

Dominique Flügel

Neurologische Klinik, Kantonsspital St Gallen

Zusammenfassung

Symptomatische Anfälle sind Folge einer ZNS-Schädigung und lassen sich nach dem zeitlichen Zusammenhang in akut symptomatische Anfälle (Zeitpunkt meistens bis zu 7 Tagen nach Schädigung) oder unprovokierte Anfälle (> 7 Tage) unterscheiden. Die Unterscheidung ist insofern wichtig, als das Rezidivrisiko und damit auch die Entwicklung zu einer Epilepsie unterschiedlich sind. Frühfälle haben ein geringeres Rezidivrisiko. Ursachen akut symptomatischer Anfälle sind nicht selten metabolische Entgleisungen, Medikamentenintoxikationen und Alkoholentzug. Bei Anfällen im Rahmen von Schlaganfällen, Blutungen und Traumata sollte zwischen akut symptomatischen (provokierten) Anfällen und unprovokierten Anfällen unterschieden werden, während Anfälle mit zugrunde liegenden Tumoren und degenerativen Erkrankungen unprovokierte Anfälle sind.

Epileptologie 2013; 30: 232 – 242

Schlüsselwörter: Epilepsie, Anfälle, symptomatisch, Epidemiologie, unprovokierter Anfall

Epidémiologie des crises d'épilepsie symptomatiques

Les crises symptomatiques sont la conséquence d'une lésion du système nerveux central (SNC) et sont classées selon leur lien chronologique avec l'accident en crise symptomatique aiguë (crise survenant le plus souvent jusqu'à sept jours après la lésion) ou en crise non provoquée par une lésion (> 7 jours). La différence est importante à cet égard, en effet, le risque de récurrence et donc également le développement d'une épilepsie sont différents. Les cas de survenue précoce ont un faible risque de récurrence. Il n'est pas rare que les causes d'une crise symptomatique aiguë soient dues à un déséquilibre métabolique, une intoxication médicamenteuse et un sevrage alcoolique. En cas de crise dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral (une apoplexie), d'une hémorragie et d'un traumatisme, il faut distinguer les crises aiguës symptomatiques (provoquées) des crises non provoquées, tandis que les crises dues à la présence d'une tumeur et d'une maladie dégénérative sont des crises non provoquées.

Mots clés : épilepsie, crises, symptomatiques, épidémiologie, crises non provoquées

Epidemiology of Symptomatic Seizures

Symptomatic seizures are seizures occurring in temporal relationship with a CNS lesion. In acute symptomatic seizures the time span between the CNS lesions and the seizures is usually up to 7 days. In contrast, unprovoked seizures occur beyond the interval estimated for the occurrence of acute symptomatic seizures. This differentiation is important since prognosis of acute symptomatic seizures differs from unprovoked seizures. The risk of seizure recurrence is lower in acute symptomatic seizures. Causes of acute symptomatic seizures are e.g. metabolic or toxic conditions or alcohol withdrawal. It is important to differentiate between acute symptomatic and unprovoked seizures in stroke, intracerebral haemorrhage and traumatic brain injury. Seizures associated with tumors and degenerative diseases are generally considered unprovoked (progressive) symptomatic seizures.

Key words: Symptomatic seizures, epidemiology, acute symptomatic seizure, unprovoked seizure, epilepsy

Definition

Symptomatische Anfälle lassen sich in **akut symptomatische** und in **unprovokierte symptomatische Anfälle** unterteilen. Beiden liegt eine ZNS-Schädigung zugrunde, die entweder metabolisch, toxisch, strukturell oder entzündlich ist.

Akut symptomatische Anfälle treten dabei direkt oder in sehr engem zeitlichem Zusammenhang mit den Anfällen auf. Synonym gebrauchte Ausdrücke wie reaktive, situationsbezogene oder provozierte Anfälle sollen zugunsten von akut symptomatischen Anfällen vermieden werden [1]. Der Begriff „Gelegenheitsanfälle“ ist auch nicht synonym zu akut symptomatischen Anfällen, da er auch Anfälle umfasst, die nicht zu den akut symptomatischen Anfällen gerechnet werden, wie Anfälle, die durch unspezifische Faktoren wie zum Beispiel Schlafentzug ausgelöst werden.

Bei den **unprovozierten symptomatischen Anfällen** liegt kein zeitlicher Zusammenhang mit der Schädigung vor, oder der Zeitpunkt des Anfalls liegt ausserhalb des für die akut symptomatischen Anfälle definierten Zeitraums. Die zugrunde liegende Läsion der unprovozierten Anfälle kann entweder statisch sein („remote symptomatic seizure“), wie zum Beispiel ein Defekt nach zurückliegendem Trauma oder einer Ischämie, oder eine progressive Läsion beinhalten, wie degenerative Erkrankungen oder Tumoren.

Im Rahmen von Bemühungen, die Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Syndromen zu überarbeiten, wurde auch ein Vorschlag gemacht, die Definition der akuten symptomatischen Anfälle zu revidieren [1].

Zeitliches Intervall

Akut symptomatische Anfälle treten bei Schlaganfällen [2] zerebraler Hypoxie, intra-kraniellen Operationen [3] und traumatischen Hirnverletzungen [3] **innerhalb der ersten 7 Tage** auf [1].

