

Komplexe Gehirnehlbildung, komplexe Epilepsie – Anfallfreiheit nach mehreren Jahrzehnten

Peter Martin

Zusammenfassung

Über den Verlauf einer Epilepsie bei einer jungen Frau, die sich über annähernd drei Jahrzehnte in regelmäßiger epileptologischer Behandlung des Autors befindet, wird berichtet. Der Epilepsieverlauf bei dieser Patientin war bisher gekennzeichnet durch häufige Anfallsrezidive (insbesondere von Anfällen, die zu Stürzen führten), von unerwünschten neurologischen Wirkungen der anfallssupprimierenden Medikation sowie anfangs bestehender Schwierigkeiten, die Ursache der Epilepsie bei dieser Patientin herauszufinden). Letztlich gelang es, in Kombination mit dem neu verfügbaren anfallssupprimierenden Medikament Cenobamat (in Co-Medikation), zunächst eine deutliche Verbesserung der Anfallssituation zu erzielen und schließlich eine bislang 2 Jahre anhaltende Anfallfreiheit.

Verbunden mit dieser war auch eine Rückbildung unerwünschter neurologischer Wirkungen sowie eine deutlich erkennbare Verbesserung des psychischen Zustandsbilds der hier beschriebenen Patientin.

Zielsetzung

Fallbericht über den Verlauf einer therapieschwierigen Epilepsie einer jungen Frau, welche unter Cenobamat eine deutliche Wende nahm.

Methoden

Studium der Ambulanzakte der Patientin aus den Jahren 1996 bis 2024, einschließlich EEG-Befunde sowie kernspintomografischer struktureller Befunde aus dem Jahr 1996.

Ergebnisse

Die Patientin, über die hier berichtet wird, litt an einer schwer behandelbaren Epilepsie, mit Anfällen, die insbesondere auch häufig zu Stürzen führten. Letztere waren Ursache für zahlreiche mildere Verletzungen, wobei der insgesamt sehr hohen Verletzungsgefahr der Patientin mit Tragen eines individuell gefertigten Kunststoffhelms präventiv entgegengewirkt wurde.

Erst die kernspintomografische Untersuchung erbrachte die ätiologische Diagnose von subkortikalen Bandheterotopien (Double cortex-Syndrom), welche auch vom

zunächst befundenden Radiologen nicht unmittelbar identifiziert worden sind. Nach langjähriger Therapieresistenz der Epilepsie (zahlreiche Substanzen der ersten und ferneren Wahl, in Mono- und Polytherapie waren eingesetzt worden) wurde im Jahr 2021 ein Behandlungsversuch mit einer der neu entwickelten anfallssupprimierenden Substanzen (Cenobamat) Anfallfreiheit erzielt; dies bei vorausgehend schwerem Verlauf der Epilepsie und vor dem Hintergrund einer komplexen Gehirnfehlbildung als deren Ursache.

Vorgeschichte

zur Epilepsie:

Bei unauffälliger Eigenanamnese sowie fehlender familiärer Disposition bzw. anamnestisch fehlenden individueller Risikofaktoren für ein epileptisches Anfallsleiden, erlitt die Patientin (O.B.) 1986, im Alter von neun Jahren, erstmals ein anfallsartiges Ereignis, das retrospektiv am wahrscheinlichsten als generalisiert tonisch-klonischer Anfall (Grand-mal Anfall) zu interpretieren war. Eine initiale Behandlung mit anfallssupprimierenden Substanzen erfolgte in Kasachstan (u.a. Benzobarbital). Ab 1990 wurde die inzwischen in Deutschland lebende Patientin mit Valproat, Barbexaolon und Sulfiam behandelt sowie, ab 1995, mit Lamotrigin und Carbamazepin. Bei der Erstuntersuchung im Jahr 1996 wurden die Anfälle der Patientin von ihr selbst und von ihren sie begleitenden Eltern wie folgt beschrieben:

Anfallstyp 1:

Der Anfall kündigte sich mit einem „komischen Gefühl“ (schwer beschreibbar bzw. lokalisierbar lokalisierbar), das auch isoliert auftreten könne, an, sei gefolgt von einem Sturz (atonisch, tonisch?) und einer wenige Sekunden anhaltenden Bewusstlosigkeit. Bei Stürzen im Rahmen solcher Anfälle kam es wiederholt zu Platzwunden im Gesichtsbereich.

Anfallstyp 2:

Bei Anfällen dieser Art laufe O.B. ziellos umher, nestle an ihrer Kleidung, mache schmatzende Mundbewegungen und sei nicht in der Lage, auf Ansprache zu reagieren bzw. zu sprechen.

