

Gabriele Wohlrab

Universitäts-Kinderspital, Neuropädiatrische und Neurophysiologische Abteilung, Zürich

Zusammenfassung

Antiepileptika (AE) spielen die Hauptrolle in der Behandlung von Menschen mit Epilepsie in jeder Altersgruppe. Anfallsfreiheit durch Medikamente ermöglichen den meisten epilepsiekranken Kindern und Erwachsenen eine ungestörte Entwicklung und Integration. AE können jedoch mitunter zur Verschlechterung der Anfallssituation, das heisst zur Zunahme der Anfallsfrequenz und -intensität, zum Auftreten neuer Anfallsformen, im Einzelfall sogar zum Status epilepticus führen. Die pharmakodynamischen Mechanismen, die einer Anfallsverschlechterung (Aggravation) zugrunde liegen, sind noch weitgehend unbekannt. Medikamente mit nur ein oder zwei verschiedenen Wirkmechanismen (GABA-erge Transmission beziehungsweise Blockade der Natrium-Kanäle) führen eher zu paradoxen Reaktionen und negativen klinischen Folgen als Medikamente mit mehreren neuronalen Angriffspunkten. Vor allem Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien sind eher gefährdet, bei Neueinstellung auf Medikamente mit engerem Wirkmechanismus mit einer Verschlechterung der Anfallssituation zu reagieren. Im Fall einer AE-induzierten Anfallsverschlechterung empfiehlt sich, die Anfalls- und Syndromklassifikation des betroffenen Patienten zu hinterfragen.

Epileptologie 2008; 25: 142 – 151

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Anfallszunahme, paradoxe Reaktion, Epilepsiesyndrome

Détérioration de l'évolution des crises par les antiépileptiques

Les antiépileptiques (AE) sont l'arme principale dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre l'épilepsie à tous âges. Grâce aux médicaments qui les libèrent du joug des crises, la plupart des enfants et des adultes atteints d'épilepsie peuvent se développer et s'intégrer dans la société sans aucune encombre. Pourtant, il arrive dans de rares cas que les AE, au lieu d'alléger la souffrance, aggravent la situation en ce sens que les crises se multiplient et gagnent en intensité, de nouvelles formes de crises apparaissent et peuvent aller jusqu'à l'état de mal épileptique. Les mécanismes pharmacodynamiques qui conduisent à une telle aggravation sont encore mal connus. Les médicaments avec un ou deux mécanismes d'action seulement (GABA-transmission, blocage des

canaux sodiques) conduisent plus facilement à des réactions paradoxales et à des conséquences cliniques négatives que ceux aux points d'attaque neuronaux multiples. Les patients les plus susceptibles de réagir par une aggravation de leur situation en phase d'adaptation à des nouveaux médicaments au mécanisme d'action plus restreint sont ceux avec une épilepsie idiopathique généralisée. Lorsqu'une telle détérioration de la situation de crise est observée, il est recommandé de remettre en question la classification des crises et des syndromes du patient concerné.

Mots clés: anti-épileptiques, augmentation de la fréquence des crises, réactions paradoxales, syndromes épileptiques

Seizure Aggravation by Antiepileptic Drugs

Antiepileptic drugs (AEDs) play a very important role in the treatment of people with epilepsy. Suppression of seizures by medication makes it possible for most children and adults with epilepsy to lead normal lives. However, in some situations AEDs cause the patient's seizure to worsen. An aggravation may occur as an increase in seizure frequency or severity of existing seizures, emergence of new seizure types, or the occurrence of a status epilepticus. The mechanisms of seizure aggravation by AEDs are mostly unknown and may be related to specific pharmacodynamic properties of these drugs. The aggravating effect is more often caused by AEDs with narrow, specific mode of action, either enhanced by GABA-mediated transmission or blockade of voltage-gated sodium channels. Idiopathic generalized epilepsies are particularly prone to pharmacodynamic aggravation. The accuracy of the seizure type and epilepsy syndrome should be questioned whenever there is seizure worsening after the introduction of any antiepileptic medication.

Key Words: Antiepileptic drugs, aggravation, paradoxical reaction, epileptic syndromes

Fallbeschreibung

K.G. ist das erste Kind gesunder Eltern. Im Neugeborenenalter wurden echokardiographisch kardiale Rhabdomyome diagnostiziert und die Verdachtsdiagnose Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC) gestellt. Diese wurde

durch weitere klinische („white spots“) und neuroradiologische Befunde bestätigt. Im Alter von 17 Monaten traten erste isolierte Anfälle auf (Kopf- und Körperdrehung nach rechts, Sturz, ängstlicher Blick, Augen weit geöffnet, gefolgt von Kloni der Extremitäten), die als komplex fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation interpretiert wurden. Eine EEG-Ableitung vor medikamentöser Therapie (**Abbildung 1**) zeigte eine intermittierende Verlangsamung rechts frontozentral/anterior-temporal bei altersentsprechender Grundaktivität. Eine ictale Video-EEG-Dokumentation war nicht möglich. Unter der eingeleiteten Therapie mit Carbamazepin (maximal 20 mg/kg KG) kam es zur Anfallszunahme mit bis zu 10 einzelnen Anfällen pro Tag ohne Kopplung an die Einschlaf- oder Aufwachphase. Begleitend kam es zu einer EEG-Verschlechterung (**Abbildung 2**), die dem Bild einer Hemihypsarrhythmie entsprach. Nach medikamentöser Umstellung auf Vigabatrin (100 mg/kg KG) wurde K.G. rasch anfallsfrei, das EEG war deutlich gebessert (**Abbildung 3**).