Bei den **traumatischen Hirnverletzungen** ist für die akut symptomatischen Anfälle auch ein **längeres Zeitintervall ausserhalb der 7 Tage** im Fall von **subduralen Hämatomen** ohne erweiterbares Trauma akzeptiert. Bei **Infektionen des zentralen Nervensystems** sind auftretende Anfälle auch **ausserhalb des 7-Tages-Intervall** als akut symptomatisch zu bezeichnen, wenn gleichzeitig **klinische oder Laborbefunde einer Entzündung** vorliegen. Bei **multipler Sklerose** sollen **akut symptomatische**

- 61/100000/Jahr geschätzt werden [5, 6]. Die Inzidenz der unprovozierten Anfälle war in der Studie von Hauser etwa 33 % höher als die einer Epilepsie [6]. Die Unterscheidung zwischen akut symptomatischen und unprovozierten Anfällen ist insofern von Bedeutung, da Rezidivneigung und damit Behandlungsindikation verschieden sind [7, 8]. Während das Rezidivrisiko nach 10 Jahren „follow up“ bei den akut symptomatischen Anfällen bei 18,7 % liegt, haben unprovozierte Anfälle ein Rezidivrisiko von 64,8 % [7]. Ein erster akuter symptomatischer Anfall wirkte sogar protektiv vor weiteren Anfällen [7].

Bedeutung der zugrunde liegenden zerebralen Schädigung

Im Folgenden sollen Inzidenz von symptomatischen Anfällen bei verschiedenen zugrunde liegenden ZNS-Schädigungen betrachtet werden.

Akut symptomatische Anfälle bei metabolischen Störungen:

Entscheidend für das Auftreten von Anfällen sind weniger die absoluten Konzentrationen, sondern vielmehr die Geschwindigkeit, mit der die Veränderung von Laborwerten erfolgt [9]. Eine akut auftretende Hyponatriämie ist zum Beispiel viel eher symptomatisch als eine sich langsam entwickelnde chronische

Tabelle 1: Vorschlag von kritischen Laborwerten, die akute symptomatische Anfälle auslösen können (adaptiert nach Beghi et al. [1])

Blut-Chemie	Hypo-	Hyper-
Glucose	<2,0 mmol/l (36 mg/dl)	>25 mmol/l (450 mg/dl) mit Ketoazidose
Natrium	<115 mmol/l (5mg/dl)	
Calcium	<1,2 mmol/l (5 mg/dl)	
Magnesium	<0,3 mmol/l (0,8 mg/dl)	
Blut-Harnstoff-Stickstoff		>35,7 mmol/l (100 mg/dl)
Kreatinin		>884 µmol/l (10 mg/dl)

Anfälle als erstes Symptom auftreten, oder **innerhalb von 7 Tagen** nach einem Schub [1].

Akut symptomatische und unprovozierte Anfälle zeigen eine ähnliche Altersverteilung mit Häufung in den frühen Lebensjahren und im höheren Alter. Die Inzidenz von akut symptomatischen Anfällen liegt bei 29 - 39/100000/Jahr [4, 5], im Vergleich zu den unprovozierten Anfällen, die mit einer Inzidenz von 42

Hyponatriämie [10]. Beghi et al. [1] schlagen „cut offs“ von Parametern vor, die innerhalb von 24h nach einem Anfall gemessen, Hinweise für das Vorliegen akut symptomatischer Anfälle geben (siehe **Tabelle 1**). Die Werte sind dabei so gewählt, dass die Anzahl falsch positiver Werte (also Anfälle, die nicht durch eine metabolische Störung ausgelöst werden) möglichst niedrig ist. Anfälle ohne Nachweis der vorgeschlagenen Werte

sollten eher als Anfälle unbekannter Ätiologie gewertet werden.

Systematische Studien zur Häufigkeit liegen nicht vor; erschwerend kommen metabolische Störungen auch häufig nicht isoliert vor. Eine toxisch-metabolische Ursache wurde in 10 % als Ursache eines Status epilepticus [11] und bei 15 - 30 % als Ursache akut symptomatischer Anfälle von älteren Patienten gesehen [12].

Anfälle treten seltener unter Hypernatriämien als Hyponatriämien auf, das Auftreten von Anfällen unter einer Hypernatriämie ist möglicherweise mit induzierten intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen im Gehirn assoziiert [13]. Anfälle können aber insbesondere während der Rehydrierung einer Hypernatriämie auftreten [14]. Hyperkalzämien (<10,5 mg/dl) gehen auch selten mit Anfällen einher [15], dabei werden diese möglicherweise durch eine Hyperkalzämie-induzierte Vasokonstriktion und eine hypertensive Enzephalopathie ausgelöst [16]. Akute Hypokalzämien werden dagegen häufiger mit Anfällen beschrieben, vor allem als Symptom bei einem Hypoparathyroidismus [15].

In einer 12-monatigen prospektiven Studie von Patienten mit einer symptomatischen Hypoglykämie hatten 7 % Anfälle [17]. Während Anfälle unter Hypoglykämien nur selten fokal und überwiegend tonisch-klonische Grand mal-Anfälle sind, sind Anfälle, die unter einer nicht-ketotischen Hyperglykämie auftreten, vorwiegend fokal [18], bis zum Bild einer Epilepsia partialis continua [19, 20].

Fieber:

Die Temperatur für einen Fieberkrampf muss mindestens 38,5°Celsius betragen. Obwohl Fieberkrämpfe selten nach dem 5. Lebensjahr auftreten, soll es kein Alterslimit für Fieberkrämpfe im Kindesalter geben [1]. Fieberkrämpfe sind relativ häufig (2 - 4 %) bei Kindern zu sehen [21]. Das Risiko einer Epilepsie nach einem Fieberkrampf liegt zwischen 2 - 7 % [22, 23].

