

*Stephan Rüegg*

**Epileptologie und Neurointensivmedizin, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel**

### Abkürzungen:

ADH:	antidiuretisches Hormon
AED:	Antiepileptikum
BZD:	Benzodiazepine
CBZ:	Carbamazepin
CLB:	Clobazam
DRESS:	drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
EEG:	Elektroenzephalogramm
ESL:	Eslicarbazepin
HDAC:	Histon-Deacetylase
HWZ:	Halbwertszeit
ILAE:	International League against Epilepsy
LEV:	Levetiracetam
LTG:	Lamotrigin
MDR-1:	multidrug resistance protein-1 (p-Glycoprotein (p-GP))
MRI:	Kernspintomographie
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
OAK:	orale Antikoagulation
OXC:	Oxcarbazepin
PB:	Phenobarbital
PHT:	Phenytoin
SE:	Status epilepticus
SLE:	systemischer Lupus erythematosus
PRES:	posterior reversible Enzephalopathie-Syndrom
SIADH:	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SVT:	Sinusvenenthrombose
TPM:	Topiramat
VPA:	Valproat
ZNS:	Zonisamid

### Zusammenfassung

Symptomatische akute Anfälle und symptomatische Epilepsien kann man grob in solche mit metabolisch-toxischer Ursache und meist nur kurzfristigem (wenn überhaupt) Therapiebedarf sowie solche mit struktureller Ursache und meist längerfristigem Behandlungsbedarf einteilen. Zur ersteren Gruppe gehören als Ursachen Medikamente, Drogen, Anoxie/Hypoxie, Elektrolyt-Störungen, Eklampsie, metabolisch-endokrinologische Veränderungen, sowie Fieber/Hyperthermie und zur zweiten Gruppe Schädel-Hirn-Traumata, intra-

zerebrale Blutungen, Ischämien, Sinusvenen-Thrombosen, Infektionen, Entzündungen sowie Hirntumore. Bei allen symptomatischen Anfällen und Epilepsien ist die Behandlung der Grundkrankheit sehr wichtig. Der Begriff „symptomatisch“ impliziert, dass beim Patienten eine zugrundeliegende Co-Morbidität vorhanden ist, die möglicherweise ebenfalls medikamentös behandelt werden muss, weshalb das Interaktionsspektrum der Antiepileptika sowie deren Nebenwirkungsspektrum entscheidende Bedeutung bei der Wahl der Substanz haben. Neben den eigentlichen Störwirkungen können Antiepileptika, aber auch potenziell die Grunderkrankung, positiv beeinflussende Effekte aufweisen und somit im Heilungsprozess eine wichtige Rolle spielen. Das grundsätzliche Profil eines guten Antiepileptikums für symptomatische Epilepsie umfasst eine Zulassung zur Monotherapie, eine rasche (i/v-) Verabreichbarkeit, Eindosierbarkeit und Wirksamkeit. Ebenso sollten sie möglichst wenige oder keine Interaktionen und Störwirkungen aufweisen und optimalerweise keinen die Grundkrankheit verschlimmernden, sondern diese vielleicht sogar günstig beeinflussenden Effekt haben. Am ehesten kommen daher in Frage:

- nur kurzfristig: Benzodiazepine, (nur in speziellen Situationen: Barbiturate)
- kurz- und langfristig: Levetiracetam, Valproat
- nur langfristig: Lamotrigin, Topiramat, Zonisamid, Oxcarbazepin/Eslicarbazepin
- meist ungeeignet: Phenytoin, Carbamazepin

**Epileptologie 2013; 30: 243 – 260**

**Schlüsselwörter:** Strukturell-metabolische Epilepsie, akut symptomatische Anfälle, Antiepileptika, Nebenwirkungen, Interaktionen

### Epilepsie symptomatique – quel traitement ?

Les crises aiguës symptomatiques et les épilepsies symptomatiques peuvent être classées grossièrement en causes métaboliques toxiques et nécessitent le plus souvent un traitement uniquement à court terme (s'il existe), ainsi qu'en causes structurelles et nécessitant alors le plus souvent un traitement à long terme. Font

partie du premier groupe les causes médicamenteuses, l'usage de drogues, l'anoxie / l'hypoxie, les troubles électrolytiques, l'éclampsie, les modifications endocriniennes métaboliques ainsi que la fièvre / hyperthermie ; dans le deuxième groupe, on trouve les traumatismes crânio-cérébraux, hémorragies intracérébrales, ischémies, thromboses des sinus veineux, infections, inflammations ainsi que tumeurs cérébrales. Pour toutes les crises et les épilepsies symptomatiques, le traitement de la maladie de base est très important. L'expression « symptomatique » implique la présence d'une co-morbidité chez le patient, qui doit aussi être éventuellement traitée par un médicament, aussi le spectre d'interaction des antiépileptiques ainsi que leur spectre d'effets indésirables ont-ils une importance essentielle dans le choix de la substance.

Outre leurs effets proprement indésirables, les antiépileptiques peuvent avoir des effets positifs – également potentiellement sur la maladie de base – et ainsi jouer un rôle important dans le processus de guérison. Le profil de base d'un bon antiépileptique pour une épilepsie symptomatique comporte une autorisation en monothérapie, une grande rapidité d'administration (iv), une bonne titrabilité et une bonne efficacité. De même, ces médicaments doivent entraîner si possible peu, voire aucune d'interaction ni effet indésirable et, dans l'idéal, ne pas aggraver la maladie basale, mais au contraire exercer même des effets pouvant être favorables sur celle-ci. Les substances qui se prêtent le mieux au traitement :

- uniquement à court terme : benzodiazépine (seulement dans des situations spéciales : barbituriques)
- à court et à long terme : lévétiracetam, valproate
- uniquement à long terme : lamotrigine, topiramate, zonisamide, oxcarbazépine / eslicarbazépine
- le plus souvent inappropriées : phénytoïne, carbamazépine

**Mots clés :** Epilepsie structurelle métabolique, crises aiguës symptomatiques, antiépileptiques, effets indésirables, interactions

### Symptomatic Epilepsy – how to treat?

Acute symptomatic seizures and epilepsy may be grouped into two large etiological families: in those with a metabolic-toxic cause and the need to be treated over a short time only (if at all) and in those with a structural alteration which entrain treatment over a substantial period of time. The former group includes medications, illicit drugs, anoxia/hypoxia, electrolyte disturbances, eclampsia, metabolic-endocrinological changes and fever/hyperthermia. The latter group encompasses traumatic brain injuries, intracerebral hemorrhages, ischemic strokes, sinus venous thromboses, infections, inflammations, and brain tumors.

The therapy of the underlying disease(s) is of utmost importance when treating acute symptomatic seizures or epilepsy. The term „symptomatic“ implies that the patient suffers from an underlying disease; thus, there is a co-morbidity which likely is treated with medications too. Therefore, the spectrum of interactions and adverse effects of the antiepileptic drug has a major impact on the specific choice in an individual patient. Some antiepileptic drugs may also positively influence the underlying disease and in that case, such effects may make a strong argument for the use of a particular antiepileptic drug in a specific clinical condition. In general, the clinico-pharmacological profile of an antiepileptic drug suitable for the use in acute symptomatic seizures and epilepsy includes the following properties: approval for monotherapy, fast (i/v)-administration, dosage, and efficacy. Additionally, the antiepileptic drug should have few or no interactions and adverse effects, should not negatively influence the underlying disease, but should conversely have an even positive impact on it. The best suitable candidates currently available are:

- for short-term use only: benzodiazepines, (in particular situations also: barbiturates)
- for short- and long-term use: levetiracetam and valproate
- for long-term use only: lamotrigine, topiramate, zonisamide, oxcarbazepine/eslicarbazepine
- most often not recommended to use: phenytoin, carbamazepine

**Key words:** structural-metabolic epilepsy, acute symptomatic seizures, antiepileptic drugs, adverse effects, interactions

### Einführung

Epileptische Anfälle, die in einem engen Zusammenhang mit einer akuten zerebralen strukturellen oder metabolischen Veränderung auftreten, werden als „akut symptomatische Anfälle“ bezeichnet [1]. Im Rahmen der früheren Klassifikation konnte nach zwei 24 h voneinander abgesetzten solchen Anfällen die Diagnose einer „symptomatischen“ Epilepsie gestellt werden [2]. Bereits der Entwurf 2005 von Fisher et al. schlug vor, dass unter bestimmten Umständen (spezifisches epileptisches elektroenzephalographisches (EEG)-Muster, strukturelle Läsion bildgebend) bei einem entsprechend hohen Anfalls-Wiederholungsrisiko schon nach einem einzigen Anfall von einer Epilepsie gesprochen werden könne [3]. Bei der neuen Klassifikation der Epilepsien durch die International League against Epilepsy (ILAE) wurde diesem Umstand insofern Rechnung getragen, als der Begriff „symptomatisch“ durch „strukturell-metabolisch“ ersetzt wurde [4]. Und gerade aktuell ist ein ILAE-Task Force-Vorschlag für eine

operationell-klinische Definition der Epilepsie in der Vernehmlassung, der dieses Konzept der klinisch-, EEG-, Bildgebungs- und Anfallswiederholungs-Wahrscheinlichkeits-gestützten Epilepsie-Diagnose bereits nach einem Anfall wieder aufnimmt [5].

In den meisten Fällen wird eine Epilepsie behandelt [6]. Bei den strukturell-metabolischen Epilepsien spielen im Gegensatz zu den genetischen Epilepsien und denjenigen mit unbekannter Ursache (früher „kryptogenen“) bei der Behandlung weitere Faktoren mit, da die Behandlung der Grunderkrankung ein sehr wichtiges anfallskontrollierendes Element sein kann. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Antiepileptika (AED) einerseits diese Grunderkrankung beeinflussenden, erwünschten Wirkungen oder – schlimmer – unerwünschte Störwirkungen aufweisen können. Andererseits können die zur Behandlung der Grundkrankheit erforderlichen Medikamente mit den AED interagieren [7 - 12].