Einleitung

Die Erfahrung, dass Antiepileptika (AE) sowohl der „alten“ wie auch der „neuen“ Generation bereits bestehende Anfallsformen verschlechtern oder zum Auftreten bisher nicht beobachteter Anfallstypen führen können, ist nicht aussergewöhnlich. Dieses klinische Problem kann sowohl bei Behandlung in Mono- wie auch bei Einleitung einer Kombinationsbehandlung auftreten. Ein „prokonvulsiver“ Effekt kann bereits kurz nach Therapiebeginn auch bei niedrigen eingesetzten Dosen auftreten. Fälle wie der eben beschriebene, kommen im epileptologischen Alltag immer wieder vor. Sie verleiten aber nur selten zur multizentrischen Dokumentation, so dass nur wenige Daten grösserer Patientenkollektive vorliegen, die die Frage der Aggravation epileptischer Anfälle durch AE beleuchten. Zahlreiche Publikationen beziehen sich auf Einzelfallbeobachtungen („anecdotal reports“) oder kleine Patientengruppen mit mehr oder minder einheitlichem Epilepsiesyndrom. Bis auf wenige Ausnahmen [1] liegen keine Placebo-kontrollierten Studien vor. Im Folgenden sollen einige klinisch relevanten Aspekte zur möglichen Verschlechterung der Anfallssituation (Aggravation) durch am häufigsten verwendeten AE besprochen werden. Aufgrund der Fülle der Einzelfallbeschreibungen kann diese Zusammenstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Definition

Wann kann man von einer Verschlechterung (Aggravation, Exazerbation) der Anfallssituation, ausgelöst durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung sprechen? Nach Somerville [2] ist dieser Begriff ge-

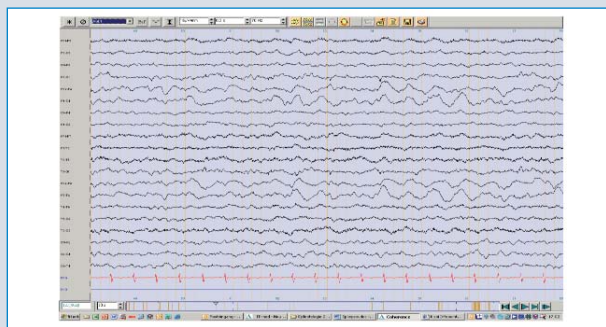


Abbildung 1

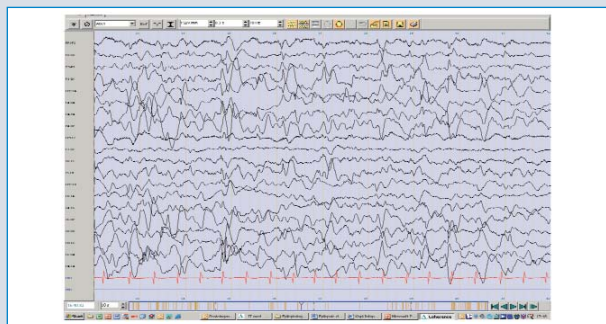


Abbildung 2

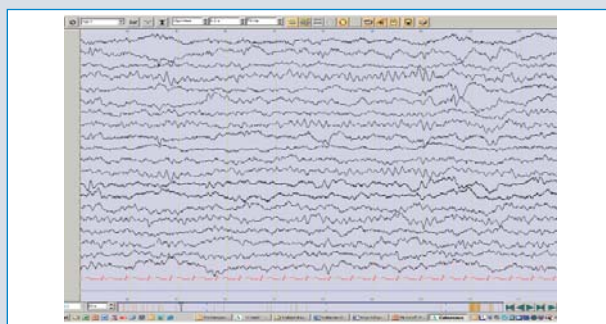


Abbildung 3

rechtfertigt, wenn

- eine Zunahme der Anfallsfrequenz über die vor Therapie bestehende Anfallshäufigkeit hinaus („pretreatment baseline“),
- eine Zunahme der Anfallsintensität,
- das Auftreten eines für den Patienten schwerwiegenderen, vorher nicht existierenden Anfallstyps, der nicht bei dem vorliegenden Epilepsiesyndrom zu erwarten gewesen wäre,
- oder eines Status' epilepticus

ohne Verwendung dieses spezifischen Medikaments nicht aufgetreten wäre: „It is aggravation only if the deterioration would not have occurred without the drug“ [2]. Für einen korrekten Nachweis, dass ein AE zu einer Anfallsverschlechterung führt, wäre eine Re-Exposition erforderlich. Das ist ethisch meist jedoch nicht vertret-

bar [3]. Bevor von einer AE-induzierten Aggravation gesprochen werden kann, sollten die spontane Fluktuation der Anfallsfrequenz sowie weitere Faktoren, die zu einer Anfallszunahme führen können wie Schlafmangel, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, mangelnde Compliance, Entwicklung einer Pharmakoresistenz, ein Infekt sowie der zu erwartende Verlauf des vorliegenden Epilepsiesyndroms berücksichtigt werden.

Häufigkeit der Aggravation?

Verschiedene Faktoren können es erschweren, ein klares Ursachen-Wirkungsprinzip zwischen dem Einsatz eines AE und der Verschlechterung der Anfallsituation herzustellen.

Schwere kindliche Epilepsieformen können einen fluktuierenden Verlauf mit variabler Anfallsfrequenz und -intensität zeigen. Das Auftreten neuer Anfallsformen kann mit der kindlichen Gehirnentwicklung (Myelinisierung, Synaptogenese etc.) im Zusammenhang stehen.

Bei der Neueinführung eines Medikamentes wird häufig in Form der alternierenden Monotherapie das Erstmedikament reduziert. Eine Verschlechterung der Anfallsituation ist deshalb möglicherweise auf die verminderte Wirksamkeit des reduzierten Medikamentes zurückzuführen. Neu eingesetzte Medikamente können dazu führen, dass eine Anfallsform unterdrückt wird, dadurch aber andere Anfallstypen in den Vordergrund treten und klinisch relevant werden können (Beispiel: fokale Anfälle bei symptomatischem West-Syndrom aufgrund einer fokalen kortikalen Dysplasie).