Alkohol und Drogen:

Anfälle sollen als akut symptomatische (Entzugs-) Anfälle bezeichnet werden, wenn sie als tonisch-klonische Grand mal-Anfälle innerhalb von 7 - 48 Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum auftreten und mit Zeichen des Entzuges (Tremor, Schwitzen oder Tachykardie) einhergehen. Anfälle, die mit exzessivem Alkoholenuss und einer Alkoholintoxikation einhergehen, sind als wahrscheinlich akut symptomatisch anzusehen. Akut symptomatische Anfälle können auch mit dem Entzug von Barbituraten und Benzodiazepinen auftreten [1].

Alkohol-assoziierte Anfälle sind häufig. Earnest und

Yarnell [24] fanden bei 472 Patienten mit Aufnahme-diagnose "Anfall", davon 63 % Männer, 41 % mit einem Alkoholmissbrauch und in 24 % war der Alkoholentzug die Ursache des Anfalls. Tartara et al. [25] untersuchten 301 Patienten mit chronischem Alkoholabusus, die zwischen 1973 - 1977 aufgenommen wurden. Von ihnen hatten 9,9 % Spätanfälle. Eine italienische Studie [26] leitete eine Inzidenz von 6,6 % von Anfällen bei Alkoholkranken in einem Jahr ab. Von den 1431 Patienten hatten 153 (10,6 %) folgende Anfälle: 21,5 % isolierte Anfälle, die nicht mit Entzug oder Alkoholintoxikation verbunden waren; 20,6 % Anfälle im Entzug und 2 Patienten einen Anfall im Alkoholexzess, 20,3 % hatten Anfälle bei einer vermutlichen Epilepsie (entweder Trauma, idiopathische Epilepsie oder zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese) oder in Kombination mit anderen Drogen. 36,6 % hatten wiederholt Anfälle, die nicht in Zusammenhang mit einer vorbestehenden Epilepsie oder mit Alkoholentzug oder -exzess standen, und die als alkoholische Epilepsie bezeichnet wurden. In einer retrospektiven Studie [27] von 140 Patienten mit Alkohol-assoziierten Anfällen waren jedoch 50 % vermutlich nicht mit einem Alkohol-Entzug assoziiert, 25,7 hatten ein aktuelles oder zurückliegendes Schädelhirntrauma, 15,7 % eine idiopathische Epilepsie, 5,7 % ein zerebrovaskuläres Ereignis und 2,9 % toxisch-metabolische Entgleisungen. Die Präsentation mit einem Status epilepticus ist nicht selten. Alldredge und Lowenstein [28] fanden bei Patienten, die mit einem Status epilepticus aufgenommen wurden, in 10,8 % Alkohol als alleinigen Auslöser.

Drogen:

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens akut symptomatischer Anfälle ist hoch beim Nachweis von Kokain- oder Crack-Metaboliten in Blut oder Urin, ferner auch beim Nachweis von Metaboliten von Pethidin, Methaqualon, Glutarimid und Amphetaminen, wenn sie exzessiv und inhaliert eingenommen werden. Eine gewisse Wahrscheinlichkeit liegt vor bei Einnahme von Halluzinogenen (Angel dust, Phenyklidin). Die Wahrscheinlichkeit bei Einnahme von Heroin oder Marijuana ist sehr niedrig bzw. fehlend [1]. Kokain-induzierte Anfälle sind in einer retrospektiven Studie von 1991 [29] mit einer Häufigkeit von 10 % beschrieben worden. Dabei waren es meistens einzelne tonisch-klonische Grand mal-Anfälle, 90 Minuten nach Einnahme von Kokain. Neu aufgetretene fokale Anfälle waren mit intrazerebralen Komplikationen (zerebrale Ischämie oder Blutung) assoziiert. Frauen waren dreimal so häufig wie Männer betroffen [29]. Die Anzahl Kokain-induzierter Anfälle ist nach einem kalifornischen Toxikologie-Register, das Anfälle, die unter Medikamenten und Drogen induziert wurden, registriert, von 21 % (1993) auf 5 % (2003) zurückgegangen [30].

Tabelle2: 2 (modifiziert nach Alldredge [31])
Häufiger eingesetzte potenziell anfallsauslösende Substanzen:

Antipsychotika	Hohes Risiko	Clozapin (3,5 %)
	Mittleres Risiko	Olanzapin (0,9 %)> Quetiapin (0,8 %)>Ziprasidon (0,5 %)> Aripiprazol (0,4 %)> Risperidon (0,3 %) [32]
	Geringeres Risiko	Haloperidol, Pimozid [33]
Bronchodilatoren	Hohes Risiko	Theophyllin: fokale eingeleitete, motorische Anfälle mit sekundärer Ausbreitung, häufig refraktär auf Antikonvulsiva und Benzodiazepine, häufiger bei Kindern < 5 Jahre, Cave: Fieberkrämpfe oder Prädisposition zu Anfällen, häufig auch unter therapeutischen Dosen, Theophyllin ist zu 53-65 % Albumin-gebunden, daher Vorsicht bei niedrigen Albuminspiegeln [34 - 37]
Antibiotika	Hohes Risiko	Penicillin (0,32 %): Anfälle 12-72 Stunden nach Einnahme, häufig Myoklonien und tonisch klonische Grand mal-Anfälle, Risikofaktor: Niereninsuffizienz [38] Carbapeneme: Imipenem (3,8 %-5,2) [39], dosisabhängig: bei niedriger Dosis <1 % [40], Imipenem >Meronem, Cave: Interaktion der Carbapeneme mit Valproat (Spiegel von VPA sinken um 73-90 %, Halbwertszeit von VPA fällt um 50-80 %) [41, 42]
	Mittleres Risiko	Isoniazid Mefloquin
Antidepressiva	Hohes - Mittleres Risiko	Maprotilin (0,4 %), Clomipramin, Imipramin(1-2 %), Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin Bupropion (0,3-0,8 %) [43]
	Geringes Risiko	Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), z.B. Fluoxetin und Paroxetin 0,1 %, Sertralin 0-0,2 % Venlafloxin (SSNRI) 0,26 %, Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum) 0,04 % und MAO-Hemmer
Tramadol	Mittleres Risiko	In therapeutischer Dosis Anfallsrate <1 %, 2-6fach erhöhtes Risiko bei Co-Morbidität oder Co-Medikation oder mit Alkohol Bei Überdosierung Anfälle in 1/3 (- 50 % in einem 3-jährigen Beobachtungszeitraum) mit Mindestdosis von 200-300mg, tonisch klonische Anfälle, i.d.R. in den ersten 6 - 24 Stunden nach Einnahme, seltener multiple Anfälle [44, 45]
	Niedriges Risiko	Baclofen Antihistaminika Lokalanästhetika Antivirale Therapie