Patienten mit akuten symptomatischen Anfällen oder einer sich neu manifestierenden strukturell-metabolischen Epilepsie haben definitionsgemäss keine vorbestehende antiepileptische Medikation. Die Wahl des AED erfolgt in Abhängigkeit von:

- der Grundkrankheit
- dem Nebenwirkungs- und Interaktionsspektrum des AED
- der sonstigen Co-Medikation

Die Wahl des AEDs wird umso wichtiger, je länger der Patient therapiert werden soll, je kritischer der Gesundheitszustand des Patienten ist, und je mehr Co-Medikation er einnehmen muss. In diesem Zusammenhang bedeutet die Behandlung der strukturell-metabolischen Epilepsie eine prophylaktische Symptombekämpfung. Je nach eigentlicher Ursache mindestens genauso wichtig hinsichtlich Anfallskontrolle ist die konsequente Behandlung der eigentlich anfallsauslösenden Grunderkrankung [13].

In den letzten 20 Jahren sind über 15 neue AED auf den Markt gekommen und haben damit die Wahlmöglichkeiten zur Behandlung von Epilepsien vervielfacht. Insgesamt fehlt jedoch weiterhin die Evidenz, dass irgendeine der bisher zugelassenen Substanzen (alte oder neue) den anderen signifikant in der Wirksamkeit überlegen ist [14 - 18]. Die neueren Präparate sind unbestritten – zum Teil massiv – teurer als die älteren, was in Zeiten der Ökonomisierung des Gesundheitswesens nicht unproblematisch ist. Andererseits weisen die neueren Substanzen ein klar geringeres Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial auf [11, 12], was sie besser verträglich und letztendlich volkswirtschaftlich potenziell billiger macht, da mit ihnen Spiegelbestimmungen, Laborkontrollen von Leberwerten, Notfallkonsultationen, etc. abnehmen [19].

Bezogen auf die Behandlung einer strukturell-metabolischen Epilepsie müssen an ein AED folgende

Forderungen gestellt werden: Die Substanz muss rasch verabreichbar sein, wenn möglich auch bewusstseinsgeminderten Patienten, was die Verfügbarkeit einer intravenösen Formulierung erfordert. Das AED sollte rasch eindosierbar und wirksam sein, wenige oder keine Interaktionen und Störwirkungen aufweisen. Seine Anwendung sollte die Grunderkrankung des Patienten nicht verschlimmern, sondern wenn möglich diese sogar mitbehandeln und verbessern. Das Präparat sollte zur Monotherapie zugelassen sein. In **Tabelle 1** sind diese Eigenschaften für alle zur Zeit im deutschsprachigen Raum zugelassenen AED als Übersicht aufgelistet.

Die nicht-antikongulsiven Eigenschaften der AED umfassen sowohl erwünschte als auch unerwünschte Störwirkungen. **Tabelle 2** zeigt auf, welche Nebenwirkungen bei AED klassenabhängig auftreten und **Tabelle 3** erwähnt diejenigen Nebenwirkungen, die erst bei längerer Einnahme gewisser AED auftreten. Diese Langzeitwirkungen spielen bei der vorübergehenden Behandlung akut symptomatischer epileptischer Anfälle oder metabolischer Epilepsien eine untergeordnete Rolle, können aber bei strukturellen symptomatischen Epilepsien mit (lebens-)langem Behandlungsbedarf eine entscheidende Bedeutung erhalten. Eine Zwischenstellung nimmt die Teratogenität und die Einschränkung der postnatalen Entwicklung durch AED im Hinblick auf die Wahl der Substanz und die Beratung von gebärfähigen Frauen ein; eine aktuelle Einschätzung der substanzspezifischen Risiken gemäss den vier grossen Schwangerschaftsregistern ist in **Tabelle 4** angegeben; dabei tritt auch immer deutlicher eine Dosisabhängigkeit zu Tage [20, 21].

Da AED Wirkstoffe sind, die vor allem zentralnervöse Mechanismen beeinflussen sollen, ist klar, dass neben den unspezifischen „klassischen“, meist unerwünschten, Wirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie etc., vor allem auch psychische Effekte auftreten können. Dabei haben AED oft sowohl positive, als auch negative Begleiterscheinungen. Positiv beeinflusst werden können psychiatrische Symptome wie Stimmungsschwankungen, Depression und Angst, die bei Patienten mit Epilepsie gehäuft auftreten [22, 23]. Umgekehrt können gewisse Substanzen genauso gut auch Depressionen, Stimmungsschwankungen und Verhaltenszüge verstärken [24]. Nicht zuletzt werden AED immer wieder mit einer vermehrten Suizidalität in Verbindung gebracht, wobei dies immer noch heftig umstritten ist, und dieses Risiko gering erscheint [25]. Eine Zusammenfassung der positiven und negativen psychischen Effekte von AED ist in **Tabelle 5** aufgeführt.

Antiepileptika können aber durchaus auf andere neurologische oder gar andere Symptome und Erkrankungen einen günstigen Einfluss haben [26]. Diese sind in **Tabelle 6** festgehalten.

**Tabelle 1:** Übersicht aller aktuell erhältlichen Antiepileptika bezüglich allgemeinem Anforderungsprofil an ein bei strukturell-metabolischer Epilepsie einzusetzendes Antiepileptikum

Antiepileptikum*	rasch/i/v-verreichbar	rasch eindosierbar	rasch wirksam	Nebenwirkungsprofil	Interaktionsprofil	Proteinbindung	Leber**	Niere**	Herz**	Monotherapie zugelassen
Barbiturate	ja	ja	ja	beträchtlich	beträchtlich	45 – 60 %	ja	(nein)	(nein)	ja
Benzodiazepine	ja	ja	ja	beträchtlich	gering	83 – 99 %	(ja)	(nein)	nein	ja
Clobazam	ja	ja	ja	mässig	gering	83 %	(ja)	(nein)	nein	ja
Carbamazepin	nein	nein	nein	ausgeprägt	ausgeprägt	75-80 % (55 kids)	(ja)	nein	(nein)	ja
Eslicarbazepin	nein	nein	nein	mässig	mässig	30 – 40 %	(nein)	nein	nein	nein
Gabapentin	nein	nein	nein	mässig	fehlend	keine	nein	ja	nein	nein
Lacosamid	ja (i/v)	nein (i/v: ja?)***	nein (i/v: ja?)***	mässig	gering	< 15 %	(nein)	(nein)	nein	nein
Lamotrigin	nein	nein	nein	mässig	mässig	55 %	(nein)	(nein)	nein	ja
Levetiracetam	ja (i/v)	nein (i/v: ja)	(ja?)****	mässig	fehlend	keine	nein	(ja)	nein	ja
Oxcarbacepin	nein	nein	nein	mässig	mässig	38 %	(nein)	(nein)	nein	ja
Perampanel	nein	nein	nein	mässig	gering (?)	95 %	(nein)	(nein)	nein	nein
Phenytoin	ja (i/v)	ja	(ja)	ausgeprägt	ausgeprägt	85 – 95 %	ja	(nein)	(ja)	ja
Pregabalin	nein	nein	nein	mässig	fehlend	keine	nein	ja	nein	nein
Retigabin	nein	nein	nein	mässig	gering (?)	60 %	(nein)	(nein)	nein	nein
Tiagabin	nein	nein	nein	mässig	mässig	96 %	(nein)	(nein)	nein	nein
Topiramate	nein	nein	nein	beträchtlich	gering	13 – 17 %	(nein)	(nein)	nein	ja
Valproat	ja (i/v)	ja	ja *****	beträchtlich	beträchtlich	85 – 95 %	ja	nein	nein	ja
Zonisamid	nein	nein	nein	mässig	gering	30 – 60 %	(nein)	(nein)	nein	ja

\* in der Tabelle fehlend: Antiepileptika mit spezifischer Zulassung und nicht allgemein verwendbar: Ethosuximid/ Felbamat/ Rufinamid/ Stiripentol/ Sulthiam/ Vigabatrin  
 \*\* besondere Aufmerksamkeit bei Funktionsstörung des Organs: ja (ja): schon bei leichter-mässiger Insuffizienz (nein): nur bei schwerer Insuffizienz nein  
 \*\*\* Literaturangaben [3 papers]  
 \*\*\*\* Literaturangaben [French/ TISA Stefan]  
 \*\*\*\*\* Literaturangaben [Devinsky, Wheelless/etc]

**Tabelle 2:** allgemeine Nebenwirkungen von Antiepileptika

**zentralnervöse Nebenwirkungen:**

Müdigkeit  
Benommenheit  
Schläfrigkeit  
Schwindel  
Kopfschmerzen  
Konzentrationssschwierigkeiten  
Wortfindungsstörungen  
Sehstörungen (v.a. Doppelbilder und Akkommodationsstörungen)

**Haut:**

Exantheme  
selten: Lyell-Syndrom/Steven-Johnson-Syndrom  
DRESS (drug-related eosinophilia, skin changes and systemic symptoms)  
Magen-Darm-Trakt :  
Nausea/ Erbrechen  
Diarrhoe  
Obstipation  
Hepatopathie

**Stoffwechsel:**

Osteoporose  
Gewichts-Zunahme/-Abnahme  
Inappetenz  
Libidoverlust/Impotenz/Hyporgasmie  
Hypofertilität  
Hyponatriämie

**Herz:**

Arrhythmien

**Blutbild:**

Zytopenien

**andere:**

Haarausfall  
Gelenkschmerzen

**Tabelle 3:** Langzeitfolgen gewisser Antiepileptika

**Osteoporose:**

Carbamazepin  
Phenytoin (Osteopenie, da Vitamin-D-Antagonist)  
Phenobarbital  
(Valproat)  
nur in hohen Dosen:  
Oxcarbazepin  
Topiramat

**Polyneuropathie:**

Phenytoin

**Kleinhirndegeneration:**

Phenytoin

**kognitive Beeinträchtigung:**

Phenobarbital  
Topiramat  
Pregabalin

**Tabelle 4:** Teratogenität von Antiepileptika

**Teratogenität (meist auch dosisabhängig!):**

*nachgewiesen:*

Valproat  
Phenobarbital  
Phenytoin  
Carbamazepin  
Benzodiazepine (im 1. Trimenon!)  
Tiagabin  
Felbamat  
Vigabatrin

*vermutlich:*

Oxcarbazepin  
Topiramat  
Zonisamid  
Gabapentin  
Pregabalin  
Ethosuximid

*unklar:*

Lacosamid  
Retigabin  
Perampanel

*„sicher“:*

Lamotrigin  
(Levetiracetam)

**Tabelle 5:** positive und negative Einflüsse von bestimmten Antiepileptika auf psychische Symptome

**positive psychiatrische Effekte:**

*antidepressiv:*

Lamotrigin  
stimmungsmodulierend:  
Carbamazepin/Oxcarbazepin/(Eslicarbazepin?)  
Valproat  
(Gabapentin/Pregabalin (?))