Auch die Verabreichung von Placebo kann bei manchen Patienten bei sonst gleich bleibender medikamentöser Therapie zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz führen. Klinische Studien über die Wirksamkeit von Antiepileptika greifen die Frage einer möglichen Anfallsverschlechterung meist nicht explizit auf. Meist wird nur der mangelnde Erfolg registriert und der Patient aus der Studie genommen. Eine von Somerville 2002 [1] durchgeführte Untersuchung ging der Frage nach, wie häufig es in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu einer Anfallshäufung um 100 % im Vergleich zur „baseline“ der Anfallsfrequenz kommt. Untersucht wurden Patienten mit fokalen Anfällen, die in Kombination entweder mit Tiagabin (TGB), Topiramate (TPM) oder Levetiracetam (LEV) behandelt wurden. Ein Anstieg der Anfallsfrequenz unter Placebo wurde bei mehr als 40 % der Patienten beobachtet, davon 3-9 % mit einer Verdopplung der Anfallshäufigkeit oder mehr. Bei den Verum-Präparaten ergab sich ein ähnlicher Anstieg der Anfallshäufigkeit, ausser bei Patienten unter TGB, die deutlich häufiger eine Verdopplung der Anfallsfrequenz zeigten. Somerville [2] kommt aufgrund der genannten Faktoren zu dem Schluss, dass die Häufigkeit der durch Antiepileptika ausgelösten Anfallsverschlechterung überschätzt wird [2]. Andererseits be-

steht bei fehlender konsequenter Dokumentation eine nicht zu unterschätzende Dunkelziffer.

Mögliche Ursachen einer Anfallsverschlechterung durch Antiepileptika

Es gibt verschiedene Faktoren und Mechanismen, die einem negativen Wirkungseffekt eines AE zugrunde liegen können [4, 5].

Klinische Faktoren

A. Paradoxe dosisabhängige toxische Reaktion

Ein Anstieg der Anfallsfrequenz oder das Auftreten neuer Anfallsformen kann durch eine Überdosierung, sei sie akzidentell oder freiwillig, durch Einnahmefehler, falsch berechnete Dosis beziehungsweise Medikamenteninteraktion auftreten. Vor allem bei Phenytoin (PHT) mit seiner nicht-linearen Kinetik besteht hierfür ein erhöhtes Risiko. Bei Einnahme von Carbamazepin (CBZ) in toxischen Dosen wurden epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus auch bei Patienten ohne vorausgehende Epilepsie beschrieben [6, 7].

B. Paradoxe Reaktion

Eine paradoxe Reaktion bezeichnet die Anfallszunahme beziehungsweise das Auftreten neuer Anfallstypen bei Therapie mit einem Medikament, das normalerweise für diesen Anfallstyp als geeignet gilt. Paradoxe Reaktionen sind dosisunabhängig, sie treten meist kurz nach Therapiebeginn auf [4]. Warum paradoxe Reaktionen auftreten, das heisst das gleiche Medikament bei Patienten mit gleichem Anfallstyp und Anfallssyndrom in einer Gruppe zur Anfallsfreiheit und in einer anderen zur Anfallszunahme führt, ist völlig unklar. Der Vorgang kann nicht auf pharmakokinetische Faktoren, Interaktion mit anderen Medikamenten, toxische Dosis des verwendeten Medikaments, akute anderweitige Erkrankung oder eine progrediente neurologische Erkrankung zurückgeführt werden [8].

C. Auswahl eines für das Epilepsiesyndrom ungeeigneten Medikamentes

Die nicht korrekte Klassifikation des Anfallstyps und des zugrunde liegenden Epilepsiesyndroms kann zum Einsatz eines nicht optimalen Medikamentes führen [9]. Die klinische Anfallsmanifestation kann mitunter irreführend sein: Patienten mit idiopathischen generalisierten Anfällen, zum Beispiel mit Aufwach-Grand mal, können einen lateralisierten Anfallsbeginn mit Versivbewegung zeigen. Dies kann als fokaler, sekundär generalisierter Anfall interpretiert und entsprechend mit einem primär für fokale Anfälle bevorzugten Medikament behandelt werden. Das kann zwar eventuell die

generalisiert tonisch-klonischen Anfälle (GTKA) kontrollieren, aber auch zu Myoklonien oder Absencen führen [10] (**Tabelle 1**). Bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) werden die typischen Myoklonien oft nicht spontan erwähnt oder vom Arzt nicht explizit erfragt. Sie werden immer wieder als fokal motorische Anfälle [11] oder Tremor fehlinterpretiert. Klassische Absencen, vor allem in Kombination mit oralen Automatismen, können mit fokalen Anfällen temporalen Ursprungs verwechselt werden.

EEG-Muster führen gelegentlich ebenfalls zu einer Fehlklassifikation:

Es gelingt, von den kindlichen Absencen abgesehen, nur selten, dass vor Therapiebeginn bei einem Patienten ein habitueller Anfall elektroenzephalographisch erfasst werden kann. Die Wahl der Therapie stützt sich meist auf die klinischen Daten aus Anfallsbeschreibung und EEG. Bei fokalen Anfällen zeigt das Standard-EEG nicht selten einen unauffälligen oder unspezifischen Befund. Im Gegensatz dazu kann das EEG bei Patienten mit generalisierten Anfällen, vor allem bei Absencen und JME, fokale Veränderungen („Sharp Wave“) aufweisen und somit Verwirrung stiften.

