

Felix Rosenow

Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH und Philipps-Universität Marburg, Deutschland

Interessenkonflikt

Der Autor gibt Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für folgende Firmen an: Cerbomed, Desitin Arzneimittel GmbH, Eisai GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, UCB Pharma GmbH. Der Beitrag wurde selbstständig und ohne jede Einflussnahme von aussen durch den Autor erstellt. Die Beurteilungen oder Empfehlungen einzelner Arzneimittel entsprechen der Meinung des Autors.

Zusammenfassung

Anfälle, die in enger zeitlicher Beziehung zu akuten ZNS-Schädigungen auftreten, welche hirnstrukturell oder systemisch (zum Beispiel toxisch) bedingt sein können, werden als akut symptomatische Anfälle (ASA) bezeichnet. Sie können Patienten akut gefährden, das neurologische Outcome verschlechtern und sind mit einer deutlich erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie nach ASA mit ca. 15 - 25 % deutlich geringer als nach ersten unprovokierten Anfällen mit 65 - 94 %.

Therapeutisch lassen sich ihre vorübergehende Primär- und Sekundärprophylaxe voneinander abgrenzen, die sich wiederum klar von einer antikonvulsiven Dauertherapie unterscheiden. Die Indikationsstellung beider prophylaktischer Therapieansätze basiert auf den Annahmen a) einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens epileptischer Anfälle in den folgenden Tagen oder Wochen oft zusammen mit b) einer erhöhten Gefährdung des akut hirngeschädigten und/oder systemisch instabilen Patienten durch solche Anfälle.

Evidenz liegt lediglich für die antikonvulsive Wirksamkeit einer Primärprophylaxe von Patienten mit akutem Schädelhirntrauma (SHT) und nur während der ersten Tage und (1 - 2) Wochen nach dem SHT, jedoch nicht für andere akute Hirnschäden wie Schlaganfall, Sinusvenenthrombose etc. vor. In Analogie ist anzunehmen, dass auch die sekundärprophylaktische Therapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Anfälle wenigstens in den ersten Wochen reduziert. Nach der Leitlinie der DGN zum ersten Anfall und begin-

nender Epilepsie wird eine Therapie für eine Dauer von 3 - 6 Monaten empfohlen. Diese Dauer ist für Patienten mit strukturellen Hirnschäden nachvollziehbar, bei systemisch (zum Beispiel durch eine Hyponatriämie) ausgelösten Anfällen, kann die antikonvulsive Medikation hingegen nach erfolgreicher Behandlung der Ursache früher wieder beendet werden.

Epileptologie 2013; 30: 261 – 266

Schlüsselwörter: Akut symptomatische Anfälle, Primärprophylaxe, Sekundärprophylaxe, Therapie, Antiepileptika

Treatment of Symptomatic Epileptic Seizures: Necessity or Nonsense?

Seizures that occur closely related in time to acute CNS damage, which can be of brain structural or systemic (e.g. toxic) origin, are called acute symptomatic seizures (ASS). They can place patients in acute danger, worsen the neurological outcome and are associated with a markedly increased 30-day mortality. On the other hand the likelihood of epilepsy occurring after ASS at approximately 15 - 25% is markedly less than after first unprovoked seizures at 65 - 94%.

With regard to treatment it is possible to distinguish between their temporary primary prophylaxis and secondary prophylaxis, which in turn clearly differ from anticonvulsive long-term treatment. Giving the indications for both prophylactic treatment approaches is based on the assumptions a) of an increased likelihood of epileptic convulsions occurring in the following days or weeks often together with b) an increased danger to the acutely brain damaged and/or systemically unstable patient caused by seizures of this type.

There is only evidence available for the anticonvulsive efficacy of a primary prophylaxis of patients with acute traumatic brain injury (TBI) and only during the first days and (1 - 2) weeks after the TBI, although not for other acute brain damage such as stroke, venous sinus thrombosis etc. In analogy it is to be assumed that secondary prophylactic treatment also reduces the likelihood of the occurrence of further seizures at

least in the first weeks. According to the Guidelines of the German Society of Neurology for the first seizure and incipient epilepsy a treatment with a duration of 3 - 6 months is recommended. This length of time is understandable for patients with structural brain damage; however, with seizures triggered systemically (for example by hyponatraemia), the anticonvulsive medication can be discontinued again earlier following successful treatment of the cause.