Medikamenten-induzierte Anfälle:

Medikamenten-induzierte epileptische Anfälle sind seltener als im Allgemeinen angenommen. So wurden in einer prospektiven Untersuchung von Nebenwirkungen bei 32812 stationären Patienten 26 Medikamenten-induzierte Anfälle registriert (0,08 %) [46]. Messing et al. [47] fanden während einer 10-jährigen Studienperiode bei 1,7 % Medikamenten-induzierte Anfälle, davon hatten 15 % einen Status epilepticus.

Das Auftreten von Anfällen ist natürlich nicht nur von der intrinsischen Epileptogenität, der Dosis und dem Darreichungsweg des Medikamentes abhängig, sondern auch von Faktoren des Patienten, die zu einer vermehrten Toxizität des Medikamentes führen, sowie den häufig nicht zu vernachlässigenden Interaktionen mit einer Begleitmedikation [48]. Einen Anfall auf die Einnahme eines einzelnen Medikamentes beschränken zu können, ist daher schwierig, auch fehlen aussagekräftige Daten über Anfallsereignisse unter therapeutischen Dosen. Häufig werden Anfälle im Rahmen von Intoxikationen beschrieben.

Die von Messing et al. [47] beobachteten Anfälle waren in 51 % im Rahmen von Suizidversuchen aufgetreten und in 34 % Intoxikationen von verschriebenen Medikamenten, die häufigsten anfallsauslösenden Medikamente waren psychotrope Medikamente (darunter Amitriptylin, Doxepin, Nortritptylin und Imipramin, sowie Neuroleptika wie Haloperidol), Isoniazid (das die hohe Anzahl an Tuberkulosekranken zu der Zeit widerspiegelt), Bronchodilatoren und Insulin [47].

Während Anfälle unter der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva bei Überdosis zwischen 4,1 - 8,4 % beobachtet wurden [49, 50], liegt die Rate unter therapeutischer Dosis bei 0,1 % oder weniger [51]. Das dosisabhängige Anfallsrisiko zeigt sich bei Einnahme von Trimapramin: Dosen von mehr als 200 mg führten bei 0,6 % von Patienten zu Anfällen, während unter 200 mg 0,1 % Anfälle erlitten [52].

Anfälle bei Überdosis von Trizyklika treten gewöhnlich innerhalb der ersten 3 - 6 Stunden nach Einnahme auf und sind 24 Stunden nach Einnahme eher unwahrscheinlich [53].

Das tetrazyklische Antidepressivum Maprotilin ist häufiger als die trizyklischen Antidepressiva anfallsauslösend, so wurden bei 15,6 % der Patienten unter Maprotilin Anfälle beobachtet im Vergleich zu 2,2 % bei Einnahme von trizyklischen Antidepressiva [54]. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und MAO-Hemmer haben eine niedrigere Rate, Anfälle auszulösen, die bei 0,1 liegt [55, 56]. In Tierversuchen und bei Patienten mit chronischer Epilepsie zeigt sich sogar auch ein antikonvulsiver Effekt, der zu einer Verringerung der Anfälle führte [57 - 59]. Für das SSRI Citalopram, das in der Regel in einer Dosis von 20 mg verabreicht wird, wurde die Mindestdosis, die Anfälle auslösen kann, mit 400 - 600 mg angegeben [60, 61]. Hohe Dosen, mit 20 - 260-facher täglicher Überdosis

sind notwendig, um Anfälle auszulösen [62].

Antibiotika: Penicillin und Carbapeneme werden zu den Medikamenten mit hohem Risiko, Anfälle auszulösen, gerechnet, erhöht ist das Risiko neben der Dosis vor allem bei gestörter Nierenfunktion und höherem Alter (siehe **Tabelle 2**).

Unter den Neuroleptika hat bekanntermassen Clozapin das höchste Risiko, Anfälle auszulösen (3,5 % mit einer kumulativen Inzidenz von 5 % in 1 Jahr), Olanzapine und Quetiapine haben ein Risiko von 0,9 % und Risperidon 0,3 %, wobei einige Anfälle dabei auch unter therapeutischen Dosen mit einer Hyponatriämie aufgetreten sind [48].

Tabelle 2 zeigt die anfallsauslösende Potenz einiger häufig eingesetzten Medikamente.

Hirnfarkte:

Die Inzidenz von symptomatischen Anfällen variiert in den Studien, abhängig von der Definition, so wurden akut symptomatische Anfälle (Frühanfälle) unterschiedlich mit einem Zeitraum von 24 Stunden bis zu 30 Tage definiert, von der Population (teils mit Einschluss intrazerebraler Blutungen und TIAs), der Methodik und dem Beobachtungszeitraum. Die Häufigkeit der akut symptomatischen Anfälle liegt in den meisten Studien zwischen 2 - 4,8 % [63 - 69]. In einer grossen Populationsstudie in Cincinnati mit 6044 Patienten hatten 3,1 % einen Anfall innerhalb der ersten 24 Stunden, davon 2,9 % mit Hirnfarkt, 7,9 % mit intrazerebralen Blutungen und 10,1 % mit Subarachnoidalblutung [70]. Anfälle innerhalb der ersten 24 Stunden zeigten auch häufiger Patienten mit einem hämorrhagischen Infarkt (57 %) im Vergleich zu den Patienten mit ischämischen Hirnfarkt (40 %) in der Studie von Bladin et al. [66].