*angstlösend:*

Pregabalin  
Sucht entgegenwirkend (anti-„craving“-Effekt):  
Carbamazepin/Oxcarbazepin( Eslicarbazepin (?))  
Zonisamid  
Topiramamat  
(Gabapentin/Pregabalin)

**negative psychiatrische Effekte:**

*Suizidalität:*

möglicherweise alle Antiepileptika\*  
depressionsverstärkend:  
Zonisamid  
Topiramamat  
(Retigabin (?))

*aggressionsverstärkend:*

Levetiracetam  
Topiramamat  
Zonisamid  
Lamotrigin (nur Kinder)  
Phenytoin (nur Kinder)

**Wesenszüge verstärkend (bis hin zur Psychose!)**

Levetiracetam

**Tabelle 6:** günstige Wirkungen von Antiepileptika bei gewissen Symptomen und Erkrankungen

**Schmerz (neuropathisch/neuralgisch):**

Carbamazepin/Oxcarbazepin  
Phenytoin  
Pregabalin/Gabapentin  
(off-label: Lamotrigin)

**Migräne-Prophylaxe:**

Valproat  
Topiramamat

**Tremor:**

Topiramamat  
Primidon

**M. Parkinson:**

Zonisamid (motorische Symptome)

**Gewichtsabnahme:**

Topiramamat  
(Zonisamid)  
(Lamotrigin)

**Die Behandlung akut symptomatischer Anfälle und metabolisch-struktureller Epilepsien**

Die Ursachen von akut symptomatischen Anfällen und metabolisch-strukturellen Epilepsien sind mannigfaltig, können aber grob in zwei grössere Familien eingeteilt werden: Die eine Klasse umfasst metabolische Auslöser; dabei handelt es sich mehrheitlich um (primär) generalisierte Anfälle mit einem (wenn überhaupt, siehe vorangehende Artikel) meist nur vorübergehenden Behandlungsbedarf. Die andere Gruppe beinhaltet die strukturell bedingten Ursachen, bei denen eher fokale, gelegentlich sekundär generalisierende epileptische Anfälle und oft ein lang anhaltender bis lebenslänglicher Behandlungsbedarf die Regel sind. Diese beiden Gruppen sind in **Tabelle 7** dargestellt und sollen in den nachfolgenden Abschnitten kurz näher besprochen werden.

Vorausschickend soll darauf hingewiesen sein, dass die nachfolgenden Darstellungen mehrheitlich auf klinischen Erfahrungen, wenig- bis unkontrollierten Studiendaten, Fallserien etc. beruhen, also den hohen Ansprüchen evidenzbasierter Medizin nicht genügen und eher ins Reich der „eminenzbasierten“ Medizin gehören. Die angegebenen Empfehlungen sind dementsprechend offen für Diskussionen und stellen nicht Richtlinien dar, sondern sollen mithelfen, pragmatisch den epileptologischen Alltag zum Wohle der uns anvertrauten PatientInnen zu bewältigen.

**Tabelle 7:** Ursachen für (akut) symptomatische Anfälle/metabolisch-strukturelle Epilepsien:

**(akutes) strukturelles Ereignis:**

Schädel-Hirntrauma

Hirntumore

ischämischer Schlaganfall

intrakranielle Blutung:

- Epidural-Hämatom
- Subarachnoidalblutung
- Subduralhämatom
- intrazerebrale Blutung

Sinusvenen-Thrombose

Infektion (Empyem, Abszess)

Entzündung

Hydrozephalus

**(akutes) metabolisches Ereignis:**

Medikamente

Drogen

Toxine/Gase/Pestizide

Hypoxie/Anoxie

Elektrolyt-Veränderungen (v.a. Hyponatriämie)

metabolische Veränderungen:

- Hypo-/Hyperthyreose
- Hypo-/Hyperglykämie
- (-Hypomagnesiämie)

Eklampsie

(Hyperthermie/Fieber)

**Akute metabolisch-toxische, nicht strukturell fixierte epileptische Anfälle/Epilepsie**

Wenn nur 7 - 14 Tage lang behandelt werden soll, wie dies bei akuten metabolisch-toxischen epileptischen Anfällen meist der Fall ist, kommt aus epileptologischer Sicht praktisch jedes AED in Frage, sofern es rasch eindosiert werden kann, schnell wirksam und als Monotherapie zugelassen ist. Die Wahl des spezifischen Medikamentes wird dabei vor allem auch durch die beim Patienten vorliegende Grundkrankheit und das Nebenwirkungs- sowie Interaktionsprofil der Substanz beeinflusst. Mögliche günstige Therapiemodalitäten sind:

- **Clobazam (CLB):**  
5 – 5 – 10 mg (Pat. unter 60J.); Reduktion um 5 mg alle 2 Tage  
2,5 – 2,5 – 5 mg (Pat. > 60 J.) ; Reduktion um 2,5 mg alle 2 Tage
- **Levetiracetam (LEV):**  
500 – 0 – 500 mg für 7 Tage, danach Reduktion um 250 mg alle 2 Tage
- **Valproat (VPA):**  
500 – 0 – 500 mg für 7 Tage, danach Reduktion um 250 mg alle 2 Tage

**Anfallsfördernde Medikamente [27]**

Führen Medikamente bei Patienten zu Anfällen, müssen diese normalerweise nicht behandelt werden, sondern das Medikament soll – wenn immer möglich – gestoppt werden. Sollte die Halbwertszeit (HWZ) des Medikamentes sehr lange und damit das Auftreten eines nochmaligen Anfalls trotz Absetzen erhöht sein, oder der Patient befindet sich in einem sehr kritischen Zustand, bei dem ein erneuter Anfall schwerwiegende Folgen hätte, dann kann vorübergehend (2 - 5 Tage) ein Benzodiazepin (BZD) (CLB, Lorazepam) oder LEV in absteigender Dosierung eingesetzt werden. Die häufigsten epileptische Anfälle auslösende Medikamente sind in **Tabelle 8** aufgeführt und ausführlicher im epidemiologischen Artikel in diesem Heft besprochen. Paradoxerweise können Überdosierungen von allen Antiepileptika ausser Barbituraten und BZD zu epileptischen Anfällen führen.

**Drogen [27 - 29]**

Gleich wie bei den Medikamenten ist die erste Behandlungsmassnahme das Stoppen der Einnahme der Substanz. Bei Drogen muss zusätzlich eine aktive Detoxifikation erwogen werden (Magenspülung, Aktivkohle, Immunabsorption, Dialyse); wo vorhanden, können

**Tabelle 8:** Medikamente, die vermehrt mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen assoziiert sind

**Antiepileptika**

wenn überdosiert (alle ausser Benzodiazepine und Barbiturate)

wenn brüsk abgesetzt (CBZ, LEV)

**Neuroleptika (in absteigender Stärke)**

Clozapin, Chlorpromazin

Olanzapin, Clotiapin, Pipamperon, Levopromazin

Haloperidol, Thioridazin, Risperidon

Queitiapin, Aripiprazol, Flupentixol

**Antidepressiva**

Maprotilin, Clomipramin, Bupropion, Lithium

Amitryptilin, Nortryptilin, Trimipramin, Imipramin,

Desipramin, Doxepin

Venlafaxin, Duloxetin, Mianserin

SSRI, Mirtazepin, Trazodon

**Antibiotika**

Gyrase-Hemmer (v.a. Ciprofloxacin)

Penicillin (aber nicht alle anderen substituierten Penicilline)

Carbapeneme

Cefepim

Mefloquin

Ganciclovir, Foscavir

(Clavulansäure)

**Immunsuppressiva (selten)**

Cyclosporin, Tacrolimus

Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat

**Cytostatika**

Busulfan, Chlorambucil

Ifosfamid

**andere**

Methylxanthine (Theophyllin)

intrathecales Baclofen (nur in hohen Dosen)

**Tabelle 9:** anfallsfördernde Drogen

**grundsätzlich können praktisch alle als Drogen klassierte Substanzen bei hoher/Überdosierung epileptische Anfälle auslösen**

**Cocain (v.a. auch als "crack")**

**hochdosierte Opiate (zB i/v Heroin)**

**Amphetamine**

- Amphetamin ("speed")

- Methamphetamin ("crystal")

- 3,4-Methylen-Dioxy-Methamphetamin

- (MDMA, "ectasy")

- Paroxymethamphetamine ("death", extrem gefährlich)

**Gamma-Hydroxy-Butyrat (GHB)**

**Gamma-butyro-Lacton (GBL, „liquid ecstasy“, „thunder“)**

**Phencyclidin ("angel dust")**

**Alkohol-Entzug**

**Benzodiazepin-Entzug**

auch Antidote (Naloxon/Naltrexon bei Opiaten) eingesetzt werden. Die häufigsten anfallsauslösenden Drogen sind in **Tabelle 9** aufgeführt. In der Akutphase einer Serie epileptischer Anfälle können (hoch)dosierte BZD hilfreich sein. Die Abhängigkeit von Alkohol oder BZD nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als weniger bei der Einnahme und Intoxikation epileptische Anfälle auftreten, sondern fast ausschliesslich beim Spiegelabfall/Entzug. Während bei Alkoholentzugsanfällen eine kurzfristige BZD-Gabe (Lorazepam) Therapie der Wahl ist [30, 31], kann bei BZD-Entzugsanfällen – wenn nicht die kurzfristige, kontrolliert ausschleichende Gabe von BZD erwogen wird – mittels CBZ, VPA oder LEV (einzeln oder in Kombination) behandelt werden. Bei persistierenden Anfällen hat intravenöses Phenobarbital (PB) (200 mg, ev. 1 - 2 x wiederholen) oft einen guten Erfolg, bevor Anästhetika wie Propofol eingesetzt werden müssen.