D. Antiepileptika-induzierte Enzephalopathie

Eine Anfallsexazerbation kann ein Hinweis für eine AE-induzierte Enzephalopathie sein, die vor allem unter Behandlung mit Valproinsäure (VPA), aber auch bei Therapie mit Phenobarbital (PB), Carbamazepin (CBZ), Vigabatrin (VGB), Tiagabin (TGB), Lamotrigin (LGT) und Zonisamid (ZNS) auftreten kann [5]. Eine VPA-induzierte reversible, dosisunabhängige Enzephalopathie mit und ohne begleitende Hepatopathie und Hyperammonämie [4] entwickelt sich häufig innerhalb der ersten Behandlungswochen, kann aber auch mit Verzögerung auftreten. Kombinationstherapien aus VPA und TPM [12] führten ebenfalls wiederholt zur Enzephalopathie [13]. Als zugrunde liegender Mechanismus werden ein synergistischer VPA-TPM-Effekt auf den Ornithin-Metabolismus der Leber diskutiert, der zur Hyperammonämie führt beziehungsweise eine individuelle Überempfindlichkeit auf die Substanz TPM [13].

E. „Prädestinierte“ Patientengruppen

Manche Patientengruppen scheinen ein höheres Risiko für eine medikamentös bedingte Anfallsverschlechterung zu tragen. Dies trifft vor allem auf Patienten mit idiopathisch generalisierten, d.h. genetisch determinierten Epilepsien (Absencen, JME, GTKA, Myoklonien; **Tabelle 2**) zu, aber auch für Patienten mit atypischen EEG-Mustern, mehreren Anfallstypen, kognitiver Beeinträchtigung und Verhaltensauffälligkeiten [14].

F. Wirkmechanismen und spezifische Medikamenteneffekte

Die Medikamentengruppen, die ausschliesslich über ein oder zwei verschiedene Wirkmechanismen in das neuronale Netzwerk eingreifen, scheinen eher zu paradoxen Effekten zu führen als Medikamente mit multiplen Wirkmechanismen (VPA, TPM).

a) Eher prokonvulsive Wirkungen erzeugen die Substanzen, die die GABA-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen wie Vigabatrin (VGB), Tiagabin (TGB) und Gabapentin (GBT). Bei der Absencenepilepsie führt im Tiermodell beispielsweise die Erhöhung der GABA-Konzentration via einer Aktivierung der GABA_B-Rezeptoren zu einer Hyperpolarisation thalamischer Neurone, die wiederum die oszillatorische thalamo-kortikale Aktivität verstärken und zu verlängerten „Spike-Wave“-Komplexen führen [15].

b) Die Substanzen Carbamazepin (CBZ), Oxcarbazepin (OXC), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT) und Lamotrigin (LTG) wirken primär über eine Blockade der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle. Vor allem CBZ hat eine hohe Potenz, bei generalisierten Anfällen zu einer Auslösung von Absencen und Myoklonien zu führen (**Tabellen 1, 2**). Als weitere Mechanismen, die eine Anfallsprovokation unter CBZ-Therapie nach sich ziehen können, werden eine metabolische Entgleisung im Rahmen einer durch CBZ oder OCB induzierten Hyponatriämie [16] beziehungsweise die Akkumulation prokonvulsiver Metabolite (Epoxide) diskutiert [17]. Im Tiermodell [18] liess sich jedoch zeigen, dass CBZ nicht via der CBZ-Metabolite, sondern direkt auf den ventikulobasalen Komplex des Thalamus mittels Aktivierung der GABA_A-Rezeptoren Einfluss nimmt.

c) Toleranzentwicklung gegen ein AE führt zu einem Wirkungsverlust und auf diesem Wege zu einer Anfallszunahme. Dieses Phänomen ist nicht selten bei den Benzodiazepinen (BZ) zu beobachten. Eine Modifikation der Rezeptor-Sensitivität beziehungsweise -dichte wird diskutiert [4]. Der negative Effekt auf den Epilepsieverlauf ist eher indirekt und erst mit längerer Latenz zu erwarten.

Inadäquate Therapie verschiedener Anfallssyndrome oder welches Medikament sollte man bei welchem Epilepsiesyndrom vermeiden?

• Benzodiazepine (BZ)

Die Langzeittherapie mit Benzodiazepinen ist durch eine mögliche Toleranzentwicklung und den sedierenden Effekt limitiert. Letzteres kann sich vor allem bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom negativ bemerkbar machen, bei denen in Einzelfällen die Therapie mit

Tabelle 1: Verschlechterung von Epilepsiesyndromen durch einzelne Antiepileptika (AED) – modifiziert [8]

Medikament	Syndrom	Mögliche Verschlechterung
Benzodiazepine	Lennox-Gastaut-Syndrom	Tonische Anfälle
Carbamazepin	Absence-Epilepsien Juvenile myoklonische Epilepsie Progressive Myoklonusepilepsie	Absenzen Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus
	Rolando-Epilepsie	CSWS*** Negativer Myoklonus
Gabapentin	Absence-Epilepsien Epilepsien mit Myoklonien Progressive Myoklonusepilepsie	Absenzen Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus
	Lamotrigin	Dravet-Syndrom (SMEI*) Juvenile myoklonische Epilepsie
Oxcarbazepin	Juvenile myoklonische Epilepsie	Absenzen Myoklonische Anfälle GTKA**
	Symptomatische fokale Epilepsie Progressive Myoklonusepilepsie	Negativer Myoklonus Myoklonische Anfälle Myoklonus
Phenobarbital	Absence-Epilepsien	Absenzen bei hoher Dosis
Phenytoin	Absence-Epilepsien Progressive Myoklonusepilepsie (Ataxie)	Absenzen Zerebelläre Symptomatik
	Tiagabin	Fokale Epilepsien
Vigabatrin	Absence-Epilepsien Epilepsien mit Myoklonien Progressive Myoklonusepilepsie	Absenzen Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus

* SMEI - Severe myoclonic epilepsy in infancy

** GTKA - Generalisiert tonisch-klonische Anfälle

*** CSWS - Continuous Spikes and Waves during Slow Wave Sleep

BZ zum Absencenstatus [5, 19] beziehungsweise die intravenöse Applikation zu einem Status tonischer Anfälle geführt hat [20].

• Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin gilt als das Medikament, das am häufigsten zu einer Aggravation führt. Vor allem Patienten mit idiopathischen oder symptomatischen generalisierten Epilepsien, mit bilateral synchronen „Sharp Wave“-Komplexen im EEG haben hierfür ein erhöhtes Risiko. CBZ kann zum Neuauftreten atonischer und myokloni-

scher Anfälle, von Absencen führen, bestehende Absencen verschlechtern bis hin zum Status epilepticus [21, 22]. Vor allem Patienten mit JME reagieren besonders empfindlich auf eine CBZ-Therapie. Fehlklassifikationen bei dieser Form der idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) scheinen relativ häufig zu sein. In einer retrospektiven Studie waren 23 % (40/170 Patienten) unter der Annahme vorliegender Partialepilepsien mit CBZ oder PHT therapiert worden. Unter CBZ Behandlung (28/40 Patienten) zeigten 68 % eine Zunahme der Myoklonien bis hin zum myoklonischen Status epilepticus [23].

Eine Verschlechterung der Anfallsituation und des EEG-Befundes bei einzelnen Kindern mit einer klassischen Rolando-Epilepsie (BECTS) wurde in den 80er Jahren beschrieben [24]. Dies scheint jedoch eher die Ausnahme zu sein. In einem Kollektiv von 98 Kindern trat eine elektroklinische Verschlechterung nur einmal unter CBZ-Monotherapie und einmal unter Kombinationsbehandlung mit PB auf [25]. Als Einzelfälle wurde auch eine Anfallszunahme und gleichzeitig neu aufgetretener epileptischer negativer Myoklonus in dieser Patientengruppe beobachtet [26]. Eine Verstärkung des Aktionsmyoklonus und der myoklonischen Anfälle wurde auch bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Typ Unverricht-Lundborg) registriert [27].

• Ethosuximid (ESM)

Ethosuximid wird vor allem als Mittel gegen Absencen eingesetzt. Berichte aus den 60er und 70er Jahren liessen einen mangelnden Effekt beziehungsweise eine Zunahme generalisierter Anfälle bei dieser Patientengruppe vermuten [28, 29]. In einer retrospektiven Studie an 238 Kindern mit Absencen, die entweder mit ESX

oder VPA therapiert worden waren, fand sich allerdings kein Unterschied in der Häufigkeit an GTKA zwischen den beiden Therapiegruppen [30].

• Gabapentin (GBP)

Unter GBP-Behandlung wurde wiederholt eine Anfallszunahme von Absencen und myoklonischer Anfälle bis hin zum Status epilepticus beobachtet [9, 31]. Es handelte sich um Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie in „Add-On“-Therapie [31] beziehungsweise um eine Patientengruppe, deren idiopathisch generalisierte Epilepsie als kryptogene fokale beziehungsweise generalisierte Epilepsie fehlinterpretiert worden war [9].

• Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin ist bei IGE wirksam, kann jedoch auch eine paradoxe Wirkung aufweisen mit neu auftretenden Myoklonien beziehungsweise einer Zunahme bis hin zum myoklonischen Status bei Patienten mit JME [32] und anderen Formen idiopathisch generalisierter Epilepsien [33].

Eine Verschlechterung der Anfallsituation, vor allem der myoklonischen Anfälle, ist beim Dravet-Syndrom („SMEI - Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy“) bekannt. Guerrini [34] berichtet eine Verschlechterung der Anfallsituation und neurologischen Symptomatik bei 80 % der Kinder. In 40 % betrug die Zunahme der Anfallshäufigkeit klonischer und generalisiert tonisch-klonischer Anfälle > 50 %, bei 30 % der Kinder nahmen nur die Myoklonien deutlich zu. Ein Kind zeigte einen myoklonischen Status. Bei den meisten Patienten (14/19) verbes-

Tabelle 2: Negative Wirkung verschiedener Antiepileptika auf verschiedene Anfallstypen – modifiziert [5]

Anfallstyp	Evtl. Verschlechterung durch	Evtl. Neuauftreten durch
Absencen	CBZ, ESM, OXC, PHT, TGB, VGB, VPA	CBZ, LTG, OXC, TGB, VGB
Atypische Absencen	CBZ, OCB	CBZ, LTG, OCB, PB
Myoklonien	BZ, CBZ, LTG, LEV, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB	BZ, CBZ, GBP, LTG, PGB, VGB
Negativer Myoklonus	CBZ, LTG, PB, VPA	LTG, VPA, ZNS
Generalisierte Anfälle	CBZ, ESM, OXC, PB, TPM, VGB	CBZ, OXC

BZ - Benzodiazepine; **CBZ** - Carbamazepin; **ESM** - Ethosuximid; **GBP** - Gabapentin; **LTG** - Lamotrigin; **LEV** - Levetiracetam; **OXC** - Oxcarbazepin; **PB** - Phenobarbital; **PGB** - Pregabalin; **PHT** - Phenytoin; **TGB** - Tiagabin; **TPM** - Topiramamat; **VGB** - Vigabatrin; **VPA** - Valproinsäure; **ZNS** - Zonisamid

serte sich die Anfallsituation rasch nach Absetzen des LTG.

Einzelfallbeschreibungen berichten über reversible paradoxe Reaktionen in Kombination LTG plus VPA bei Kindern mit Rolando-Epilepsie, die mit einer reversiblen kognitiven Verschlechterung [35, 36] und einem negativen Myoklonus einherging [36]. Bei einer kleinen Gruppe erwachsener Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Unverricht-Lundborg) zeigten 3/5 eine zum Teil erhebliche Zunahme der Myoklonien [27].