Die Häufigkeit von unprovokierten Anfällen (Spätanfällen) liegt zwischen 3 - 4 % [67, 67, 71, 66, 72, 63, 69]. In der populationsbezogenen Rochester-Studie mit einem Beobachtungszeitraum bis zu 30 Jahren war die kumulative Wahrscheinlichkeit eines unprovokierten Anfalls 3 % im 1. Jahr, 4,7 % nach 2 Jahren, 7,4 % nach 5 und 8,9 % nach 10 Jahren [71]. Ein etwas höheres Risiko von 11 % in den ersten 5 Jahren zeigte das Oxford Stroke-Register [67]. In der Seizure after Stroke-Studie (SASS) hatten Patienten mit unprovokierten Anfällen in 55 % erneut Anfälle, bei hämorrhagischen Infarkten in 100 % und damit gleichbedeutend mit einer symptomatischen Epilepsie [66]. Der Beobachtungszeitraum war durchschnittlich 9 Monate. Studien mit längerem „follow up“ wie die Populations-bezogene Rochester-Studie [71] zeigten eine Wahrscheinlichkeit von 90 %, nach einem unprovokierten Anfall innerhalb von 4,5 Jahren eine Epilepsie zu bekommen.

Die Häufigkeit einer Epilepsie nach Schlaganfällen wird mit 2 - 4 % angegeben [67, 73 - 75]. Das Risiko einer Epilepsie wird nach akut symptomatischen Anfällen mit 30 %, im Vergleich zu 50 % nach provozierten

Anfällen angegeben [76].

Die Risikofaktoren für das Auftreten akut symptomatischer Anfälle sind nach den Studien nicht einheitlich und zum Teil widersprüchlich. Am häufigsten werden kortikale Lokalisation, Infarkte im vorderen Stromgebiet und hämorrhagischer Schlaganfall genannt [66, 67, 71, 77 - 79], einige Autoren fanden auch jüngeres Alter, Schwere der neurologischen Beeinträchtigung, Komplikationen eines Schlaganfalles, frühere sowie multiple Computertomographie-Läsionen und prä-morbides höheres Ausmass einer Behinderung nach Schlaganfall (Rankin score ≥ 1) als prädiktive Faktoren für Anfälle [63, 66, 70, 80 - 82].

Risikofaktoren für unprovizierte Anfälle entsprechen teils denen der akut symptomatischen Anfälle. So werden vor allem hämorrhagischer Schlaganfall [66, 83], Grösse des Infarktes [63], kortikale und supratentorielle Lokalisation [82, 84], multiple CT-Läsionen [82] und Frühfälle als prädiktive Faktoren für das Auftreten von unprovizierten Anfällen genannt [63, 71]. Eine kardioembolische Ursache eines Hirninfarktes stellt hingegen in der Mehrzahl der Studien keinen Risikofaktor für Anfälle dar [66].

Anfälle sind meistens fokale Anfälle, seltener generalisiert [63, 66, 68], ein Status epilepticus wird mit einer Häufigkeit von 0,6 - 0,9 % beschrieben [85, 80], dabei waren in einer Untersuchung 1/3 der Status non-convulsiv [85]. Grand mal-Status sind seltener mit 0,2 % bei akuten Schlaganfällen im Vergleich zu 0,3 % bei Blutungen [86]. Das zeitgleiche Auftreten von einem Status mit einem Schlaganfall ist nicht als Risikofaktor für eine spätere Epilepsie zu sehen [85].

Intrazerebrale Blutungen:

Die Inzidenz von Anfällen bei Blutungen ist sehr viel häufiger als nach ischämischen Schlaganfällen. So liegt die Häufigkeit von akut symptomatischen Anfällen bei intra-zerebralen Blutungen zwischen 14 - 16 % [68, 87]. Anfälle, die zeitgleich mit der Blutung auftreten, wurden bei 7 % gesehen [87]. Unprovizierte symptomatische Anfälle wurden mit einer Inzidenz von 4/100 Personenjahren und häufiger mehr als 9 Monate nach einer Blutung beobachtet [88]. Das kumulative Risiko einer Epilepsie ist nach Blutungen zweifach so hoch wie nach zerebralen Ischämien [89].

Risikofaktor für Anfälle ist vor allem kortikale Lokalisation [87]. Kortikale Lokalisation, eine frühere Blutung, jüngeres Alter und Schwere des neurologischen Defizits bei Aufnahme waren Faktoren, die Anfälle, welche zeitgleich mit Beginn der Blutung auftreten, beeinflussten [87]. Grösse der Blutung oder Blut im Liquorraum sind keine entscheidenden Risikofaktoren [66], jedoch lobäre Mikroblutungen im MRI, die vielleicht einen Hinweis auf eine zerebrale Amyloidangiopathie geben können [88]. Ferner wird eine Ausbreitung von Blut in den Subarachnoidalraum mit häufigeren Anfällen assoziiert [90].