Anfallstyp 3:

Bei solchen Anfällen komme es zu einer Blickwendung bzw. Kopfdrehung nach rechts, z.T. auch im Sinne gyrorischer Anfälle, zu Drehungen des Körpers um die eigene Achse, gefolgt von einer generalisierten Tonuserhöhung und Zuckungen an Kopf, Rumpf und Extremitäten, gelegentlich begleitet von einer Lippenzyanose.

Bei der Erstuntersuchung wurden zudem Anfälle (etwas unpräzise) beschrieben, wohl mit generalisierter Tonuserhöhung und generalisierten Zuckungen (Grand-mal-Anfälle, sehr wahrscheinlich), zweimal pro Monat auftretend. Anfälle aller beschriebenen Arten, ereigneten sich zusammengenommen etwa zwanzigmal pro Monat.

Zur sozialen Situation

Nach Besuch des Kindergartens absolvierte O.B. die Hauptschule und nach einjähriger Hauswirtschaftsschule wurde sie in eine Werkstatt für behinderte Menschen integriert. Sie lebte und lebt weiterhin im elterlichen Haushalt.

Befunde

Allgemein-internistischer Befund bei der Erstuntersuchung

Leicht adipöser Ernährungszustand der Patientin, bei gutem Allgemeinzustand. Keine Auffälligkeiten bei der internistischen Untersuchung.

Neurologischer Befund bei der Erstuntersuchung

Umtrainierte Linkshänderin mit Beidhändigkeit. Kein Meningismus. Nervenaustrittspunkte nicht druckdolent. Endgradiger Blickrichtungsnystagmus, asymmetrisch, nach links ausgeprägter als nach rechts, bds. jedoch erschöpflich. Keine weiteren Auffälligkeiten der Okulomotorik und unauffälliger restlicher Hirnnervenbefund.

Arm- und Beinhalteversuch unauffällig. Kein Anhalt für eine manifeste Parese. Seitlängergang, Unterberger-Tretversuch unauffällig. Bradydiadochokinese beidseits. Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch unauffällig. Die Muskeleigenreflexe an den Armen sehr schwach, an den Beinen mittellebhaft und symmetrisch auslösbar. Babinski, Oppenheim und Gordon auf beiden Seiten nicht auslösbar.

Sensibilität für Berührung, Schmerz, Temperatur und Vibrationsempfinden unauffällig.

Psychischer Befund bei der Erstuntersuchung

Wache, bewusstseinsklare, allseits orientierte Patientin. Im Kontaktverhalten zeigt sich O.B. wortkarg und zurückhaltend, in sich gekehrt. Die Denkabläufe erschienen etwas verlangsamt. Leicht eingeschränkte affektive Schwingungsfähigkeit und erkennbare Affektarmut. Im Gespräch bzw. bei der Untersuchung ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen von Wahnsymptomen oder Sinnestäuschungen.

Psychologische Testdiagnostik bei der Erstuntersuchung

In einem Verfahren zur Messung der intellektuellen Leistungsfähigkeit (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene -HAWIE) erzielte Frau B. einen Gesamtwert von IQ=79, dem Grad einer Lernbehinderung entsprechend. Aufgaben, in denen der Umgang mit nichtsprachlichem Material gefordert wurden, bewältigte die Patientin besser (IQ=85) als theoretisch sprachliche Aufgaben (VIQ=75).

Die allgemeine kognitive Leistungsgeschwindigkeit bezüglich Informationsaufnahme und Informationsverarbeitung waren im Vergleich zur Altersnorm stark reduziert (ZVT:PR=0;SW<70). Die Ergebnisse im BENTON-Test (5 richtige Lösungen; 11 Fehler) ergaben Hinweise auf eine deutliche Beeinträchtigung der visuo-motorischen Merkfähigkeit und Koordination. Bei Aufgaben zur kurzfristigen Konzentration bei

Routinetätigkeiten erzielte O.B. eine deutliche Verminderung in der Mengenleistung bezogen auf die Genauigkeit. Sie zeigte ebenfalls ein weit unterdurchschnittliches Ergebnis bei schwankendem Leistungsverlauf (d2: GZ-F=8.1; F%=7).

Zusammenfassend sprachen die testpsychologischen Befunde für das Vorliegen eines ausgeprägten sog. „hirnorganischen Psychosyndroms“ mit einer allgemeinen Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, zumindest vom Grade einer Lernbehinderung.

Elektroenzephalografische Untersuchung (EEG-Synopsis)

Leichte Allgemeinveränderung der Grundaktivität. Bisynchrone/generalisierte paroxysmale epilepsiespezifische Gruppen mit Spikes und Sharp-Waves, überwiegend links frontal betont.