• Levetiracetam (LEV)

Zu Levetiracetam liegen bisher nur wenige Berichte mit widersprüchlichen Resultaten vor. Die Erfahrungen reichen von keinerlei Verschlechterung bei fokalen Anfällen [1] über eine Anfallszunahme zwischen 8 % [37] bei erwachsenen Patienten mit pharmakoresistenten fokalen und generalisierten Epilepsien und 20,6 % in einer Altersgruppe zwischen 3 und 35 Jahren. Als negativer prädiktiver Faktor für eine Anfallsverschlechterung liess sich ein generalisiertes „Spike-Wave“-Muster im EEG eruieren [38].

• Oxcarbazepin (OXC)

Unter neu eingesetzter OXC-Medikation trat bei sechs Patienten, die initial als fokale beziehungsweise GTKA diagnostiziert worden waren, eine Anfallszunahme (Myoklonien, Absencen, Absencenstatus) auf. Diese Patienten wurden anhand des Video-EEG-Monitorings als JME (4/6), juvenile Absencenepilepsie (1/6) beziehungsweise nicht näher klassifizierte idiopathische generalisierte Epilepsie neu klassifiziert [39]. Eine paradoxe pharmakodynamische Reaktion zeigte sich bei einer kleinen pädiatrischen Patientengruppe von sechs Kindern mit fokalen Epilepsien, die auf OXC-Monotherapie mit einer Anfallszunahme (1/6), neu auftretenden Anfallstypen (Absencen, Myoklonien, GTKA; 2/6) und deutlicher Zunahme der „Spike“-Dichte beziehungsweise neu auftretenden generalisierten „Spike-Wave“-Gruppen reagierten [40]. In Einzelfällen wurde auch ein negativer Myoklonus mit resultierenden Sturzanfällen bei symptomatisch fokaler Epilepsie beschrieben [41], wie auch die Zunahme der Myoklonien bei progressiver Myoklonusepilepsie [42].

• Phenobarbital (PB)

Phenobarbital ist weltweit eines der meistgebrauchten Antiepileptika. Sein Wirkmechanismus beruht auf der GABA-Modulation am postsynaptischen Rezeptor und der Beeinflussung des Glutamats. Unter Barbiturattherapie wird eine Verschlechterung der Anfallsituation bei Lennox-Gastaut-Syndrom und myo-

klonischen Epilepsien postuliert, aber es ist nicht geklärt, ob dies ein reeller Medikamenteneffekt oder die Folge des sedativen Effektes ist. Auch die Auslösung von atypischen Absencen (Einzelfallbericht bei einem Kind mit BECTS) wurde berichtet [43].

• Phenytoin (PHT)

Obwohl Phenytoin ähnlich wie CBZ zur Blockade der Natrium-Kanäle führt, scheint die Häufigkeit der Anfallsprovokation seltener zu sein als unter CBZ-Behandlung. Bei Patienten mit JME führte Phenytoin bei 38 % (vs. 68 % unter CBZ) zu einer Zunahme der Myoklonien [23]. Bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Unverricht-Lundborg) wurde zwar keine Zunahme der Anfälle, aber eine Verschlechterung der zerebellären Symptome mit rasch progredienter Ataxie und kognitivem Abbau beobachtet [44].

• Tiagabin (TGB)

TGB blockiert die Wiederaufnahme von GABA in die Neuronen und Gliazellen. Eine Anfallszunahme generalisierter Anfälle (Absencen, Absencenstatus, Myoklonien, nonkonvulsiver Status) wird in Einzelfällen berichtet [45, 46, 47], ebenso wie über einzelne epileptische Anfälle bei Patienten, die TGB akzidentell in Überdosis [48] beziehungsweise aus anderer Indikation erhalten haben [49]. In einer Vergleichsstudie bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien in „Add-On“-Therapie mit TGB, TPM und LEV [1] zeigte sich eine Anfallszunahme >100 % bei 6,5 % der mit TGB, gegenüber 3 % der mit Placebo behandelten Patienten. Der negative Effekt war eindeutig Dosis-abhängig bei einer Tagesdosis > 48-56 mg.

• Topiramamat

TPM hat verschiedene Wirkmechanismen: Blockade der Ionenkanäle, Verstärkung der GABAergen inhibitorischen Transmission, was es ebenfalls wie VPA zu den „Breitspektrum“-Antiepileptika zählen lässt. Bezüglich Anfallszunahme liegen wenige Berichte vor: Eine Anfallszunahme wurde in 4 % bei Kindern mit West-Syndrom [50] beziehungsweise in 9 % TPM-behandelter Kinder beobachtet, wobei in dieser Arbeit die Anfallsklassifikation nicht näher erläutert wurde [51]. Eine Zunahme myoklonischer und generalisiert tonisch-klonischer Anfälle wird lediglich in einer unkontrollierten Studie bei 4/22 behandelten erwachsenen Patienten berichtet [52].

• Valproinsäure (VPA)

VPA ist ein so genanntes „Breitspektrum“-Antiepileptikum mit verschiedenen Wirkmechanismen (erhöht GABA-Level, beeinflusst Natrium- und Calcium-Kanäle). Es scheint nur selten zu einer Anfallsverschlechterung zu führen; wenn, dann meist im Zusammenhang mit einer Enzephalopathie. In einer Übersichtsarbeit analysierten Hirsch und Genton [8] 20 Publikationen über eine Anfallsverschlechterung bei 99 Patienten unter VPA-Behandlung. Nahezu alle diese Fälle traten im Rahmen von Überdosierung, Hepato- oder Enzephalopathie oder einer metabolischen Grunderkrankung (MELAS oder weitere Erkrankungen aus dem mitochondrialen Formenkreis) auf. Lediglich in einer Publikation [53], in der eine Zunahme klinischer Absenzen und der charakteristischen 3 Hz-„Spike-Wave“-Aktivität bei 8/141 Kindern mit neu diagnostizierter Absenzen-Epilepsie beobachtet wurde (reproduzierbar bei wiederholter Exposition), liessen sich keine Dosis- oder erkrankungsbedingte Faktoren eruieren. Eine paradoxe Reaktion war bei zwei weiteren Kindern mit neu diagnostizierten Absenzen innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn mit VPA in niedriger Dosis in Form eines Absenzenstatus, atonischer Anfälle, Sturzanfälle und zunehmender Desorientierung als Zeichen einer Enzephalopathie aufgefallen. Die Symptome waren nach Absetzen der Medikation reversibel [54]. Zusammengefasst kommen Hirsch und Genton zu dem Schluss, dass VPA abgesehen von den oben genannten Faktoren per se nicht zu einer Aggravation aufgrund pharmokodynamischer Mechanismen führt.