Subarachnoidalblutungen (SAB):

Anfälle mit Auftreten der Blutung werden bei 7,8 % und unprovizierte symptomatische Anfälle bei 5 - 14 % berichtet, auch hier variiert die Definition von akut symptomatischen (Früh-) und unprovizierten Spätanfällen in den Studien [91, 92]. Symptomatische Anfälle innerhalb der ersten 6 Wochen waren mit einer Rezidivblutung assoziiert [91, 92]. Anfälle zu Beginn der Blutung waren mit Spätanfällen assoziiert und ein Prädiktor für ein schlechteres „outcome“ [91]. Nach einer Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial ISAT) [93], in der 2143 Patienten mit einer SAB, die sowohl für ein operatives Clipping als auch für ein endovaskuläres Coiling geeignet waren, zu einem der beiden Verfahren randomisiert wurden, war das Risiko eines Anfalls in der endovaskulären Gruppe signifikant niedriger mit 3,3 % nach 1 Jahr und 6,4 % nach 5 Jahren im Vergleich zur operativen Gruppe mit einem Risiko von 5,2 % nach 1 Jahr und 9,5 % nach 5 Jahren. Eine SAB aus der Arteria cerebri media war in beiden Gruppen mit einem höheren Anfallsrisiko verbunden. Weitere Faktoren, die das Anfallsrisiko erhöhten, waren jüngeres Alter (< 50 Jahre) und Schwere des neurologisches Defizits, während Shunteinlage und externe Ventrikelanlage keine prädiktiven Risikofaktoren waren [93].

Zerebrale Venen- und Sinusthrombosen:

Sinusthrombosen gehen häufig mit Anfällen einher und führen dabei als erstes Symptom nicht selten zur Diagnose. So fanden Ferro et al. [94] in einer Multizenterstudie mit 624 Patienten bei 39 % Anfälle vor der Diagnosestellung, und 6,9 % hatten Anfälle innerhalb der ersten beiden 2 Wochen nach Aufnahme. Von diesen waren 60 % bereits Rezidivanfälle von den ganz frühen Anfällen, die mit Diagnose der Sinusthrombose auftraten. Auch Masuhr et al. [95] fanden bei 44 % von 194 Patienten mit zerebraler Venenthrombose Anfälle innerhalb der ersten beiden 2 Wochen.

Die Anfälle waren bei Masuhr et al. [95] und Ferro et al. [94] überwiegend sekundär generalisierte Anfälle, ein Status epilepticus wurde unterschiedlich häufig gesehen. Während Masuhr et al. bei fast 13 % einen Status epilepticus beobachtete (davon 4,7 % sekundär generalisiert), fanden Ferro et al. [94] nur bei 0,5 % einen konvulsiven Status epilepticus.

Supratentorielle Läsionen, kortikale Venenthrombosen und Thrombosen des Sinus sagittalis sowie zerebrale Venenthrombosen im Wochenbett waren in der Studie von Ferro et al. [94] mit den Anfällen assoziiert, die als Erstsymptom auftraten. Diese Anfälle stellten auch ein höheres Risiko für weitere Anfälle dar. Masuhr et al. [95] fanden motorisches Defizit, kortikale Venenthrombose und intrakranielle Blutung als unabhängige Risikofaktoren für Frühfälle.

Schädelhirntrauma:

Anfälle, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Trauma auftreten, werden meistens nicht in Studien eingeschlossen. Die Ansicht, dass diese Anfälle kein erhöhtes Risiko für das Auftreten späterer Anfälle haben, wird kontrovers gesehen [96].

Die Schwere der Hirnverletzung korreliert mit der Entwicklung von Anfällen. Im Allgemeinen erfolgt die Einteilung des Schädelhirntraumas in leicht, moderat oder schwer, wobei folgende Einteilung am häufigsten vorgenommen wird [97 - 100]:

Leichtes Schädelhirntrauma: keine Schädelfraktur, Bewusstlosigkeit oder posttraumatische Amnesie < 30 Minuten, oder Glasgow Coma Scale (GCS) \geq 13.

Mittelschweres Schädelhirntrauma: Schädelfraktur oder andere Verletzungen mit Bewusstlosigkeit oder posttraumatische Amnesie > 30 Minuten - 24 Stunden, oder GCS 9-12.

Schweres Schädelhirntrauma: Hirnkontusion oder intrazerebrale Blutung, posttraumatische Amnesie oder Bewusstlosigkeit > 24 Stunden, oder GCS \leq 8.

Die Inzidenz akut symptomatischer Anfälle reicht von 2,1 bis 16,9 %, abhängig vor allem von der Schwere des Schädelhirntraumas. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von akut symptomatischen Anfällen sind: akute intrazerebrale Hämatome, akute subdurale Hämatome bei Kindern, jüngeres Alter, Bewusstlosigkeit oder posttraumatische Amnesie von \geq 30 Minuten und Alkoholabhängigkeit [96].

Die Inzidenz von unprovokierten symptomatischen

Anfällen liegt zwischen 1,9 bis über 30 %. Die Inzidenz von Anfällen nach penetrierenden Verletzungen (zumeist Kriegsverletzungen) beträgt bis über 50 % [101]. Die meisten unprovokierten Anfälle treten innerhalb des ersten Jahres nach dem Schädelhirntrauma auf, wobei abhängig vom Trauma das Risiko für spätere Anfälle bis zu 10 Jahren und länger persistieren bleibt [97]. Häufige Anfälle während des 1. Jahres haben eine schlechtere Chance auf eine spätere Remission [101].

Das Risiko eines 2. Anfalls innerhalb von 2 Jahren nach einem Spätanfall beträgt 86 % [102].