Kernspintomografische Untersuchung des Gehirns

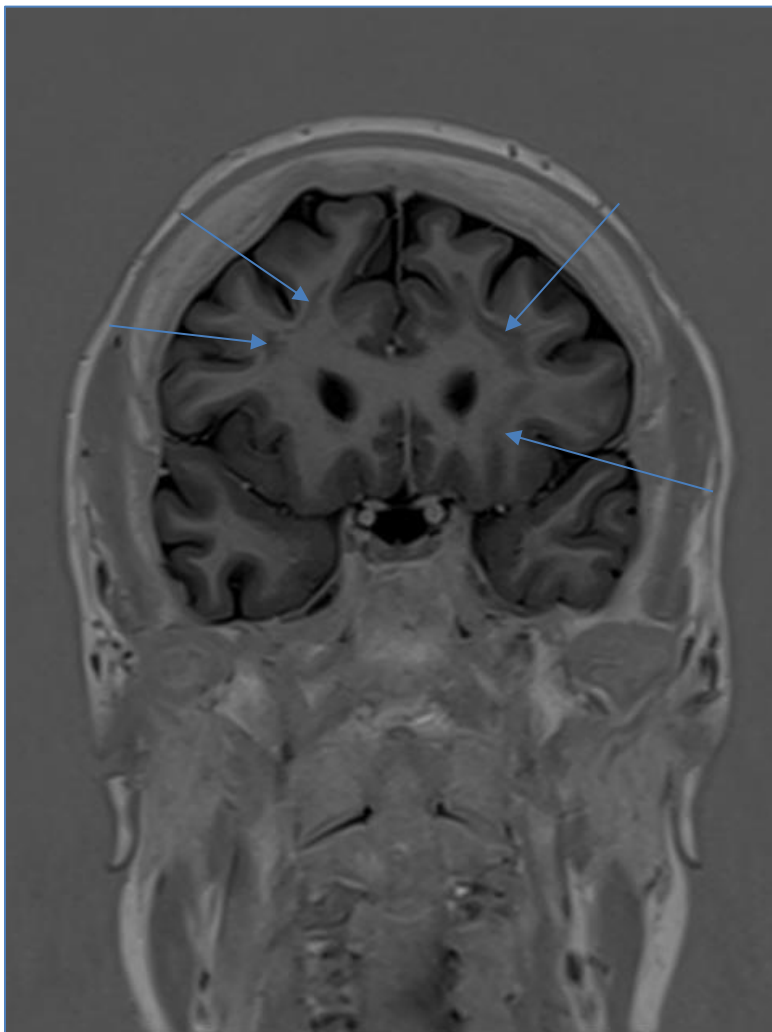


Abbildung 1

Der zunächst von radiologischer Seite festgestellte „unauffällige Normalbefund“ wurde vonseiten des klinisch Untersuchenden in Frage gestellt, mit den Radiologen nochmals diskutiert und revidiert, sodass schließlich die morphologische kernspintomografische Diagnose von links betonten bilateralen subkortikalen Bandheterotopien (im Sinne eines sog. Double-Cortex Syndroms; blaue Pfeile) gestellt werden konnte. Nebenbefundlich zeigte sich eine Kleinhirnatrophie, Vermis und Hemisphären betreffend (hier nicht dargestellt).

Therapie und Verlauf

Im Verlauf kamen bei der Patientin die anfallssupprimierenden Medikamente Lamotrigin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproat, Phenytoin, Oxcarbazepin, Topiramaten, Ethosuximid, Primidon, Lacosamid, Felbamat, Brivaracetam sowie Perampanel zum Einsatz, in unterschiedlicher Kombination, über weite Strecken in 3-fach-Kombinationen.

Alle Versuche, die Medikation zu ändern, führten zu keiner wesentlichen Verbesserung der Anfallssituation mit zwischen 4 und 30 Anfällen pro Monat.

Zahlreiche der eingesetzten Medikamentenkombinationen führten bei der Patientin zu Tremores, Nystagmen (überwiegend Down-Beat-Nystagmus) sowie zu Gangunsicherheit. Diese Symptomatik war jedoch jeweils nie so stark ausgeprägt, dass es Frau B. nicht möglich gewesen wäre, in der Werkstatt für behinderte Menschen zu arbeiten.

Schließlich wurde Cenobamat (CNB) zur Behandlung hinzugegeben in einer Tagesdosis von 50mg, jeweils am Abend vor dem Zubettgehen verabreicht. Darunter kam es zunächst zu keiner Besserung der Anfallssituation, was möglicherweise der Tatsache geschuldet war, dass der Vater der Patientin unerwartet verstarb und sich dieser schwere Verlust auch auf die Anfallssituation von O.B. auswirkte.

