein neues Antiepileptikum zugelassen. Die Substanz kann bei erwachsenen Patienten zur Zusatzbehandlung bei fokaler Epilepsie eingesetzt werden, wenn mindestens zwei vorherige Antiepileptika keine ausreichend gute Anfallskontrolle erzielen konnten. Seit Juni dieses Jahres ist Cenobamat unter dem Handelsnamen Ontozry® in Apotheken in Deutschland erhältlich. Die Zulassung ist erfreulich, da mit Brivaracetam zuletzt vor 5 Jahren ein Antiepileptikum mit einem vergleichbaren Einsatzbereich wie Cenobamat neu verfügbar geworden war.

Die Zulassung von neuen Antiepileptika erfolgt nach sehr aufwändigen und erfolgreich durchgeführten klinischen Studien. Die Wirksamkeit in Zusatztherapie zu einem

anderen Antiepileptikum ist belegt, wenn die neue Substanz wirksamer ist als ein Placebo bei Patienten mit ähnlich schwerer Epilepsie. In den Zulassungsstudien haben üblicherweise etwa 30-40% der Patienten mehr als die Hälfte weniger Anfälle als vor dem Einsatz des neuen Medikaments, diese Patienten werden „Responder“ genannt. Aber auch in der Placebogruppe finden sich ca. 15-20% Responder. In einer Studie mit Cenobamat fand sich in der Placebogruppe mit 25% zwar ein relativ hoher Anteil an Respondern, in der Gruppe mit dem Antiepileptikum lag aber im höheren Dosisbereich von 200 bis 400 mg deren Anteil mit 56-64% ebenfalls recht hoch. Leider werden Antiepileptika in Zusatztherapie in der Regel nicht gegeneinander, sondern nur gegen Placebo verglichen; dies erlaubt keinen direkten Vergleich der Substanzen.

Eine Limitation von Cenobamat ist die Notwendigkeit einer langsamen Eindosierung,

eine erste wirksame Dosis wird erst nach 12 Wochen erreicht. Grund hierfür sind bei einzelnen Patienten beobachtete allergische Reaktionen, wenn Cenobamat schneller eindosiert wurde. Wir haben am EZBB im Rahmen von klinischen Studien seit mehreren Jahren Erfahrungen mit Cenobamat sammeln können, Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie können sich für diese neue Behandlungsoption an unsere Ambulanzen und Kliniken wenden.

Zusammenfassend deuten die Daten aus klinischen Studien darauf hin, dass Cenobamat eine vielversprechende Therapieoption bei schwer behandelbaren fokalen Epilepsien darstellt. Allerdings gilt für alle neuen Antiepileptika, dass erst der mehrjährige Einsatz im klinischen Alltag zeigen kann, wie erfolgreich die Substanzen wirklich sind.

Benedikt Greshake // EZBB, Standort Bernau, Epilepsieklinik Tabor



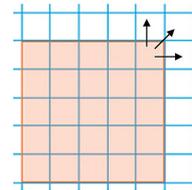
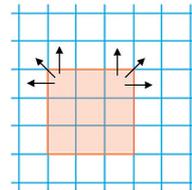
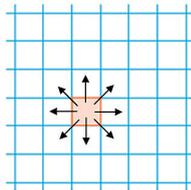
Visite in der Epilepsieklinik Tabor mit Benedikt Greshake (re.)

# Automatisierte Detektion epileptogener Läsionen

*Ein Algorithmus könnte die automatisierte Detektion epileptogener Läsionen im MRT, einem der wichtigsten Prädiktoren für Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischen Eingriffen, ermöglichen.*

Ausgesuchte Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie haben eine gute Chance, durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff dauerhaft anfallsfrei zu werden. Das Fehlen einer visuell identifizierbaren Läsion im MRT kann die Wahrscheinlichkeit auf Anfallsfreiheit um mehr als 20% reduzieren. Im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik haben jedoch bisher etwa 30-50% der Patientinnen und Patienten ein nicht-läsionelles Kopf-MRT. Die Identifikation einer eindeutigen Läsion im MRT stellt also eine relevante Herausforderung dar, die es zu lösen gilt, um postoperativ eine bestmögliche Chance auf Anfallsfreiheit erreichen zu können.