• Vigabatrin (VGB)

Als wesentlicher Wirkmechanismus des VGB gilt die irreversible Inhibition der GABA-Transaminase mit daraus resultierendem GABA-Anstieg. Bei Kindern mit generalisierten Epilepsien kann der Einsatz von VGB zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit bis zum Absenzenstatus beziehungsweise Status myoklonischer Anfälle führen [9, 21]. VGB, wie auch die anderen GABA-ergen AE, sollten auch bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie vermieden werden, da sie zu einer Zunahme des Aktionsmyoklonus und der myoklonischen Anfälle führen können [55]. Bei einzelnen Krankheitsbildern wie dem Angelman-Syndrom (Provokation myoklonischer Anfälle, myoklonisch-astatischer Anfälle und Absenzen) [56] und der „Nicht-ketotischen Hyperglyzinämie“, einer seltenen Erkrankung des Glyzinstoffwechsels mit dominierender epileptischer Enzephalopathie, kann VGB zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes führen [57].

Fall K.G.

Initial schien die Wahl des ersten Medikamentes aufgrund der klinischen Anfallsbeschreibung und des EEG-Befundes (ipsilateral zur Klinik) korrekt zu sein. Der primäre Einsatz von Vigabatrin war aufgrund des Nebenwirkungsspektrums (konzentrische Gesichtsfelddefekte) nicht diskutiert worden. Bei der Grunderkrankung TSC zählt diese Substanz vor allem beim Auftreten infantiler Spasmen als Mittel der ersten Wahl. Spasmen sind bei K.G. nie beobachtet oder mittels Video-EEG-Dokumentation erfasst worden. Die Entscheidung für den Einsatz von VGB erfolgte aufgrund des EEG-Befundes (Hemihypsarrhythmiepattern).

Wie lässt sich das Risiko einer Aggravation vermindern?

• Wahl eines geeigneten Antiepileptikums

Die Bevorzugung von „Breitspektrum“-Antiepileptika (zum Beispiel LTG, LEV, TPM, VPA) mit Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Anfällen kann das Risiko einer paradoxen Medikamentenwirkung reduzieren, sofern dies aufgrund der Nebenwirkungsspektren und aus Kostengründen vertretbar ist. Medikamente mit verschiedenen neuronalen Angriffspunkten scheinen seltener zu einer Aggravation zu führen als solche mit einem selektiveren Wirkmechanismus.

• Bestmögliche Klassifikation der Anfälle und der Epilepsiesyndrome

Am häufigsten wurde eine Anfallsverschlechterung bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Anfällen dokumentiert, die mit vor allem bei fokalen Anfällen wirksamen Medikamenten behandelt wurden. Eine exakte Anfallsklassifikation allein aufgrund der Anfallsbeschreibung oder interiktaler EEG-Daten ist nicht immer einfach: Absenzen können mit komplex fokalen Anfällen verwechselt, Myoklonien bei JME als fokale Anfälle fehlinterpretiert werden. Ein höheres Risiko für eine Aggravation besteht bei schweren, pharmakoresistenten Epilepsien, die eine Polytherapie aus zwei oder mehreren Medikamenten nach sich ziehen und die Pharmakodynamik schwerer zu steuern ist. Aber auch eine korrekte Klassifikation kann eine Aggravation oder paradoxe Reaktion nicht immer verhindern [40].

Schlussfolgerung

Das Bewusstsein, dass die medikamentöse Anfallsbehandlung bei einigen Patienten zu einer Verschlechterung der Anfallssituation führen kann, und die

Berücksichtigung entsprechender Risikofaktoren können dazu beitragen, diese Phänomene zu minimieren. Jedoch auch bei sorgfältiger Klassifikation der Anfallsformen und des zugrunde liegenden Epilepsiesyndroms werden idiosynkratische und paradoxe Reaktionen bei einzelnen Patienten auftreten, ohne dass sich dafür hinreichende pharmakodynamische Erklärungen finden lassen. Diese Ereignisse sollten jedoch gut dokumentiert werden. Es wäre wünschenswert, dass in Therapiestudien neuer AE diese Reaktionsmöglichkeit gezielt in die Dokumentation aufgenommen und untersucht wird. Auch wenn nur wenige Evidenz-basierte Daten vorliegen, sollte der/die betreuende Arzt/Ärztin bei seinen/ihren Bemühungen durch die Therapie mit Antiepileptika die gewünschte Anfallsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen, nicht die Möglichkeit aus dem Auge verlieren, dass mit der Therapie auch ein gegenteiliger Effekt ausgelöst werden könnte. In diesem Sinne ist auch die Stellungnahme von P. Genton zu werten: "Patients are usually aware of aggravation before their doctors: we should listen carefully to their complaints, and pay particular attention when they manifest a „dislike“ of the drug they have been given"[14].