Key Words: Acute symptomatic seizures, primary prophylaxis, secondary prophylaxis treatment, antiepileptic drugs

Traitement des crises épileptiques symptomatiques : une nécessité ou un non-sens ?

On appelle crises aiguës symptomatiques les crises en relation étroite chronologiquement avec une lésion aiguë du système nerveux central (SNC) pouvant être liée à un trouble de la structure cérébrale ou systémique (par exemple toxique). Elles peuvent mettre en danger les patients de façon aiguë, aggraver l'issue neurologique et sont associées à une mortalité nettement élevée à 30 jours. D'autre part, la probabilité de survenue d'une épilepsie après une crise aiguë symptomatique est nettement plus faible qu'après une première crise non provoquée (environ de 15 à 25 % contre 75 à 94 %).

D'un point de vue thérapeutique, la prévention primaire et la prévention secondaire passagères se démarquent clairement d'un traitement anticonvulsivant à long terme. La pose de l'indication des deux modalités thérapeutiques de prévention se base sur l'hypothèse a) d'une probabilité élevée de la survenue de crises épileptiques dans les jours suivants ou dans les semaines suivantes souvent associée b) à un risque accru de lésion cérébrale aiguë et/ou de crises survenant chez des patients instables sur le plan systémique sous l'effet de telles crises.

On ne dispose de preuve sur l'efficacité anticonvulsivante d'une prévention primaire que chez des patients présentant un traumatisme cérébral aigu et seulement pendant les premiers jours et (une à deux) semaines après ce traumatisme, mais toutefois pas pour d'autres lésions cérébrales aiguës, comme l'accident vasculaire cérébral / l'apoplexie, la thrombose du sinus veineux, etc. Par analogie, il faut admettre que le traitement prophylactique secondaire réduit aussi la probabilité de la survenue de crises ultérieures au moins au cours des premières semaines. Les directives de la DNG (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) recommandent pour la première crise et une épilepsie débutante d'entreprendre une thérapie de 3 à 6 mois. Cette durée est justifiée chez les patients qui présentent des lésions cérébrales structurelles ; en cas de crise systémique, par exemple due à une hyponatrémie, le traitement

anticonvulsivant peut, en revanche, être arrêté plus tôt après le traitement réussi de la cause.

Mots clés : Crises aiguës symptomatiques, prévention primaire, prévention secondaire, antiépileptiques

Definition und Epidemiologie

Basierend auf früheren Definitionen der ILAE [1] schlugen Beghi und Mitarbeiter in einem Special Report der ILAE in 2010 die folgende aktuelle Definition akut symptomatischer Anfälle (ASA) vor: Akute symptomatische Anfälle sind Ereignisse, die in enger zeitlicher Beziehung zu akuten ZNS-Schädigungen auftreten, welche metabolisch, toxisch, strukturell, infektiös bedingt oder Folge einer Entzündung sein können. Das Intervall zwischen Hirnschädigung und Anfall kann dabei in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ätiologie variabel sein. Die Autoren empfehlen den Begriff „akuter symptomatischer Anfall“ anstelle von „provziertem Anfall“, „reaktivem Anfall“ oder „situationsbezogenem Anfall“ einzusetzen. Bei Vorliegen struktureller Hirnschäden wird vorgeschlagen, Anfälle als akut symptomatisch zu bezeichnen, wenn sie innerhalb von 7 Tagen auftreten. Bei ZNS-Infektionen können akut symptomatische Anfälle auch nach Ablauf des 7. Tages noch auftreten, wenn sich klinische oder labormedizinische Hinweise auf eine weiterhin bestehende Aktivität des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses ergeben. Anders wird für Anfälle, die mit Drogen- oder Alkoholentzug bzw. Drogen- oder Alkoholintoxikation induziert sind, ein Zeitraum von maximal 7 - 48 h nach letzter Alkoholaufnahme bzw. nach Aufnahme des toxischen Agens vorgeschlagen [2].