Risikofaktoren für unprovokierte (Spät)anfälle sind: Schwere des Traumas, Alter \geq 65 Jahre zum Zeitpunkt des Traumas, penetrierende Wunden, bi-parietale oder multiple Kontusionen, intrakranielle Blutungen, frontale oder temporale Lokalisation der Läsionen, mehr als 5 mm betragende Mittellinienverlagerung des Gehirns, Koma-Dauer oder Länge der posttraumatischen Amnesie von mehr als 24 Stunden, Auftreten von frühen posttraumatischen Anfällen [103 - 106], wobei eine Hirnkontusion und/oder ein subdurales Hämatom der stärkste prädisponierende Faktor für das Auftreten von Spätanfällen war und auch für 20 Jahre persistierte [103]. Ein Schädelhirntrauma, das mit Alkohol assoziiert ist, und psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese wurden auch als begünstigende Faktoren für das Auftreten späterer Anfälle gesehen [107].

Tabelle 3: Häufigkeit von Anfällen bei primären Hirntumoren (nach Reif [108])

Tumor	Gesamthäufigkeit epileptischer Anfälle	Anfälle zu Beginn der Erkrankung/Diagnosestellung	Anfälle im Verlauf der Erkrankung
Astrozytom WHO I/II	70 % (37-90 %)	58 % (34-84 %)	12 %
Oligodendrogliome WHO II/III	79 % (47-100 %)	67 % (33-100 %)	12 %
Anaplastisches Gliom WHO III	63 % (31-94 %)	51 % (11-89 %)	12 %
Glioblastom WHO IV	43 % (26-62 %)	24 % (9-61 %)	19 %
Meningeome	49 % (36-67 %)	37 % (25-53 %)	12 %
Primäre Hirntumoren insgesamt	43-79 %	24-68 %	12-19 %

Tabelle 4: Häufigkeit von Anfällen bei Hirnmetastasen bei extrazerebralen Tumoren (nach Reif [108])

Primärtumor	Gesamthäufigkeit epileptischer Anfälle	Anfälle zu Beginn der Erkrankung/ Diagnosestellung	Anfälle im Verlauf der Erkrankung
Metastasen insgesamt	27 %	20 %	7 % (10-12 %)
Melanom	49 % (27-67 %)	21 % (18-22 %)	28 %
Lungen-Ca	30 % (29-53 %)	22 % (20-33 %)	8 %
Gastrointestinale Tumoren	23 % (21-25 %)	15 %	8 %
Mamma	16 % (16-25 %)	11 %	5 %
Ovarial-Ca	15 %		
Prostata-Ca	13 %		
Nieren-Ca	8 % (7-50 %)		
Ca with unknown primary tumor	55 %		
Tumoren ohne nachweisbare Hirnmetastasen	4 %		

Hirntumoren:

Das Auftreten von symptomatischen Anfällen bei primären Hirntumoren ist vor allem von der Art des Tumors und der Lokalisation abhängig. Anfälle treten bei niedriggradigen Tumoren häufiger auf als bei höhergradigen.

Reif et al. [108] haben eine Übersicht über die Inzidenz von Anfällen bei primären Hirntumoren und Metastasen erstellt, siehe **Tabellen 3 und 4**. Die Daten sind nach einer Literaturrecherche zwischen 1960 bis September 2007 erstellt und umfassen daher auch viele ältere Literaturangaben, sodass, wie die Autoren auch anführen, die Häufigkeit der Anfälle bei Diagnosestellung heutzutage eher niedriger als in der Tabelle anzunehmen ist, während die Häufigkeit im Verlauf der Erkrankung bei längerer Lebensdauer eher höher ist.

Im Vergleich zu den niedriggradig langsam wachsenden Tumoren, für die die Tumorgroße für das Auftreten der Anfälle eine Rolle spielt, sind die schnell wachsenden höhergradigen Tumore, die mit Anfällen einhergehen, kleiner und manifestieren sich seltener mit Anfällen und eher mit anderen neurologischen Symptomen [109]. Prädisponierende anfallsauslösende Faktoren sind supratentorielle und kortikale Lokalisation, sowie frontale, parietale und temporale Lokalisation oder auch Lokalisation in der Insula [108 - 110].

Bei den Meningeomen findet sich ein erhöhtes Ri-

siko von Anfällen bei Konvexitätsmeningeomen, parasagittaler und sphenoidaler Lage und im Bereich der olfaktorischen Rinne, sowie bei Einhergehen mit einem peritumoralen Ödem [111].

Intrazerebrale Metastasen:

Auch hier spielen Lokalisation, Histologie und Anzahl der Metastasen eine Rolle für das Auftreten von Anfällen. Die höchste Rate an Anfällen haben zerebrale Metastasen eines Melanoms, gefolgt von Bronchialkarzinomen, gastrointestinalen Tumoren und Mamma-Karzinomen (siehe **Tabelle 3**). Als Ursache für die erhöhte Inzidenz von Anfällen bei Melanomen werden höheres Einblutungsrisiko und multiple Metastasen angeführt [112].

Das Risiko, Anfälle bei einem Tumor ohne bildgebend sichtbare zerebrale Beteiligung zu erleiden, wurde bei 4 % gesehen [113].

Entzündungen:

Akut symptomatische Anfälle können in 2 - 67 % von Patienten mit einer Enzephalitis beobachtet werden, abhängig von der Enzephalitis, Startpunkt der Behandlung, Alter und möglicherweise auch vom Aus-

mass der kortikalen Entzündung [114, 115]. Prospektive Untersuchungen in ausreichenden Zahlen über Anfallsinzidenz bei den einzelnen Entzündungen sind kaum zu finden, daher werden hier nur einige in den hiesigen Breitengraden häufiger auftretende Entzündungen erwähnt.

Anfälle treten bei einer Herpesenzephalitis, meist HSV-Typ1, bei 40 - 50 % der Patienten auf [114, 116], im Verlauf entwickeln 40 - 65 % später unprovozierte Anfälle [114].