Im Rahmen unserer Studie soll mit computergestützten Methoden, einem „Machine-Learning Algorithmus“, die Detektion epileptogener Läsionen im MRT verbessert werden. Hierzu werden retrospektiv MRT-Daten von Patientinnen und Patienten analysiert, die von 2015 bis 2020 am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg und in der Ruhr-Epileptologie Bochum operiert wurden oder eine Empfehlung zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff erhalten haben.



Links Abb 1: Schematische Darstellung einer „nearest neighbour“-Analyse

Oben Abb. 2: Beispiel von „outlier“-Läsionen

Der „Machine-Learning Algorithmus“, den wir verwenden und weiterentwickeln, wurde von Kollegen am King's College in London entwickelt. Die zugrundeliegende Idee ist, dass die Grau- und Weißwerte jedes Voxels – also der kleinsten dreidimensionalen Einheit, in die das MRT unterteilt werden kann – gemittelt werden und die Differenz zu ihren direkten „Nachbarn“ berechnet wird (Abb. 1). Die Analyse erfolgt über das gesamte Gehirn, woraus sich eine dreidimensionale Karte mit einem neu errechneten Wert für jedes Voxel ergibt. Aus MRTs einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen wird über dieses Verfahren eine Karte errechnet, die dann mit der Karte verglichen wird, die aus den MRT-Bildern von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie errechnet wurde. Die dabei ermittelten Abweichungen werden als „outlier“ (Ausreißer) bezeichnet (die roten/gelben Flek-

ken in Abb. 2, die kleineren verteilten Punkte sind eher Artefakte). Um beurteilen zu können, ob es sich hier um ein technisches Artefakt oder tatsächlich um eine mögliche epileptogene Läsion handelt, werden die „outlier-Läsion“ mit dem im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik identifizierten Anfallsfokus bzw. die Überschneidung der „outlier-Läsion“ mit dem operativ entfernten Gehirngewebe abgeglichen.

Langfristig hoffen wir, mit diesem Algorithmus bei einer größeren Anzahl von Patientinnen und Patienten eine resezierbare Läsion im MRT identifizieren zu können. Dieses Projekt wird durch das Digital Clinician Scientist-Programm der Charité für drei Jahre gefördert.

Mirja Steinbrenner // EZBB // Klinik für Neurologie // Charité - Universitätsmedizin Berlin

2021 Lancet) wurde bei GGE auch die Überlegenheit gegenüber Levetiracetam gezeigt.

*Valproat ist jedoch eine teratogene Substanz. Wie hoch ist das Risiko für Fehlbildungen?*

Das Fehlbildungsrisiko beträgt ca. 10% und steigt mit höherer Dosierung exponentiell an, bei Tagesdosen über 1.500 mg muss bei einem Viertel der exponierten Kinder mit Fehlbildungen gerechnet werden.

Zudem ist das Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen mit bis zu 30-40% beträchtlich. Die über „Rote Hand Briefe“ kommunizierten Anwendungsbeschränkungen legen daher fest, dass Valproat während der Schwangerschaft und für Frauen im fertilen Alter grundsätzlich kontraindiziert ist und nur in Ausnahmefällen angewendet werden darf.



# Valproat-Therapie bei Frauen im fertilen Alter



*Valproat ist Medikament der 1. Wahl bei genetisch generalisierter Epilepsie. Bei Frauen im fertilen Alter darf es aber nur in Ausnahmefällen angewendet werden.*

David Steinbart ist Neurologe an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Wir sprachen mit ihm über den Einsatz von Valproat in der Epilepsiebehandlung.

*Herr Steinbart, welche Bedeutung hat Valproat für die medikamentöse Therapie von Epilepsien?*

Valproat wurde erstmals 1882 synthetisiert und wird seit den 1960er Jahren gezielt als Antiepileptikum eingesetzt. Nach wie vor ist es bei genetisch generalisierten Epilepsien (GGE) Mittel der 1. Wahl und unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit signifikant besser als Lamotrigin und Topiramaten. In der kürzlich veröffentlichten SANAD II-Studie (Marson et al.