Beim längerfristigen BZD- oder Alkoholentzug haben sich antiepileptische Substanzen wie CBZ, TPM und ZNS mit ihrem zusätzlichen, das Verlangen nach der Droge herabsetzenden („anti-craving“) und stimmungsstabilisierenden Effekt bewährt. Vor allem weist ZNS mit der langen HWZ bei der oft problematischen Therapie-Adhärenz von Alkoholkranken eine vorteilhafte Pharmakokinetik auf.



## Eklampsie

Die Eklampsie ist eine lebensbedrohliche Schwangerschafts-/perinatale Komplikation bis anhin immer noch nicht genau geklärter Aetiologie. Sie ist gekennzeichnet durch die Trias arterielle Hypertonie, Proteinurie und generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle. Da die Eklampsie als solche schon absolut behandlungsbedürftig ist, müssen erst recht die generalisierten konvulsiven Anfälle therapiert werden, da sie mit Lebensgefahr für Mutter und Kind einhergehen. Als signifikant überlegen beste Therapie (u.a. auch gegenüber BZD) hat sich hier die Gabe von hochdosiertem (5 gr) Magnesium-Sulfat erwiesen [32]. Vielerorts wird danach die Gabe von Erhaltungsdosen von 1 - 2 gr/h empfohlen, auch wenn gewisse Zentren auch nur eine einmalige Gabe vorziehen. Allgemein interessant aus epileptologischer Sicht ist bei dieser speziellen Störung, dass Magnesium, das sonst in der Regel bei allen anderen Epilepsieformen und auch beim Status epilepticus nicht wirksam ist, hier von unübertroffener Effizienz ist [33]. Dies lässt spekulieren, dass bei der Eklampsie entweder ein hochgradiger Magnesium-Mangel herrscht, oder aber der üblicherweise unter dem Membran-Ruhepotenzial mit einem Magnesium-Ion blockierte, glutamaterge, exzitatorische N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor wird durch einen besonderen Eklampsie-spezifischen Mechanismus unempfindlicher gemacht, sodass nur noch mit sehr hohen Mengen Magnesium dieser enthemmte Rezeptor wieder blockiert werden kann [34]. Magnesium beeinflusst als „natürlicher“ Ca-Antagonist durch Vasodilatation auch die schwere Hypertension positiv und schützt eventuell vor einer posterioren reversiblen Enzephalopathie (PRES), die ihrerseits wieder die Ursache für epileptische Anfälle sein kann [33].

## Postanoxische Enzephalopathie

Bei der postanoxischen Enzephalopathie (PE) im Rahmen eines Herzstillstandes oder einer Atemwegsbehinderung (Bolus-Aspiration, Ertrinken, etc.) kommt es zum Absterben von Nervenzellen, wobei die inhibitorischen Interneurone Hypoxie-empfindlicher als die exzitatorischen Neurone sind [35, 36]. Klinisch imponiert die PE oft mit dem gleichzeitigen Auftreten multifokaler oder generalisierter myoklonischer Anfälle und einem tiefen Koma. Die myoklonischen Anfälle können sowohl kortikalen Ursprungs sein und dann vor allem multifokal auftreten. Ebenso können sie aufgrund von Enthemmungsphänomenen aus den retikulären Gebieten des Hirnstamms herrühren und sich klinisch vor allem als Stimulus-sensitive, eher generalisierte Myokloni manifestieren [37]. Auch wenn lange Zeit das Auftreten myoklonischer Anfälle als extrem infaustes prognostisches Zeichen galt [38, 39], so gestatten heute therapeutische Hypothermie und mul-

timodale Ansätze unter Zuhilfenahme von klinischen Parametern, neurophysiologischen Messungen (EEG, evozierte Potenziale) und biochemischen Markern (wie die Kinetik der neuronenspezifischen Enolase (NSE)) doch eine differenziertere Prognose [40 - 42]. Somit kommt im Falle einer günstigen Prognose der korrekten antikonvulsiven Behandlung eine grosse Bedeutung zu: Dazu gehören die i/v-verfügbaren klassischen antimyoklonischen Substanzen Clonazepam, VPA und LEV, welche durch weitere AED wie hochdosiertes TPM [43] oder Lacosamid [44] per Magensonde ergänzt werden können; die Kombination von VPA und TPM führt häufig rasch zu einer relevanten Hyperammonämie, die entsprechend engmaschig überwacht werden muss [45].

## Metabolisch-endokrine Veränderungen

Bei metabolischen/endokrinologischen Störungen ist die rasche Behebung der zugrunde liegenden Störung der wichtigste Schritt zur Anfallsfreiheit. Kann dies nicht unmittelbar erfolgen, oder treten die Anfälle initial in hoher Frequenz auf, so kann eine kurzfristige Therapie mit BZD oder LEV erfolgen. Eine längerfristige Therapie ist nur dann notwendig, wenn die Störung einen protrahierten Verlauf nimmt oder gar kaum oder irreversible strukturelle zerebrale Läsionen zeitigt.

Bei Erkrankungen der Schilddrüse mit sowohl Über-, als auch mit Unterfunktion können epileptische Anfälle und sogar eine Epilepsie auftreten. Bei einer ausgeprägten Hyperthyreose treten v.a. generalisierte Anfälle auf, daneben Agitation und danach bei weiterer Entgleisung auch ein thyreotoxisches Koma. Die Anfälle sollten dabei mit BZD, LEV oder gar Anästhetika kontrolliert werden. Dabei ist an eine weit höhere Dosierung zu denken, da der Abbau durch den Hyperthyreose-induzierten Hypermetabolismus extrem beschleunigt sein kann. Bei der Hypothyreose tritt üblicherweise eher eine allgemeine Verlangsamung bis hin zum Myxödem-Koma auf. Anfälle sind sehr selten und treten eigentlich nur im Rahmen der sehr seltenen Steroid-responsiven Enzephalopathie mit autoimmuner Thyreoditis (SREAT, „Hashimoto-Enzephalopathie“ [46]) auf, dort aber als eines der Kardinalsymptome. Während die Krankheit in der Regel klinisch fulminant (innerhalb weniger Tage) auf die Gabe von Steroiden anspricht, so hat es sich bewährt, eine mittelfristige antiepileptische Therapie mit den unmittelbar voll eindosierbaren LEV oder VPA über 3 - 6 Monate zu etablieren. Mit den Steroiden interagierende AED wie CBZ und PHT sind unbedingt zu vermeiden [47].

Bei diabetischen Patienten kann es im Rahmen von Hypoglykämien zu akuten epileptischen Reaktionen kommen, die kaum mit einer Antiepileptika-Behandlung verhindert werden können. Hier gilt es, die Hypoglykämien durch bestmögliche Blutzuckerkontrolle zu vermeiden. Bei Hyperglykämien treten höchst selten

epileptische Anfälle auf; eine Ausnahme ist die Epilepsia partialis continua beim hyperglykämischen, nicht-ketotischen Koma [48]. Langfristig kann es im Rahmen des Diabetes zu vaskulären zerebralen Läsionen kommen, die ihrerseits wieder zu einer symptomatischen, Ischämie-bedingten fokalen Epilepsie führen können.

Im Rahmen eines SIADH kann eine Hyponatriämie entstehen, die ihrerseits zu akuten epileptischen Anfällen führen kann.

### Elektrolyt-Veränderungen [49]

Auch bei einer Elektrolytstörung gilt es, die Imbalance so schnell als möglich auszugleichen. Als einzige, gut belegte Ausnahme ist die Hyponatriämie zu erwähnen, wo wegen der Gefahr der Entwicklung einer osmolaren Demyelinisierung ((extra-)pontine Myelinolyse) die Korrektur höchstens 12(-16) mmol/l innerhalb von 24 h betragen sollte [50]. Allgemein können repetitive epileptische Anfälle während einer Elektrolytentgleisung mit BZD oder LEV behandelt werden. Während eine Hyponatriämie eigentlich nie epileptische Anfälle auslöst (ausser bei extrem rascher Korrektur mittels grosser Mengen freien Wassers), so führen Hyponatriämien unter 110 mmol/l zu schweren, meist generalisierten epileptischen Anfällen, welche bei gleichzeitiger Alkoholkrankheit zu schweren konvulsiven Status epilepticus ausarten können. Frauen haben gegenüber Männern aus noch nicht klaren Gründen ein bis 25-fach erhöhtes Risiko, an einer Hyponatriämie zu sterben oder bleibende Hirnschäden davonzutragen [51]. Über einen renalen Mechanismus führen CBZ in bis zu 40 % und OXC in ca. 20 - 70 % zu einer Hyponatriämie [52 - 54].

Nur ausgeprägte Hypomagnesiämien lösen vermutlich über eine Enthemmung der NMDA-Rezeptoren epileptische Anfälle aus, vor allem syndromal bei Neugeborenen und Kleinkindern. Bei Erwachsenen ist zu bedenken, dass markante Hypomagnesiämien bei chronischem Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren [55] oder auch verzögert nach Therapien mit Amphotericin B und Cis-Platin auftreten können [56, 57].