Die Inzidenz akuter symptomatischer Anfälle liegt bei 29 - 39 pro 100'000 pro Jahr, wobei Männer, die jüngsten Altersgruppen und die älteren häufiger betroffen sind als Frauen und andere Altersklassen. Traumatische Hirnschädigungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, aber auch Medikamententzug, Alkoholentzug und metabolische Störungen sind die häufigsten Ursachen [3]. Während bei Patienten mit ersten unprovzierten Anfällen eine um den Faktor 2,3 erhöhte Mortalität (SMR - Standardized Mortality Ratio) bestand, lag die 30 Tage-Mortalität bei Patienten mit akut symptomatischen Anfällen 8,9-mal höher als bei Patienten mit unprovzierten Anfällen. Im Gegensatz hierzu war die Mortalität beider Gruppen über die folgenden 10 Jahre nicht signifikant verschieden [4].

Zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie liegen folgende Befunde vor: Patienten mit ASA waren in den folgenden 10 Jahren 80 % weniger häufig von nachfolgenden unprovzierten Anfällen (Epilepsie) betroffen, als Patienten mit einem ersten unprovzierten Anfall (RR = 0,2, 95 % CI = 0,2 - 0,4 [4]). In diese Studie wurden allerdings nur Patienten mit ersten akuten symptomatischen Anfällen aufgrund von ZNS-

Infektionen, Schlaganfall oder traumatischer Hirnverletzung (TBI) aufgenommen.

Therapie

Bezüglich der Behandlung von Anfällen bei akuten Hirnschädigungen lassen sich zwei Aspekte unterscheiden:

1. Die Prophylaxe symptomatischer Anfälle, also das Verhindern bzw. eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ersten und weiterer epileptischer Anfälle bei einer akuten symptomatischen Hirnschädigung. Meist bezieht sich dieser Behandlungsansatz auf Patienten mit Hirnveränderungen, zum Beispiel Läsionen, die das Auftreten epileptischer Anfälle nach der Literatur bzw. ärztlichen Erfahrung erhöhen, zum Beispiel bei einer traumatischen Hirnschädigung.

Die Literatur liefert Evidenz, dass eine solche Prophylaxe bei Patienten mit traumatischer Hirnschädigung und nach neurochirurgischen Eingriffen für die ersten 7 - 14 Tage durch Phenytoin- oder Carbamazepin-Gabe zu einer signifikanten Reduktion der Anfallswahrscheinlichkeit führen könnte, wohingegen die Anfallswahrscheinlichkeit nach Ablauf dieser Zeit identisch oder sogar erhöht zu sein scheint [5 - 10]. Damit stellt eine solche Prophylaxe bei Patienten mit traumatischer Hirnschädigung eine Möglichkeit dar, die Anfallsfrequenz während der ersten zwei Wochen zu reduzieren, und entsprechend empfiehlt die Richtlinie der Amerikanischen Akademie der Neurologie (AAN) eine solche prophylaktische Behandlung beim mittelschweren bis schweren SHT für 7 Tage [11]. Dies ist dann indiziert, wenn die Risiken eines akuten symptomatischen Anfalls innerhalb dieser Zeit, gerade in Anbetracht der bestehenden akuten Hirnschädigungen wie zum Beispiel Hirnblutung, Hirnödem, intrakranieller Drucksteigerung etc. inhärent die Risiken einer rasch initiierten Antiepileptikatherapie übersteigen. Da die Risiken der akuten intravenösen Gabe von Antiepileptika (AED), zum Beispiel von Levetiracetam, heute als sehr gering gelten, kommt eine prophylaktische antikonvulsive Therapie immer dann infrage, wenn eine reale Gefährdung durch potenziell auftretende Anfälle gesehen wird, und wenn zugleich ein Risiko für solche Anfälle besteht. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die zitierten Studien nur den Einsatz etablierter Medikamente (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure und Phenobarbital) untersuchten und für neue AED keine Daten vorliegen. Für andere Hirnschädigungen liegt nach den vorliegenden Daten keine Evidenz vor. So liegen beispielsweise zwei Cochrane-Reviews zur prophylaktischen Therapie bei Schlaganfall und Sinusvenenthrombose vor [12, 13]. Den Autoren gelang es jeweils nicht,

aussagekräftige klinische Studien zu identifizieren, die untersucht hätten, ob antiepileptische Medikamente effektiver als Placebo in der Verhinderung von Anfällen nach Schlaganfall bzw. bei Sinusvenenthrombose waren. Sie folgerten, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, um den routinemässigen Einsatz von Antiepileptika zur Verhinderung von Anfällen nach Schlaganfall bzw. Sinusvenenthrombose zu empfehlen.