### Wie sind diese Ausnahmefälle definiert?

Eine Therapie ist nur möglich, wenn alternative Therapien unwirksam oder unverträglich sind und wenn die Bedingungen eines Programms zur Schwangerschaftsverhütung strikt eingehalten werden. Die Patientin muss in jährlichen Abständen schriftlich fixiert über die teratogenen Risiken von Valproat aufgeklärt werden.

### Auf wie viele Patientinnen mit Epilepsie trifft dies zu?

In einer Untersuchung von Patientinnen und Patienten der Epilepsieambulanzen der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielt mehr als jede fünfte Patientin mit GGE im fertilen Alter Valproat, in der männlichen Vergleichsgruppe jeder zweite Patient. Interessanterweise war ein höheres Lebensalter der Patientinnen ein unabhängiger Prädiktor für die Einnahme von Valproat. Die Dosis von Valproat war bei fertilen Frauen geringer als bei gleichaltrigen Männern, die Wirksamkeit war aber gleich gut. Da es sich um die Kohorte einer Spezialambulanz handelt, ist das Ergebnis aber nur begrenzt auf alle Patientinnen und Patienten übertragbar. Dennoch zeigen diese Daten an, dass bei einigen Frauen mit GGE im fertilen Alter der Einsatz von Valproat unumgänglich zu sein scheint. Eine niedrige Dosis reicht aber für Anfallsfreiheit oft aus; diese ist mit einem geringeren teratogenen Risiko assoziiert, sollte es zu einer Schwangerschaft kommen.

Herr Steinbart, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Gespräch führte Norbert van Kampen.

## Epilepsie und Alkohol – Alkohol und Epilepsie

Neue Broschüre informiert alkoholkranken Menschen über Epilepsie und Patienten mit Epilepsie über den Umgang mit Alkohol.

Im März 2021 hat der Landesverband Epilepsie Berlin-Brandenburg e.V. die von der TK geförderte 32-seitige Broschüre „Epilepsie und Alkohol – Alkohol und Epilepsie“ herausgegeben. Autoren sind Hannelore Vater und Karla von Kiedrowski vom Zentrum für Allgemeinmedizin und Suchtmedizin am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge und Martin Holtkamp vom Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg.

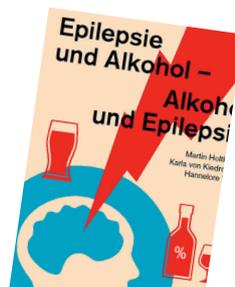
Menschen mit einer Epilepsie, so Vater, haben ein erhöhtes Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Treten bei alkoholkranken Menschen während eines erstmaligen Entzugs epileptische Anfälle auf, besteht für sie kein erhöhtes Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln. Mit jedem weiteren Entzug allerdings steigt das Risiko weiterer Anfälle und auch das Risiko einer Epilepsie.

Holtkamp informiert u.a. darüber, dass Patienten mit Epilepsie bei sozial üblichem Alkoholkonsum kein erhöhtes Anfallsrisiko haben; häufiger hoher Alkoholkonsum dagegen erhöht das Anfallsrisiko, insbesondere bei Patienten mit einer genetisch generalisierten Epilepsie. Wichtig sei, auch nach dem Konsum alkoholischer Getränke die Antiepileptika weiterhin regelmäßig zu nehmen und hochprozentiges weitgehend zu meiden.

Von Kiedrowski zeigt auf, wie eine Alkoholabhängigkeit erkannt, vermieden und behandelt werden kann. Nach einem Entzug sollten alkoholkranken Menschen dauerhaft auf den Konsum selbst kleiner Mengen Alkohol verzichten.

Die Broschüre verfügt über einen Anhang mit Literaturhinweisen und Kontaktadressen. Bezug: [www.epilepsie-vereinigung.de](http://www.epilepsie-vereinigung.de) (kostenloser Download); Deutsche Epilepsievereinigung, Zillestraße 102, 10585 Berlin (gedruckte Fassung, kostenlos gegen Versandkostenpauschale).