Hypocalcämien führen eher zu peripherer Tetanie und möglicherweise nur selten bei ausgeprägt tiefen Werten zu epileptischen Anfällen. Die in der Literatur angegebene hohe Anzahl von 20 - 30 (- 70) % beruhen alle auf einer einzigen frühen Studie [58]. Eine Hypercalcämie bewirkt vor allem eine Lethargie und Koma und praktisch nie epileptische Anfälle. Auch Störungen des Kalium-Stoffwechsels sind höchstens in Ausnahmefällen mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen verbunden – obwohl Kalium eine fundamentale Rolle bei der Repolarisation von Nervenzellen einnimmt; das periphere Nervensystem und die Muskulatur sowie vor allem das Herz lösen dort die lebensbedrohlichen Störungen aus [50].

Bei Entgleisungen der Phosphat- und Chlorid-Spiegel treten praktisch nie epileptische Anfälle auf [59].

Hier ist nur noch zu erwähnen, dass eine hochdosierte TPM-Therapie zur Entwicklung einer hyperchlorämischen Azidose führen kann, welche aber meist respiratorisch gut kompensiert werden kann [60].

Bekannterweise senkt eine Alkalose die Krampfschwelle, während eine leichte Azidose (>pH 7,25) eher anfallsprotektiv wirkt [61]. Noch tiefere pH, wie sie nach Trizyklika-, Isoniazid- oder Ethylen-Glykol-Intoxikation oder bei refraktärem konvulsivem SE auftreten können, erniedrigen die Krampfschwelle wieder [62, 63].

### Fieber/Hyperthermie

Reine Hyperthermie senkt erst bei sehr hohen Temperaturen die Krampfschwelle [64, 65]. Bei Fieber, das entweder direkt über das stark prokonvulsive Zytokin Interleukin-1 $\beta$  oder andere Pyrogene mitausgelöst wird, ist nicht nur eine konsequente Temperatursenkung, sondern grundsätzlich eine entschlossene anti-inflammatorische Therapie notwendig (Antipyretika, Steroide) [66]. Symptomatisch können wiederholte Fieber-getriggerte Anfälle bei Kindern oder Schwerkranken ebenfalls kurzfristig mit BZD, PB oder LEV behandelt werden. Zentrale (nicht-infektiöse) Hyperthermie scheint recht gut auf CBZ anzusprechen.

Umgekehrt ist zu beachten, dass gewisse AED wie CBZ, PHT, VPA, PB und LTG entweder ein DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) hervorrufen können oder aber sogar eine noch schwerere systemische Reaktion, die als „Pseudolymphom“ mit schwersten Erkrankungszeichen einhergeht, welche sich jedoch nach Absetzen der Auslösersubstanz rasch wieder zurückbilden [67, 68].

### Akut und längerfristig zu behandelnde strukturell bedingte Epilepsie

Wenn länger behandelt werden soll, wie dies bei strukturellen Läsionen oder nicht unmittelbar beeinflussbaren metabolischen Erkrankungen die Regel ist, so wird auch in diesen Fällen eine Substanz gewählt, die auf die Grundkrankheit keinen nachteiligen und eventuell sogar einen günstigen Einfluss ausübt. Ebenso ist vorteilhaft, wenn die Substanz zügig eindosiert werden kann und rasch wirksam ist. Bei der längerfristigen Therapie werden das Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil des Medikamentes besonders wichtig. Therapiemöglichkeiten, die sich als günstig erwiesen haben, sind:

- Lamotrigin-Eindosierung unter vorübergehender Clobazam- oder Levetiracetam-Therapie
- Levetiracetam-Monotherapie
- Valproat-Monotherapie
- Zonisamid-Monotherapie

## Schädel-Hirntrauma und intrakranielle Blutung

Bei diesen häufigen Erkrankungen ist leider kein optimales, das heisst vollkommen nachteilfreies AED aktuell verfügbar. Grundsätzlich sind Benzodiazepine (BZD) zwar rasch wirksam, relativ interaktionsarm und kaum organbelastend, doch die zentralnervöse Depression macht die essenziell wichtige klinische Beurteilbarkeit des Patienten schwierig bis unmöglich. Phenytoin (PHT) ist eine traditionell sehr häufig bei diesen Patienten auch prophylaktisch verwendete und gut geprüfte Substanz [69, 70], da sie kaum zu einer Veränderung des Bewusstseins führt. Der kurzfristige Einsatz ist vermutlich denn auch unproblematisch, auch wenn es möglicherweise bei intrazerebralen Blutungen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist [71]. Allerdings weist die Substanz als starker CYP450 (vor allem 2C9- und 2C19-Subtypen)-Induktor ein erhebliches Interaktionspotenzial auf [10, 72]. Auch die Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Leberbelastung, später Osteopenie, zerebelläre Toxizität, Gingiva-Hyperplasie, etc. sind mit zunehmender Therapiedauer nicht zu vernachlässigen. Viele Verordnende sind sich der oft erheblichen Schwierigkeit, einen stabilen PHT-Spiegel etablieren [73] und aufrechterhalten zu können, weniger bewusst: PHT weist neben der hohen Proteinbindung [74] eine nichtlineare, sättigbare (0.-Ordnung-) Kinetik nach Michaelis-Menten auf, weshalb keine lineare Dosis-Spiegel-Beziehung vorhanden ist [75], und bereits geringe Dosisveränderungen zu bedrohlichen Spiegelveränderungen (nach oben und unten!) führen können [76]. Zudem wird oft nicht beachtet, dass – aus reichlich unklaren Gründen – enterales PHT oral oder bei Gabe über eine Nasensonde oder Gastrostomie KAUM resorbiert wird [77 - 79] und deshalb bei schluckunfähigen Patienten immer i/v verabreicht werden muss, wobei die Injektionslösung langsam gespritzt werden muss, da sie in einer Infusionslösung rasch ausfällt [80]. Da bei Schädelhirntraumata und intrakraniellen Blutungen ein beträchtliches akutes Anfallsrisiko besteht, fallen langsam einzudosierende Antiepileptika (LTG, Topiramate (TPM), Zonisamid (ZNS), Lacosamid (LCM)) zur Behandlung eher weg. Bei später auftretenden Anfällen können aber auch diese Substanzen eingesetzt werden, wo sie im individuellen Falle vorteilhaft sein könnten. Während ZNS depressiogen wirken kann, ist TPM oft mit deutlichen kognitiven Nebenwirkungen bei den oft schon durch das Trauma vorbelasteten Patienten verbunden. Dagegen scheint LTG sehr gut vertragen zu werden; die gefürchteten meist in den ersten 3 Monaten der Behandlung auftretenden Hautveränderungen scheinen mit entsprechend langsamer Eindosierung fast vermeidbar zu sein und auch bei älteren Patienten zunehmend seltener zu werden. Als einziges Antiepileptikum macht es kaum müde, sondern übt eher einen stimulierenden und sicher antidepressiven Effekt aus, was bei Patienten mit Hirnverletzung sicher von Vorteil ist [81]. Valproat (VPA) sollte

bei Trauma und Blutungen mit Vorsicht eingesetzt werden, da es einerseits Plättchenzahl und -funktion vermindern kann (signifikante Veränderungen aber fehlen [82]), zu erhöhten Ammoniakspiegeln (und damit Benommenheit) führt. Zumindest in einer Studie war es mit einer erhöhten Mortalität verbunden [83]. Andererseits kann es gerade Frontalhirnstörungen günstig beeinflussen [84] und wirkt zumindest im Tierversuch neuroprotektiv [85]. Levetiracetam weist ein pharmakologisch sehr günstiges Profil mit schneller Eindosierbarkeit und Wirksamkeit und fehlenden Interaktionen auf [86, 87]; zu beachten ist, dass in Intensivpatienten eher höhere Dosen notwendig sind [88, 89]. Es wurde wiederholt gegen PHT getestet, wobei kurzfristig kein Wirkungsunterschied auszumachen war [90 - 92] und in neuerer Zeit aus pharmakoökonomischen Gründen wieder PHT empfohlen wird [92 - 94], wobei hier die Daten noch widersprüchlich sind [95]. Andererseits hat mittelfristig (gemessen an der Retentionsrate und an möglichen Interaktionen, wenn zum Beispiel Antibiotika etc. verabreicht werden müssen) LEV ein günstigeres Profil [96, 97]. Allerdings kann es zu erheblicher Müdigkeit gerade bei älteren oder hirnverletzten Patienten führen und damit die wichtige Beurteilbarkeit in der Akutphase dieser Patienten einschränken [98, 99]. Mittelfristig sind bei posttraumatischen oder blutungsbedingten Läsionen im Frontalhirn auf psychische und verhaltensmässige Veränderungen beim Patienten zu achten: Reizbarkeit, Aggressivität, Enthemmung, suchtmässiges Verhalten kann durch die Substanz hervorgerufen oder aber bei bestehendem Frontalhirnsyndrom verstärkt werden und gelegentlich bei zu später Entdeckung zu erheblichen psychosozialen Folgen führen [24, 100]. Barbiturate haben einerseits in der Akutphase den Vorteil, dass sie das gereizte, neuronal und metabolisch stark stimulierte Hirn beruhigen, in einen „Winterschlaf“ versetzen und den Hirndruck senken können. Andererseits hebt die meistens assoziierte Hypotension diesen positiven Effekt wieder auf [101, 102]. Zudem weisen sie viele Interaktionen auf und haben sedierende sowie negative kognitive Wirkungen, was alles mittel- bis langfristig ungünstig ist [103, 104]. Carbamazepin (CBZ), weniger ausgeprägt Oxcarbazepin (OXC) und Eslicarbazepin (ESL) sind aufgrund der langsamen Eindosierbarkeit keine Medikamente erster Wahl. Zudem ist CBZ einer der stärksten Enzyminduktoren, was zu einem bedeutenden Interaktionspotenzial führt [7, 19, 105], daneben können gerade bei der Eindosierung bedeutende vor allem zentralnervöse Störwirkungen auftreten [106]. Oxcarbazepin ist ein schwächerer CYP450-Induktor (ca. 30 -50 % von CBZ) [107, 108]; ein Nachteil ist die starke Tendenz, eine renal-bedingte Hyponatriämie zu induzieren [52], was bei Trauma- und Blutungspatienten, die in der Akutphase zur Entwicklung eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) neigen, besonders ungünstig ist. Die Störwirkungen von ESL scheinen in etwa denjenigen von OXC zu gleichen [109].