2. Der zweite Aspekt, unter dem die Behandlung im Folgenden diskutiert werden soll, ist die Frage, ob erste symptomatische epileptische Anfälle einer weiteren sekundär-prophylaktischen Therapie bedürfen. Auch hier ist das Therapieziel das Verhindern bzw. eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer akut symptomatischer epileptischer Anfälle. Theoretisch ist sowohl für die Akutbehandlung als auch für die Primärprophylaxe vorstellbar, dass sich dadurch die Epileptogenese verhindern liesse. Hierfür liegt allerdings keinerlei klinische Evidenz vor.

Bei der Entscheidung, ob eine Therapie akuter symptomatischer Anfälle durchgeführt werden soll, steht damit das Risiko des Auftretens weiterer epileptischer Anfälle sowie das Risiko für den Patienten durch solche epileptischen Anfälle ganz im Vordergrund der Betrachtung. Beides, das Risiko eines Rezidivanfalls wie auch das Risiko durch diesen Anfall ist bei Patienten mit akuten Hirnläsionen sicherlich deutlich höher und länger anhaltend als bei Patienten, die zum Beispiel einen akuten symptomatischen Anfall aufgrund eines Alkoholentzugs erleiden, bei welchem das Rezidivrisiko innerhalb derselben Entzugsperiode bei 13 bis 24 % liegt [14]. Für diese konkrete Situation des Alkoholentzugsanfalls empfiehlt die EFNS Task Force die einmalige Gabe von Lorazepam 1 x 1 mg. Hingegen wird die prophylaktische Therapie insbesondere bei Patienten mit nur leichten bis mässigen Entzugssymptomen für nicht erforderlich gehalten [15].

Patienten mit akut symptomatischen Anfällen lassen sich also in mindestens 2 Gruppen unterteilen: 1. Patienten, mit durch Bildgebung, EEG oder klinische Untersuchungen nachweisbaren akuten strukturellen Hirnschäden und 2. Patienten, bei denen ein symptomatischer Anfall aufgrund einer systemischen Beeinflussung der Hirnfunktion wie zum Beispiel bei einem Alkoholentzug, der Einnahme/Gabe einer proepileptischen Substanz oder einer metabolischen Entgleisung aufgetreten ist.

Bezüglich des Risikos, welches weitere ASA für den Patienten haben, sind das Ausmass einer Hirnläsion, das Bestehen von Hirndruck sowie der Allgemeinzustand des Patienten relevant.

Wenn die Indikation zu einer antikonvulsiven Therapie akuter symptomatischer Anfälle gestellt wurde, muss auch geklärt werden für wie lange diese durchgeführt werden sollte. Nach DGN-Leitlinie zum ersten Anfall und beginnender Epilepsie ist „eine Kurzzeittherapie (ca. 3 - 6 Monate) hier in Abhängigkeit vom Einzelfall (Ort und Ursache der Läsion) möglich“ [16].

Die Frage, ob die Behandlung akuter symptomatischer Anfälle oder auch deren Prophylaxe einen Einfluss auf die Langzeitprognose bezüglich Überleben, neurologische Defizits und des Auftretens einer Epilepsie hat, ist bisher wenig untersucht.