Sybille Burmeister //  
Deutsche Epilepsievereinigung



Derzeit ist unklar, wie sich die Pandemie entwickeln wird. Informieren Sie sich deshalb bitte ca. 14 Tage vor den Terminen der Präsenzveranstaltungen über den aktuellen Stand.

## Berlin-Brandenburgischer Epilepsie-Kolloquium

Alle Termine des Kolloquiums finden online statt. Zugangslink: etwa 14 Tage vor jedem Termin auf [www.ezbb.de](http://www.ezbb.de).

**8.9.2021:** Aktuelle Regeln für Fahrerlaubnis bei Epilepsie // Günter Krämer (Zürich)

**6.10.2021:** Pädiatrische Epilepsiechirurgie – wann ist der richtige Zeitpunkt? // Georgia Ramantani (Zürich)

**17.11.2021:** Selbstlimitierende fokale Epilepsien – klinisches Spektrum und Pathophysiologie // Ulrich Brandl (Jena)

**8.12.2021:** Epilepsie – der große Lehrer // Christian Elger (Bonn)

## 23.–25.9.2021

**13. Europäischer Kongress zu psychischer Gesundheit bei intellektueller Entwicklungsstörung (Hybrid-Veranstaltung)** // Urania Berlin, An der Urania 17, 10787 Berlin // [Infos und Anmeldung: www.eamhid 2021.eu](http://Infos und Anmeldung: www.eamhid 2021.eu)

## 1.10.2021 // 9 – 17 Uhr

**Online-Tagung Psychosomatische Epileptologie** // [Anmeldung: anmeldung@epi-tabor.de](mailto:anmeldung@epi-tabor.de), [Infos: www.ezbb.de](http://Infos: www.ezbb.de)

## 2.10.2021 // 9 – 16:30 Uhr

**1. Ostdeutscher Epilepsietag** // Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Großer Hörsaal im Haus E, Liebigstraße 27, 04103 Leipzig // [Infos und Anmeldung: www.ukl.vcongress.de/ostdeutscherepilepsietag](http://Infos und Anmeldung: www.ukl.vcongress.de/ostdeutscherepilepsietag)

## 30.10.2021 // 10 – 14 Uhr

**12. Steglitzer Epilepsie-Seminar** // Charité – CBF, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Hörsaal Ost // [Anmeldung: jakob.doerrfuss@charite.de](mailto:Anmeldung: jakob.doerrfuss@charite.de), [Infos: www.ezbb.de](http://Infos: www.ezbb.de)

## 20.11.2021 // 9–17 Uhr

**Berlin-Brandburger EEG-Seminar** // KEH, Herzbergstraße 79, 10365 Berlin, Haus 22, Clubraum // [Anmeldung erforderlich bis 12.11.2021 an: r.geelhaar@keh-berlin.de](mailto:Anmeldung erforderlich bis 12.11.2021 an: r.geelhaar@keh-berlin.de)

## 27.11.2021 // 10–13 Uhr

**Epilepsie-Forum Berlin-Brandenburg: Gentherapie bei Epilepsie?** (in Kooperation mit: LV Epilepsie Berlin-Brandenburg) // Charité – CBF, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Hörsaal Ost // [Infos: www.epilepsie-berlin.de](http://Infos: www.epilepsie-berlin.de)

Weitere Infos finden Sie auf [www.ezbb.de](http://www.ezbb.de).

### Impressum

Epilepsie-Report Berlin-Brandenburg // Auflage 2.400 // Erscheinungsweise halbjährlich // Ausgabe 2/2021

**Herausgeber** Institut für Diagnostik der Epilepsien gGmbH // Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg // Herzbergstr. 79 // 10365 Berlin

**Kontakt** [n.kampen@keh-berlin.de](mailto:n.kampen@keh-berlin.de), Tel.: 030.5472 3512  
**Redaktion** Martin Holtkamp // Hans-Beatus Straub // Norbert van Kampen

**Bildnachweise** Reinhard Elbracht // Christian Weische // Gehirn: duncan1890 // Gruppen S. 1: Juliano Ferreira, Pexels // Portraits Vorderwülbecke, Steinbrenner, Steinbart: Annette Koroll // Broschüre S. 4: LVBB  
V.i.S.d.P.: Martin Holtkamp