## Schlaganfall

Viele der zuvor bei den Patienten mit Trauma und Blutung gemachten Bemerkungen gelten auch bei den Schlaganfallpatienten mit Epilepsie. Ein „perfektes“ AED gibt es nicht [110, 111], doch scheinen LEV (bei schnellem Eindosierungsbedarf) [112 - 114] und LTG (bei langsamer Eindosierungsmöglichkeit) ein gutes Profil aufzuweisen [115, 116]. Während LTG bei älteren Patienten eine Insomnie mit Ein- und Durchschlafschwierigkeiten hervorrufen kann [117, 118], ist bei LEV wiederum auf Müdigkeit sowie psychische und Verhaltensveränderungen zu achten. Bei VPA ist zu berücksichtigen, dass es mit der oralen Antikoagulation (OAK) interferieren kann (Reduktion der Cumarindosis, da VPA ein mässiger Inhibitor des CYP450-Systems ist) [119] und gelegentlich, auch bei jungen Menschen und bei Niereninsuffizienz ein hypokinetisch-rigides Extrapyramidalsyndrom hervorrufen kann [120 - 122]. Oft wird auch der durch diese Substanz hervorgerufene symmetrische Aktionstremor von älteren Menschen als behindernd empfunden oder kann einen essenziellen Tremor deutlich verstärken [123, 124]. Phenytoin ist aufgrund des ausgeprägten Interaktionsprofils (Enzyminduktion und hohe Proteinbindung), v.a. auch mit der OAK, und den anderen mittel- bis langfristigen Störwirkungen (Osteoporose/-penie!) bei Schlaganfallpatienten keine gute Wahl [111]. Carbamazepin ist ebenfalls aufgrund des Interaktionsprofils (Antikoagulation, Betablocker, Statine, andere Hypertensiva) und der im Alter oft verstärkten zentralnervösen Nebenwirkungen sowie Osteoporosegefahr ebenfalls kaum geeignet [111, 114 - 116, 125]. Während bei den verwandten OXC und ESL diese Nebenwirkungen weit weniger stark ins Gewicht fallen und geringere Interaktionen vorkommen, führt vor allem OXC bei älteren Menschen sehr häufig und rasch zu einer klinisch relevanten Hyponaträmie, welche noch akzentuiert wird, wenn die Patienten Diuretika oder andere nierenbeeinflussende Medikamente einnehmen müssen. Während bei TPM und ZNS vor allem das Erstere zu deutlichen und vermutlich nach Schlaganfällen nicht erwünschten kognitiven Störwirkungen führen kann, könnte diese Substanz dennoch in ausgewählten Fällen Vorteile haben, indem sie das oft ungünstige Stoffwechsel-Profil von Schlaganfall-Patienten gerade beim metabolischen Syndrom durch die Gewichtsabnahme und die Inappetenz günstig beeinflussen könnte.

## Sinusvenenthrombose

Sinusvenenthrombosen (SVT) treten eher bei jüngeren Menschen auf und führen während der ersten 2 Wochen in bis zu 50 % der Patienten zu epileptischen, fast ausschliesslich fokalen Anfällen [126, 127]. Eine längerfristige AED-Therapie ist eher selten und vor allem bei kortikalen SVT, assoziierten Blutungen und

Infarkten notwendig [128]. Es gibt keine einzige Studie, weder zur Anfallsprophylaxe noch zur Behandlung symptomatischer Anfälle; dennoch scheint eine Prophylaxe wirksam zu sein [127]. Empirisch weist LEV aus den schon mehrfach erwähnten pharmakologischen Eigenschaften ein eigentlich optimales Profil auf. Es interagiert auch nicht mit der OAK, die meist bei SVT durchgeführt wird. Aufgrund des bisher fehlenden Nachweises einer Teratogenität können vermutlich auch Patientinnen mit SVT im gebärfähigen Alter mit LEV behandelt werden [129]. Lamotrigin ist aufgrund der unabdingbar langsamen Eindosierung keine primäre Therapieoption, könnte aber überlappend bei schlechter Verträglichkeit zum Einsatz kommen. Alle anderen Substanzen sind grundsätzlich mit einem erhöhten Missbildungsrisiko behaftet. Bei der Verschreibung von CBZ, PHT und VPA ist wiederum auf die Interaktion mit der OAK hinzuweisen. Bei ZNS, TPM und OXC gelten dieselben Überlegungen wie für Lamotrigin; allerdings ist bei Frauen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, dass das Missbildungsrisiko bei TPM klar, bei OXC vermutlich erhöht und bei ZNS schlicht nicht bekannt ist. Bei fokaler Epilepsie mit längerem Behandlungsbedarf (zum Beispiel bei sekundär hämorrhagischer Infarzierung) stellt OXC in Monotherapie bei jüngeren, männlichen Patienten eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative dar.

## Zerebrale Infektionen

Bei zerebralen Infekten mit meist akutem Behandlungsbedarf ist neben der raschen Eindosierungsmöglichkeit das Fehlen von Interaktionen mit den antimikrobiellen Substanzen wichtig [130]; besondere Aufmerksamkeit gilt den Patienten mit HIV [131, 132]. Auch hinsichtlich zerebraler Infektionen fehlen Studien weitgehend [13, 133]. Somit steht wiederum LEV empirisch als erste Therapiewahl im Vordergrund. Langsam einzudosierende AED kommen hier kaum in Frage oder dann nur als initial überlappende Kombinationstherapie. Beim Gebrauch von CBZ und von PHT ist zu berücksichtigen, dass infolge deren Leberinduktion viele Antibiotika beschleunigt abgebaut werden und Standarddosierungen zu einem ungenügenden Therapieerfolg führen [9, 10]. Dasselbe gilt auch für die oft begleitend eingesetzten Steroide [9, 19]. Umgekehrt kann der Gebrauch zum Beispiel von Imidazolen aufgrund deren starker CYP450-Inhibition erhöhte AED-Spiegel bewirken [9, 10]. Bei der Anwendung von VPA ist zu beachten, dass die bei Infektionen mit Problemkeimen häufig eingesetzten Carbapeneme über komplexe Mechanismen (Inhibition der intestinalen Absorption via CaCo-2-Zellen, Hemmung des Multidrug-Transporters-1 (MDR-1, p-GP), Hemmung der glucuro-nidyl-Hydrolase) [134] den Valproat-Spiegel um 70 - 90 % senken. Die beiden anderen als Monotherapie einsetzbaren ZNS, TPM benötigen zu lange Eindosierungszeiten, um in der

Akutphase einen wirksamen Anfallsschutz zu bieten; OXC kann wiederum mit Hyponatriämien verbunden sein, die bei gewissen Infekten schon als Begleiterscheinung auftreten. Bei Malaria verhindert zwar PB epileptische Anfälle, aber erhöht die Mortalität, wobei nicht sicher ist, ob behandlungsbedürftige Anfälle per se mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen [135]. Bei der Herpes-Enzephalitis gehören epileptische Anfälle und oft ein SE zu den Kardinalsymptomen der Erkrankung, die dementsprechend gemäss den allgemein gültigen Richtlinien behandelt werden sollen [136].

### **Entzündliche, nicht-infektiöse (oft autoimmune) Enzephalitiden**

Symptomatische Anfälle können im Rahmen zerebraler Autoimmunkrankheiten wie multipler Sklerose, systemischem Lupus erythematoses (SLE) begleitend oder wie bei den aktuell zunehmend entdeckten (non-)paraneoplastischen Autoimmunenzephalitiden als Hauptsymptom auftreten [137-143]. Grundlegend ist hier, dass die optimale Therapie der Grunderkrankung ebenso wichtig für die Anfallskontrolle ist wie die eigentliche antiepileptische Versorgung [144-146]. Bei wiederum fehlenden Behandlungsstudien mit AEDs [147] bietet sich auch hier wieder erfahrungsgemäss primär LEV an, wobei gerade bei Enzephalitiden berücksichtigt werden muss, dass LEV zu erheblicher Müdigkeit bis zum Sopor führen kann, welcher die klinische Beurteilbarkeit in der Akutphase erheblich erschweren kann. Beim SLE mit seinen neuropsychiatrischen (psychotischen) Symptomen ist mit LEV Vorsicht geboten. Überbrückend können nachher bei allfälliger Unverträglichkeit ein Therapiewechsel zu LTG, OXC, TPM, ZNS erfolgen. Gerade LTG als einziges nicht müde machendes AED scheint bei Patienten mit (postenzephalitischer) Fatigue einen günstigen Effekt aufzuweisen [148]. Die Verwendung von CBZ und PHT ist wiederum problematisch, da beide AED stark mit Steroiden und immunmodulierenden und -suppressiven Substanzen interagieren und deren Wirksamkeit pro Dosis herabsetzen sowie bei gleichzeitiger Steroidgabe für die Grunderkrankung eine ausgeprägte Osteoporose-Wirkung entfalten [19]. Beim Lupus ist zu beachten, dass CBZ selber ein SLE-ähnliches Krankheitsbild auslösen kann [149]. Bisher erst tierexperimentell nachgewiesen ist eine immunmodulierende Wirkung von VPA bei autoimmunen entzündlichen Erkrankungen wie SLE durch seine Eigenschaft als Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor [150]. Doch seine zusätzliche rasche Eindosierbarkeit und Wirksamkeit zusammen mit seinem stimmungsstabilisierenden Potenzial und der leichten Verstärkung der Steroidwirkung machen es bei Enzephalitiden mit psychischer Zusatzsymptomatik zu einem guten Therapiekandidaten bei epileptischen Anfällen. Im Auge zu behalten ist dabei bei gleichzeitiger Gabe von Steroiden eine deutliche Gewichtszunahme.