Fallbeispiel Hirnabszess

Um das Vorgehen in verschiedenen klinischen Situationen zu erörtern, wird hier der Fall eines 51-jährigen, bisher gesunden Kollegen erörtert. Er stellt sich am Morgen des Aufnahmetages mit einer leichten Hemiparese rechts, einer leichten Aphasie, 39°C Fieber, einem reduzierten Allgemeinzustand und Kopfschmerzen in der zentralen Notaufnahme vor. Die unmittelbar erfolgende Bildgebung zeigt sowohl in cCT als auch in MRT einen links fronto-basalen Hirnabszess mit deutlichem Begleitödem und einer etwa 5 mm Mittellinienverlagerung fronto-basal (**Abbildung 1**). Das Labor zeigt eine deutliche Leukozytose und ein erhöhtes CRP. Neurochirurgischerseits wird eine unmittelbare Entlastung des Abszesses und Gewinnung von Sekret zur mikrobiologischen Untersuchung sowie die Initiation einer Antibiose vorgeschlagen. Es stellt sich die Frage, ob eine prophylaktische antikonvulsive Therapie indiziert ist.

Um diese Frage entscheiden zu können, sind Informationen über die Auftretenswahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle in dieser Situation und eine Einschätzung des Risikos für den Patienten durch das Auftreten epileptischer Anfälle erforderlich. Zugrunde gelegt werden kann zum Beispiel die retrospektive Studie von Chuang et al. [17]. Die Autoren berichten über 205 retrospektiv eingeschlossene Patienten mit einem minimalen Follow up von 18 Monaten. 48 (23 %) dieser Patienten erlitten im Verlauf Anfälle, von denen 35 (17 % des Gesamtkollektivs) akut symptomatische Anfälle und 13 (6,4 %) epileptische Spätanfälle waren, die alle innerhalb von 3 Jahren auftraten.

Somit liegt bei unserem Patienten nach der Literatur ein etwa 20 %-iges Risiko für akut symptomatische Anfälle vor. Ein reales Risiko für den Patienten durch potenziell auftretende epileptische Anfälle scheint bei vorliegendem Hirnabszess mit ausgeprägtem Begleitödem und regionaler Mittellinienverlagerung durchaus vorzuliegen, sodass in der Regel wohl eine Indikation zur prophylaktischen antiepileptischen Therapie gesehen werden würde.

Im vorgestellten Fall trat tatsächlich ein sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall mit vorübergehender Zunahme von Hemiparese und Aphasie auf,

noch bevor der Patient eine antiepileptische Therapie erhielt oder neurochirurgisch behandelt wurde. Damit hat sich die Situation geändert, und es geht nun nicht mehr um die Primärprophylaxe, sondern um die Therapie eines ersten akut symptomatischen Anfalls (Sekundärprophylaxe). Hilfreich wären in dieser Situation ätiologiespezifische Daten zum Rezidivrisiko in der Akutphase (die mir nicht bekannt sind) sowie Daten zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie bei solchen Patienten. In der schon genannten Studie entwickelten nur 7 der 205 Patienten des Gesamtkollektivs (3,4 %) eine Epilepsie [17]. Unter der Annahme, dass alle Patienten, die eine Epilepsie entwickelten, auch einen akuten symptomatischen Anfall hatten, wären es 18,9 % der Patienten mit erstem Anfall, die die Akutphase der Erkrankung überlebten. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Epilepsie in dieser Kohorte wurden Herzklappenerkrankungen und die fronto-parietale Lage sowie das Auftreten von Spätanfällen identifiziert [17].

Aus denselben Überlegungen heraus, die für die Indikationsstellung einer primärprophylaktischen AED-Gabe sprachen, würde die Mehrzahl der Kollegen wohl erst recht nach dem ersten Anfall eine antikonvulsive Therapie für erforderlich halten.

Weiterer Verlauf:

Der Patient wurde eine Woche postoperativ erneut zur Beurteilung vorgestellt und hatte ohne antiepileptische Medikation keine weiteren Anfälle erlitten. Das zu diesem Zeitpunkt erstmals durchgeführte EEG zeigte rezidivierende Sharp Waves fronto-polar links. Aufgrund des ermittelten etwa 20 %-igen Risikos weiterer epileptischer Anfälle wurde eine antikonvulsive Behandlung vorgeschlagen und nach Diskussion vom Patienten abgelehnt. Die EEG-Veränderungen bildeten sich innerhalb von 3 Wochen komplett zurück, der Patient lehnte weiterhin eine antiepileptische Therapie ab. Er erlitt nach 9 Monaten einen ersten unprovokierten Anfall. Er wurde über ein nunmehr 70 - 80 %-iges Rezidivrisiko aufgeklärt und willigte in eine antiepileptische Therapie ein, unter der er aktuell nach weiteren 3 Monaten anfallsfrei ist.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Eine primärprophylaktische antikonvulsive Behandlung von akuten symptomatischen Anfällen ist für die meisten Ätiologien nicht gesichert, es fehlen Studien. Bezüglich posttraumatischer Hirnschädigung und Hirnschädigung im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs gibt es Evidenz, die sich allerdings auf die etablierten Antikonvulsiva Phenytoin, Valproat und Phenobarbital beschränkt, die dafür spricht, dass innerhalb der ersten Wochen eine prophylaktische Be-