Erst mit Stabilisierung der psychischen bzw. sozialen Situation von Frau O.B., so kann spekuliert werden, und weiterer Dosissteigerung von Cenobamat, verbesserte sich die Anfallssituation der Patientin deutlich. Zunächst wurden die Intervalle zwischen den Anfällen erheblich größer (ganze Monate ohne Anfälle). Ab einer Tagesdosis des Cenobamat von 250mg wurden keine Anfälle mehr beobachtet und O.B. blieb, bis in die Gegenwart hinein, über 14 Monate hinweg vollständig anfallfrei. Als unerwünschte

Wirkungen der Medikation zeigten sich subjektiv „Schwindelgefühle“ und Wortfindestörungen. Von der Mutter der Patientin wurde beschrieben, dass O.B. unter der aktuellen Medikation ausgeglichener sei, offener im Kontakt und gelöster sowie insgesamt freudiger.

Bei der letzten ambulanten Untersuchung zeigte sich die Patientin psychisch sehr ausgeglichen, wiederholte sich seltener und sprach von sich aus und häufiger unterschiedliche Themen an. Dabei nahm sie mehr Bezug auf ihr Gegenüber (z.B. in reziprokem Lächeln) auf.

Zusammenfassende Beurteilung

Wie so oft bei Menschen mit neuronalen Entwicklungsstörungen war auch bei dem hier dargestellten Krankheitsverlauf der Weg hin zu einer definitiven ursächlichen Diagnose kompliziert.

Die kernspintomografische Untersuchung des Gehirns wurde zunächst von radiologischer Seite als „Normalbefund“ gewertet, obwohl mit IR-Sequenzen in T1-Signalcharakteristik, deutlich frontal und linksseitig betonte Bandheterotopien zur Darstellung gekommen waren.

Eine molekulargenetische Verifizierung der Diagnose wurde von der Patientin selbst und von ihren Angehörigen nicht gewünscht.

Die kernspintomografische Bildgebung lässt jedoch eine gesicherte ätiopathogenetische Diagnose zu, höchst wahrscheinlich auch im Sinne der Zuordnung zur Variante eines definierten Gens. Dieses Gen bezeichnet man als „Doublecortin-Gen“ (DCX-Gen), welches für das Doublecortin-Protein kodiert. Ein morphologisches Korrelat einer pathogenen Variante im DCX-Gen sind Bandheterotopien, eine Form der neuronalen Migrationsstörungen. Hier wandern Neuronen unvollständig zum Neokortex aus, zwischen Seitenventrikel und Großhirnrindenband Cluster bzw. Bänder grauer Substanz bildend (Martin et.al.,2002).

DCX-Mutationen resultieren bei Knaben in einer frontal betonten Pachygyrie bzw. Lissenzephalie und bei weiblichen heterozygoten Anlageträgerinnen (lediglich ein Teil der X-Chromosomen ist bei Frauen von der Variante betroffen) in einem frontal betonten subkortikalen Neuronenband (Double Cortex) (Hehr et.al, 2009).

Das bei der hier beschriebenen Patientin eingesetzte Cenobamat erlangte im Jahr 2020 die europäische Zulassung und die Markteinführung für Deutschland erfolgte im Jahr 2021 (Produktname: Ontozry®).

Die unter Cenobamat vorgenommenen Phase/2-Studien fallen durch die hohe Rate von unter dieser Substanz anfallfrei gewordenen Epilepsiepatienten auf. Daten der offenen Anschlussstudien erlauben die Annahme, dass es sich bei diesen sehr guten Anfangseffekten unter Cenobamat nicht um vorübergehende Wirkungen handelt, sondern vielmehr, dass Cenobamat durchaus stabile Effekte ausübt (Bayer 2022).

Literatur

Bayer H (2022) Cenobamat und Fenfluramin – zwei neue Behandlungsoptionen für Epilepsiekranken mit intellektueller Beeinträchtigung. Inkl Med 19:6-15

Hehr U, Uyanik G, Winkler J (2009) Klinik und Genetik neuronaler Migrationsstörungen. Klein Padiatr 221-A0; DOI: 10.1055/s-0029-1214262

Martin P, Spreer J, Uyanik G, Burkart P (2002) Bandheterotopien – Klinik, EEG, funktionelle Kernspintomografie (fMRI) und Genetik. Akt Neuropaed 487-494

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Martin

Séguin-Klinik, Epilepsiezentrum Kork

Landstraße 1

D-77694 Kehl-Kork

Email: pmartin@epilepsiezentrum.de; peter.martin@mail.medizin.uni-freiburg.de