Vaskulitiden können als Folge zu Ischämien führen, die ihrerseits die Grundlage für eine symptomatischen fokale Epilepsie bilden können.

### **Hirntumore**

Epileptische Anfälle treten je nach Lage und Histologie bei 20 - 100 % aller Patienten auf und sind in fast 50 % das erste Symptom eines Hirntumors [151]. Unzweifelhaft bedürfen sie einer Behandlung [152]. Bei epileptischen Anfällen im Rahmen von neoplastischen Erkrankungen (Hirntumore oder Metastasen) hat sich in den letzten Jahren trotz fehlender gut kontrollierter, randomisierter, prospektiver Studien [153] der Einsatz von LEV bewährt [154-156]. Positiv ist ebenfalls, dass LEV offensichtlich das verbale Gedächtnis bei Hirntumor-Patienten verbessert [157]. Allerdings hat sich auch gezeigt, dass Patienten mit vor allem frontalen Läsionen unter LEV genau überwacht werden müssen, damit schon durch den Tumor verursachte Symptome eines Frontalhirnsyndroms nicht exazerbieren und allfällig weitere Verhaltensauffälligkeiten zu substanzialen zwischenmenschlichen und sozialen Problemen führen [158]. Als erste Alternative bietet sich hier VPA an [156, 159], da es schnell einsetzbar ist und wie oben bereits erwähnt als HDAC-Inhibitor einen potenziell zytoreduktiven Einfluss hat [160], der sich in der post-hoc-Analyse einer grossen Studie mit Glioblastom-Patienten auch wirklich nachweisen liess [161] und seither repliziert wurde [162]. Darüber hinaus scheint VPA auch die Effizienz einer Therapie mit Temozolomid [163] und einer Strahlentherapie [164] zu erhöhen. Nicht als Monotherapie, aber oft vorteilhaft als Zusatztherapie, lässt sich bei Patienten mit Hirntumoren die stark anxiolytische Substanz Pregabalin (PGB) einsetzen [165], gerade dann, wenn Ängste um ein Tumorwachstum/-rezidiv oder vor neuerlichen Anfällen im Vordergrund stehen [166]. Bei dieser Substanz kann – gerade auch wenn zusammen mit VPA und Steroiden verabreicht – eine bedeutende bis inakzeptable Gewichtszunahme auftreten [167]. Obwohl verwendet [168], ist TPM wegen der kognitiven Störwirkungen und der depressiogenen Wirkung kein Mittel erster Wahl. Dagegen kommen ZNS und OXC schon eher in Frage [169, 170]. Bei längerer zu erwartender Überlebenszeit kann auch der Einsatz von LTG aufgrund seiner aktivierenden und stimmungsaufhellenden Wirkung vorteilhaft sein [171]. Vom Gebrauch von PHT sollte abgeraten werden [172], da diese Substanz bei Patienten mit Hirntumoren sowohl mit erheblichen kutanen Nebenwirkungen verbunden ist (vor allem wenn mit Strahlentherapie assoziiert) [173, 174], mit den Steroiden interagiert [175], als auch die Wirksamkeit gewisser Chemotherapien signifikant vermindert und zum vorzeitigen Tod der Betroffenen führen kann [176]. Dies gilt weiterhin, obwohl PHT nicht mit der bei primären Hirntumoren aktuell häufig verwendeten Sub-

stanz Temozolomid interagiert und eine methodisch äusserst fragwürdige, aber doch prominent publizierte Studie kürzlich suggerierte, dass mit PHT behandelte Patienten länger überlebten [177]. Für die Verwendung von CBZ gelten ähnliche Vorbehalte wie für PHT; zudem scheint CBZ ebenfalls bei/nach kranialer Bestrahlung vermehrt zu schweren Hautveränderungen [178] und zerebraler Spättoxizität [179] in Hirntumorpatienten zu führen.

## Referenzen

- Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-675
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. An operational clinical definition of epilepsy. Online accessed: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/DefinitionofEpilepsy.pdf>
- French JA, Pedley TA. Clinical Practice: Initial management of epilepsy. *New Engl J Med* 2008; 359: 166-176
- Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interaction between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-481
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 246-255
- Johannessen SI, Johannessen Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254-267
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; epub ahead of print Jun 20
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; epub ahead of print Jun 22
- Beleza P. Acute symptomatic seizures. A clinically oriented review. *Neurologist* 2012; 18: 109-119
- Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011; 25: 89-107
- Costa J, Fareleira F, Ascensão R et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280-1291
- Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011; 52: 657-678
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-1554
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-563
- Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54: 11-27
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 803-813
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-252
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184-191
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioral comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180-1192
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-111
- Mula M, Kanner AM, Schmitz B et al. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54: 199-203
- Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47
- Block F, Dafotakis M. Medikamentös induzierte epileptische Anfälle. *Fortsch Neurol Psychiatr* 2013; 81: 28-34
- Rüegg S. Drogen und Nervensystem. II. Klinisch-neurologisches Drogenbrevier. *Akt Neurol* 2005; 32: 544-565
- Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 4): S48-S57
- Brathen 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
- Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 92-97
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;(12):CD000127. Doi: 10.1002/14651858.CD000127.pub2
- James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 327-337
- Kaplan PW. Neurologic aspects of eclampsia. *Neurol Clin* 2004; 22: 841-861
- Sloper JJ, Johnson P, Powell TP. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980; 198: 204-209
- Congar P, Khazipov R, Ben-Ari Y. Direct demonstration of functional disconnection by anoxia of inhibitory interneurons from excitatory inputs in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 1995; 73: 421-426
- Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000; 15(Suppl 1): S8-S13
- Jumao-as A, Brenner RP. Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 1990; 40: 1199-1202
- Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. The significance of myoclonic status

- epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990; 40: 1843-1848
40. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744-749
  41. Fugate JE, Wijidicks EF, Mandrekar J et al. Predictors of outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68: 907-914
  42. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome prediction for status epilepticus – what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 525-534
  43. Hottinger A, Sutter R, Marsch S et al. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: An observational study. *CNS Drugs* 2012; 26: 761-772
  44. Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: A comparative cohort study. *CNS Drugs* 2013; 27: 321-329
  45. Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2012; 101: 202-209
  46. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-37
  47. Rüegg S. Schilddrüse und Epilepsie. *Epileptologie* 2011; 28: 30-41
  48. Cokar O, Aydin B, Ozer F. Non-ketotic hyperglycemia presenting as epilepsy partialis continua. *Seizure* 2004; 13: 264-269
  49. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, Lopez-Chozas JM et al. Electrolyte disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 1990-1998
  50. Samuels MA, Seiffter JL. Encephalopathies caused by electrolyte disorders. *Semin Neurol* 2011; 31: 135-138
  51. Reeves WB, Bichet DG, Andreoli TE. Posterior pituitary and water metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al. (eds): *William's Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 341-372
  52. Sachedo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ et al. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-620
  53. Dong X, Leppik IE, White J et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978
  54. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia; Assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1943-1946
  55. Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 709-716
  56. Barton CH, Pahl M, Vaziri ND et al. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B. *Am J Med* 1984; 77: 471-474
  57. Bellin SL, Selim M. Cisplatin-induced hypomagnesemia with seizure: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 104-113
  58. Gupta MM. Medical emergencies associated with disorders of calcium homeostasis. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 629-631
  59. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23: 395-400
  60. Montricol A, Meaudre E, Kenane N et al. Hyperventilation and cerebrospinal fluid acidosis caused by topiramate. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 584-587
  61. Ziemann AE, Schnitzler MK, Albert GW et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008; 11: 816-822
  62. Siesjö BK. Lactic acidosis in the brain: occurrence, triggering mechanisms and pathophysiological importance. *Ciba Found Symp* 1982; 87: 77-100
  63. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(Suppl 2): II22-II27
  64. Holtzman D, Obana K, Olson J. Hyperthermia-induced seizures in rat pup: A model for febrile convulsions in children. *Science* 1981; 213: 1034-1036
  65. Wang YY, Qin J, Han Y et al. Hyperthermia induces epileptiform discharges in cultured rat cortical neurons. *Brain Res* 2011; 1417: 87-102
  66. Vezzani A, French J, Bartfai T et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40
  67. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-597
  68. Choi TS, Doh KS, Kim SH et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 730-736
  69. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497-502
  70. Chang BS, Lowenstein DH. 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
  71. Naidech AM, Duran IM, Liebling S et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3810-3815
  72. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part I & II). *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60 & 131-150
  73. Putt MT, Udy AA, Jerrett P et al. Phenytoin loading doses in adult critical care patients: does current practice achieve adequate drug levels? *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 602-609
  74. Markowsky SJ, Skaar DJ, Christie JM et al. Phenytoin protein binding and dosage requirements during acute and convalescent phases following brain injury. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 443-448
  75. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 429-446
  76. Frend V, Chetty M. Dosing and therapeutic monitoring of phenytoin in young adults after neurotrauma: Are current practices relevant? *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 362-369
  77. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: Does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 896-905
  78. Kitchen D, Smith D. Problems with phenytoin administration in neurology/neurosurgery ITU patients receiving enteral feeding. *Seizure* 2001; 10: 265-268
  79. Lubart E, Berkovitch M, Leibovitz A et al. Phenytoin blood concentrations in hospitalized geriatric patients: Oral versus nasogastric feeding tube administration. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 185-188
  80. Burri E, Rüegg S, Rutishauser J et al. Subtherapeutische Phenytoinspiegel infolge eines Medikationsfehlers. *Praxis* 2007; 96: 687-692
  81. Parchet A, Friesen S, Winkelaar D et al. Beneficial behavioral effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17: 715-722
  82. Anderson GD, Temkin NR, Chandler WL et al. Effect of valproate on hemostatic function in patients with traumatic brain injury. *Epilepsy Res* 2003; 57: 111-119
  83. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: A randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 593-600
  84. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676-680