Referenzen

- Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials. *Neurology* 2002; 59: 79-83
- Somerville ER. Seizure aggravation by antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 289-296
- Guerrini R, Belmonta A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S2-10
- Sazgar M, Bourgeois B. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-234
- Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 133-139
- Seymour JF. Carbamazepine overdose. Features of 33 cases. *Drug Saf* 1993; 8: 81-88
- Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 81-90
- Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. Does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003; 17: 633-640
- Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2006; 129: 1281-1292
- Genton P, McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S26-S29
- Rémi J, Stoyke C, Noachtar S. Die juvenile myoklonische Epilepsie wird häufig inadäquat behandelt. *Epileptologie* 2008; 21: 2-5
- Hamer HM, Knake S, Schomburg U et al. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54: 230-232
- Latour P, Biraben R, Polard E et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? Or both? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 193-203
- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80
- Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G et al. Enhancement of spike wave discharges by GABA-mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett* 1984; 44: 91-94
- Asconapé J, Lancman M, Oles K. Carbamazepine-related hyponatremia: risk factors and clinical consequences. *Epilepsia* 1996; 37: 152
- So EL, Ruggles KH, Cascino GD et al. Seizure exacerbation and status epilepticus related to carbamazepine-10,11-epoxide. *Ann Neurol* 1994; 35: 743-746
- Liu L, Zheng T, Morris MJ et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. *JPET* 2006; 319: 790-798
- Alvarez N, Hartford E. Epileptic seizures induced by clonazepam. *Clin Electroencephalog* 1981; 12: 57-65
- Tassinari CA, Dravet C, Roger J et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972; 13: 421-435
- Yang MT, Lee WT, Chu LW, Shen YZ. Anti-epileptic drug-induced de novo absence seizures. *Brain Dev* 2003; 25: 51-56
- Benabadis S, Tatum W, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003; 61: 1793-1795
- Genton P, Gelisse P, Thomas P et al. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55: 1106-1109
- Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 1986; 27: 706-710
- Corda D, Gelisse P, Genton P et al. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 754-759
- Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P et al. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 50-58
- Genton P, Gelisse P, Crespel A. Lack of efficacy and potential aggravation of myoclonus with lamotrigine in Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2006; 47: 2083-2085
- Haas AML, Kiulman M. Ethosuximide (α -ethyl- α -methylsuccinimide) and grand mal. *Epilepsia* 1964; 4: 90-96
- Todorov AB, Lenn NJ, Gabor AJ. Exacerbation of generalized non-convulsive seizures with ethosuximide therapy. *Arch Neurol* 1978; 35: 389-391
- Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelle H et al. Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? *Neuropediatrics* 2007; 38: 83-87
- Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479-481
- Biraben A, Allain H, Scarabin JM et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55: 1758
- Crespel A, Genton P, Berramane M et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65: 762-764
- Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512
- Catania S, Cross H, de Sousa C et al. Paradoxical reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1999; 40: 1657-1660
- Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P et al. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 373-375
- Auriel E, Chistik V, Blatt I et al. Efficacy and safety of levetiracetam (kep-

- pra) add-on treatment in adult patients with refractory epilepsy in two tertiary centers. *Harefuah* 2007; 146: 269-271
38. Goldstein JL, Trevathan E, Arnold ST et al. Levetiracetam: exacerbation of epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 7): 254-255
39. Gelisse P, Genton P, Kuate C et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45: 1282-1286
40. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48: 2116-2120
41. Hahn A, Fischenbeck A, Stephani U. Induction of epileptic negative myoclonus by oxcarbazepine in symptomatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 271-274
42. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P et al. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg-disease. *Epilepsia* 2008; 49: 549-556
43. Hamano SI, Mochizuki M, Morikawa T. Phenobarbital-induced atypical absence seizures in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure* 2002; 11: 201-204
44. Eldrige R, Iivanainen M, Stern R et al. "Baltic" myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet* 1983; 2: 838-842
45. Knake S, Hamer HM, Schomburg U et al. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 1999; 8: 314-317
46. Skardoutsou A, Voudris K, Vagiakou EA. Non-convulsive status epilepticus associated with tiagabine therapy in children. *Seizure* 2003; 12: 599-601
47. Koepf MJ, Edwards M, Collins J et al. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005; 46: 1625-1632
48. Kazzi ZN, Jones CC, Morgan BW. Seizures in a pediatric patient with tiagabine overdose. *J Med Toxicol* 2006; 2: 160-162
49. US Food and Drug Administration: Public Health Advisory. Seizures in patients without epilepsy being treated with Gabitril (tiagabine). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gabitril.htm>. Accessed February 23, 2006
50. Korinthenberg R, Schreiner A. Topiramate in children with West syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 302-306
51. Shechter T, Shorer Z, Kramer U et al. Adverse reactions of topiramate and lamotrigine in children. *Pharmacoepidem Drug Safe* 2005; 14: 187-172
52. Rogers SJ, Szabo CA, Hartig JL et al. Topiramate in the treatment of primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 7): 219
53. Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U et al. Absence seizure aggravated by valproic acid. *Epilepsia* 2001; 42: 941-943
54. Shahar E, Andraus J, Sagie-Lerman T et al. Valproic acid therapy inducing absence status evolving into generalized seizures. *Ped Neurol* 2001; 26: 402-404
55. Medina MT, Martinez-Juarez IE, Duron RM et al. Treatment of myoclonic epilepsies of childhood, adolescence, and adulthood. *Adv Neurol* 2005; 95: 307-323
56. Kuenzle C, Steinlin M, Wohlrab G et al. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: 1213-1215
57. Tekgul H, Serdaroglu G, Karapinar B et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2006; 21: 82-84

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Gabriele Wohlrab
 Neuropädiatrische und Neurophysiologische Abteilung
 Universitäts-Kinderspital
 Steinwiesstrasse 75
 CH 8032 Zürich
 Tel. 0041 44 266 75 92
 Fax 0041 44 266 71 65
gabriele.wohlab@kispi.uzh.ch