Abbildung 1: CCT eines Patienten mit Hirnabszess links frontal, Begleitödem und regionaler Mittellinienverlagerung und einmaligem akut symptomatischem Anfall am Tag der Aufnahme.

handlung mit einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Anfällen assoziiert, danach aber wirkungslos ist. Eine prophylaktische Therapie ist also nur für Patienten nach neurochirurgischem Eingriff oder nach traumatischer Hirnschädigung und nur für die Dauer weniger Wochen evidenzbasiert. Bei allen anderen Patienten muss auf Grundlage der geschätzten Auftretenswahrscheinlichkeit eines Anfalls und der angenommenen Gefährdung der Patienten durch einen Anfall entschieden werden. Die Prophylaxe sollte fallbezogen bis zur Abheilung der Hirnschädigung bzw. zur Stabilisierung des Zustandes des Patienten fortgeführt und dann beendet werden. In der Regel wird man eine solche nach Meinung des Autors und in Anlehnung an

die DGN-Leitlinie 2012 zum 1. epileptischen Anfall etwa 6 - 12 Wochen fortführen und dann ausschleichend absetzen [16].

Die Behandlung akut symptomatischer Anfälle hängt stark von der zugrundeliegenden Ätiologie und gegebenenfalls dem Ausmass der Hirnschädigung ab. Hierbei weisen Patienten mit einer strukturellen Hirnschädigung ein höheres Risiko für frühe Rezidive als auch für das Auftreten einer symptomatischen Epilepsie auf, als Patienten, die im Rahmen einer systemischen Intoxikation oder metabolischer Elektrolytungleichung oder im Rahmen einer Entzugssymptomatik Anfälle entwickeln.

Eine Indikation zur Behandlung ist immer dann gegeben, wenn nach Vorliegen der Ätiologie ein relevantes Risiko für Rezidive gegeben ist, und wenn ein Rezidiv den Patienten möglicherweise gefährden würde. Dies ist insbesondere der Fall, wenn offene Schädel-Hirn-Traumen, Zustand nach neurochirurgischem Eingriff, Zustand nach Hirnblutung und Hirndruck im Allgemeinen vorliegen. Auch bei schlechtem Allgemeinzustand und Umständen, bei denen ein Anfall zu einer kritischen Verschlechterung führen könnte, ist eine antikonvulsive Therapie indiziert. Diese sollte nach DGN-Leitlinie für 3 - 6 Monate fortgesetzt werden.

Referenzen

1. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-675
3. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 1): 8-12
4. Hesdorffer DC, Benn EK, Gascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102-1108
5. Young B, Rapp RP, Norton JA et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983; 58: 231-235
6. McQueen JK, Blackwood DH, Harris P et al. Low risk of late posttraumatic seizure following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 899-904
7. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 593-600
8. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-524
9. Temkin NR. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy Curr* 2002; 2: 105-107
10. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 2): 10-13
11. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 10-16
12. Kwan J, Guenther A. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Jul 19(3): CD005501
13. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Jan 20(1): CD005398
14. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17: 1013-1030
15. Bråthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E et al. EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-581
16. Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012
17. Chuang MJ, Chang WN, Chang HW et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 913-917

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Felix Rosenow, MHBA
Epilepsiezentrum Hessen
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH und
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse
D 35043 Marburg
Tel. 0049 6421 58 65348
Fax 0049 6421 58 65228
rosenow@staff.uni-marburg.de