85. Sinn DI, Kim SJ, Chu K et al. Valproic acid-mediated neuroprotection in intracerebral hemorrhage via histone deacetylase inhibition and transcriptional activation. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 464-472
86. Szafarski JP, Meckler JM, Szafarski M et al. Levetiracetam use in critically ill patients. *Neurocrit Care* 2007; 7: 140-147
87. Rüegg S, Naegelin Y, Hardmeier M et al. Intravenous levetiracetam: Treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 477-480
88. Spencer DD, Jacobi J, Juenke JM et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical patients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 934-941
89. Klein P, Herr D, Pearl PL et al. Results of phase II pharmacokinetic study of levetiracetam for prevention of post-traumatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 454-461
90. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA et al. Phenytoin versus levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury – a meta-analysis. *BMC Neurol* 2012 May 29; 12: 30. doi: 10.1186/1471-2377-12-30
91. Klein P, Herr D, Pearl PL et al. Results of phase 2 safety and feasibility study of treatment with levetiracetam for prevention of posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol* 2012; 69: 1290-1295
92. Inaba K, Menaker J, Branco BC et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 766-771
93. Cotton BA, Kao LS, Kozar R et al. Cost-utility analysis of levetiracetam and phenytoin for posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma* 2011; 71: 375-379
94. Pieracci FM, Moore EE, Beauchamp K et al. A cost-minimization analysis of phenytoin versus levetiracetam for early seizure pharmacoprophylaxis after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 276-281
95. Kazerooni R, Bounthavong M. Cost-effectiveness analysis of intravenous levetiracetam versus intravenous phenytoin for early onset seizure prophylaxis after neurosurgery and traumatic brain injury. *Clinicoecon Outcomes Res* 2010; 2: 15-23
96. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* 2008; 71: 665-669
97. Szafarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ et al. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizures prophylaxis. *Neurocrit Care* 2010; 12: 165-172
98. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17: 405-421
99. Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E et al. A review on antiepileptic drug-dependent fatigue: Pathophysiological mechanisms and incidence. *Eur J Pharmacol* 2013; epub ahead of print Sep 16; doi: pii:S0014-2999(13)00664-X
100. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 535-541
101. Rockoff MA, Marshall LF, Shapiro HM. High-dose barbiturate therapy in humans: A clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* 1979; 6: 194-199
102. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12:12:CD000033. doi: 10.1002/14651858.CD000033.pub2
103. Patsalos PN. Phenobarbitone to gabapentin: A guide to 82 years of antiepileptic drug pharmacokinetic interactions. *Seizure* 1994; 3: 163-170
104. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: A critical review. *Epilepsia* 2004; 45: 1141-1149
105. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198-214
106. Arroyo S, Sander JW. Carbamazepine in comparative trials: Pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999; 53: 1170-1174
107. Larkin JG, McKee PJ, Forrest G et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 65-71
108. Andreassen AH, Brøsen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on CYP3A4. *Epilepsia* 2007; 48: 490-496
109. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D et al. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 2013; 22: 528-536
110. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: Epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2004; 21: 639-653
111. Gilad R. Management of seizures following a stroke: What are the options? *Drugs Aging* 2012; 29: 533-538
112. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 542-544
113. Belcastro V, Costa C, Galletti F et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: A prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008; 82: 223-226
114. Consoli D, Bosco D, Postorino P et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: A multicenter prospective randomized open-label study (EpiC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 282-289
115. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-1873
116. Gilad R, Sadeh M, Rapaport A et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 189-195
117. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40: 322-325
118. Lopez MR, Cheng JY, Kanner AM et al. Insomnia symptoms in South Florida military veterans with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 159-164
119. Yoon HW, Giraldo EA, Wijdicks EF. Valproic acid and warfarin: An under-recognized drug interaction. *Neurocrit Care* 2011; 15: 182-185
120. Armon C, Shin C, Miller P et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47: 626-635
121. Jamora D, Lim SH, Pan T et al. Valproate-induced parkinsonism in elderly patients. *Mov Disord* 2007; 22: 130-133
122. Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: A comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 405-412
123. Hyman NM, Dennis PD, Sinclair KG. Tremor due to sodium valproate. *Neurology* 1979; 29: 1177-1180
124. Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: Focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003; 20: 141-152
125. Theodore WH, Narang PK, Holmes MD et al. Carbamazepine and its epoxide: Relation of plasma levels to toxicity and seizure control. *Ann Neurol* 1989; 25: 194-196
126. Masuhr F, Busch M, Amberger N et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 852-856



127. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG et al. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: Risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39: 1152-1158
128. Preter M, Tzourio C, Ameri A et al. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996; 27: 243-246
129. Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: Diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 259-271
130. Desai J. Perspectives on interactions between antiepileptic drugs (AEDs) and antimicrobial agents. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 6): S47-S49
131. Mehling M, Drechsler H, Kuhle J et al. Adaptation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection with central nervous system involvement. *J Neurovirol* 2008; 14: 78-84
132. Birbeck GL, French JA, Perucca E et al. Evidence-based guideline: Anti-epileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 77: 139-145
133. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F et al. Anti-epileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-382
134. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2082-2087
135. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002152
136. Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: Current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol* 2012; 259: 2019-2030
137. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 948-953
138. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A et al. Unprovoked seizures in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus: A population-based case-control study. *Epilepsy Res* 2012; 101: 284-287
139. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470-478
140. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76
141. Irani SR, Michell AW, Lang B et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900
142. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-165
143. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Curr* 2013; 13: 62-68
144. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 805-815
145. Michael BD, Solomon T. Seizures and encephalitis: Clinical features, managements, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 4): S63-S71
146. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; epub ahead of print Sep 6
147. Koch MW, Polman SK, Uyttenboogaart M et al. Treatment of seizures in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD007150. doi:10.1002/14651858.CD007150.pub2
148. Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 434-442
149. Jain KK. Systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndromes associated with carbamazepine therapy. *Drug Saf* 1991; 6: 350-360
150. Mishra N, Reilly CM, Brown DR et al. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL.lpr/lpr mouse. *J Clin Invest* 2003; 111: 539-552
151. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012; 13: e375-e382
152. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: Epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-430
153. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Aug 10;(8):CD008586. doi: 10.1002/14651858.CD008586.pub2
154. Usery JB, Michael LM 2nd, Sills AK et al. A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J Neurooncol* 2010; 99: 251-260
155. Rosati A, Buttolo L, Stefini R et al. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: A clinical prospective study. *Arch Neurol* 2010; 67: 343-346
156. Lee YJ, Kim T, Bae SH et al. Levetiracetam compared with valproic acid for the prevention of postoperative seizures after supratentorial tumor surgery: A retrospective chart review. *CNS Drugs* 2013; 27: 753-759
157. de Groot M, Douw L, Sizoo EM et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 2013; 15: 216-223
158. Bernett A, Phenis R, Fonkem E et al. Neurobehavioral effects of levetiracetam in brain tumor related epilepsy. *Front Neurol* 2013; 4: 99. doi: 10.3389/fneur.2013.00099
159. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009; 256: 1519-1526
160. Berendsen S, Broekman M, Seute T et al. Valproic acid for the treatment of malignant gliomas: Review of the preclinical rationale and published clinical results. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1391-1415
161. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77: 1156-1164
162. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2013; 118: 859-865
163. Van Niftrik KA, Van den Berg J, Slotman BJ et al. Valproic acid sensitizes human glioma cells for temozolomide and  $\gamma$ -radiation. *J Neurooncol* 2012; 107: 61-67
164. Barker CA, Bishop AJ, Chang M et al. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 504-509
165. Novy J, Stupp R, Rossetti AO. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: A preliminary observation. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 171-173
166. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F et al. Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with braintumour-related epilepsy: A pilot study. *Epileptic Disord* 2012; 14: 388-397

167. Cabrera J, Emir B, Dills D et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1027-1037
168. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A et al. Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. *J Neurooncol* 2008; 86: 61-70
169. Maschio M, Dinapoli L, Saveriano F et al. Efficacy and tolerability of zonisamide as add-on therapy in brain tumor-related epilepsy: Preliminary report. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 210-212
170. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F et al. Oxcarbazepine monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: open-label pilot study assessing the efficacy, tolerability and impact on quality of life. *J Neurooncol* 2012; 106: 651-656
171. Pruitt A. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 413-426
172. Wu AS, Trinh VT, Suki D et al. A prospective randomized trial of peri-operative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. *J Neurosurg* 2013; 118: 873-883
173. Borg MF, Probert JC, Zwi LJ. Is phenytoin contraindicated in patients receiving cranial irradiation? *Australas Radiol* 1995; 39: 42-46
174. Fidan E, Fidan M, Özdemir F et al. Phenytoin- and cranial radiotherapy-induced toxic epidermal necrolysis treated with combination therapy: Systemic steroid and intravenous immunoglobulin. *Med Oncol* 2012; 29: 686-689
175. Rüegg S. Dexamethason/phenytoin interactions: Neurooncological concerns. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 425-426
176. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2000; 356: 285-290
177. Jaeckle KA, Ballman K, Furth A et al. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 2009; 73: 1207-1213
178. Micali G, Linthicum K, Han N et al. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 223-227
179. Nieder C, Leicht A, Motaref B et al. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of carbamazepine. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 573-579

**Korrespondenzadresse:**  
**PD Dr. med. Stephan Rüegg**  
**Leiter EEG, Epileptologie**  
**und Neurointensivmedizin**  
**Abteilung für Klinische Neurophysiologie**  
**Neurologische Klinik**  
**Universitätsspital Basel**  
**Petersgraben 4**  
**CH 4031 Basel**  
**Tel. 0041 61 265 41 66**  
**Fax 0041 61 265 56 38**  
**Stephan.Rueegg@usb.ch**