In den letzten Jahren haben die autoimmunvermittelten Enzephalitiden zugenommen, so zeigt das California Enzephalitis-Projekt [117] in der Zeit von 2007 - 2011 ein viermal häufigeres Auftreten der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Enzephalitis als der HSV-1-, West Nile Virus (WNV)- oder Varizella Zoster Virus (VZV)-Enzephalitis bei vorwiegend jungen Frauen und Kindern. Anfälle waren häufiger bei der NMDA Rezeptor-Enzephalitis (69 %) im Vergleich zur Enterovirus- (47 %), HSV-1- (29 %), VZV- (20 %) und WNV- Enzephalitis (20 %) [117].

Anfälle bei multipler Sklerose zeigen eine Prävalenz von 2,3 % und wurden vor oder mit klinischem Auftreten der Erkrankung beobachtet [118].

Bei systemischem Lupus erythematoses wurden von 519 Patienten bei 11,6 % Anfälle gesehen, davon 31,7 % mit Beginn und 68,3 % im Verlauf der Erkrankung. Hirninfarkt und Antiphospholipidantikörper titer waren mit dem Auftreten der Anfälle zu Beginn der Erkrankung assoziiert. Zu Anfallsrezidiven kam es jedoch nur bei 1,3 % der Patienten [119].

Referenzen

1. Beghi E, Carpino A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-675
2. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769-1775
3. Jennett B, Teather D, Bennie S. Epilepsy after head injury. Residual risk after varying fit-free intervals since injury. *Lancet* 1973; 2: 652-653
4. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-333
5. Loiseau J, Loiseau P, Duche B et al. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990; 27: 232-237
6. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
7. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102-1108
8. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 1): 8-12
9. Riggs JE. Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 1989; 7: 509-523
10. Daggett P, Deanfield J, Moss F. Neurological aspects of hyponatraemia. *Postgrad Med J* 1982; 58: 737-740
11. DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 4): S15-S25
12. LaRoche SM, Helmers SL. Epilepsy in the elderly. *Neurologist* 2003; 9: 241-249
13. Weiner M, Epstein FH. Signs and symptoms of electrolyte disorders. *Yale J Biol Med* 1970; 43: 76-109
14. Kahn A, Brachet E, Blum D. Controlled fall in natremia and risk of seizures in hypertonic dehydration. *Intensive Care Med* 1979; 5: 27-31
15. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 1990-1998
16. Chen TH, Huang CC, Chang YY et al. Vasoconstriction as the etiology of hypercalcemia-induced seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 551-554
17. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 1985; 17: 421-430
18. Verrotti A, Scaparrotta A, Olivieri C, Chiarelli F. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 749-758
19. Lammouchi T, Zoghalmi F, Ben SL et al. [Epileptic seizures in non-ketotic hyperglycemia]. *Neurophysiol Clin* 2004; 34: 183-187
20. Hennis A, Corbin D, Fraser H. Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 195-197
21. Berg AT, Jallon P, Preux PM. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 391-398
22. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295: 1029-1033
23. Neligan A, Bell GS, Giavasi C et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology* 2012; 78: 1166-1170
24. Earnest MP, Yarnell PR. Seizure admissions to a city hospital: the role of alcohol. *Epilepsia* 1976; 17: 387-393
25. Tartara A, Manni R, Mazzella G. Epileptic seizures and alcoholism. Clinical and pathogenetic aspects. *Acta Neurol Belg* 1983; 83: 88-94
26. Devetag F, Mandich G, Zaiotti G, Toffolo GG. Alcoholic epilepsy: review of a series and proposed classification and etiopathogenesis. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4: 275-284
27. Rathlev NK, Ulrich A, Shieh TC et al. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 824-828
28. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia* 1993; 34: 1033-1037
29. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 1991; 12: 621-626
30. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol* 2007; 3: 15-19
31. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345-354
32. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110
33. Haruyama W, Fuchigami T, Noguchi Y et al. The relationship between drug treatment and the clinical characteristics of febrile seizures. *World J Pediatr* 2008; 4: 202-205

34. Nakada T, Kwee IL, Lerner AM, Remler MP. Theophylline-induced seizures: clinical and pathophysiologic aspects. *West J Med* 1983; 138: 371-374
35. Yoshikawa H. First-line therapy for theophylline-associated seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 186: 57-61
36. Korematsu S, Miyahara H, Nagakura T et al. Theophylline-associated seizures and their clinical characterizations. *Pediatr Int* 2008; 50: 95-98
37. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997; 13: 741-762
38. Zhanel GG, Ketter N, Rubinstein E et al. Overview of seizure-inducing potential of doripenem. *Drug Saf* 2009; 32: 709-716
39. Alvan G, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995; 12: 305-313
40. Park MK, Lim KS, Kim TE et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 599-603
41. Taha FA, Hammond DN, Sheth RD. Seizures From Valproate-Carbapenem Interaction. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 279-281
42. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 575-589
43. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 17-21
44. Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nescic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 143-146
45. Lamy C, Domigo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60: 400-404
46. Porter J, Jick H. Drug-induced anaphylaxis, convulsions, deafness, and extrapyramidal symptoms. *Lancet* 1977; 1: 587-588
47. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984; 34: 1582-1586
48. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53: 568-575
49. Starkey IR, Lawson AA. Poisoning with tricyclic and related antidepressants—a ten-year review. *Q J Med* 1980; 49: 33-49
50. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumack B. Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA* 1987; 257: 521-526
51. Jick H, Dinan BJ, Hunter JR et al. Tricyclic antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 182-185
52. Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 197-201
53. Ellison DW, Pentel PR. Clinical features and consequences of seizures due to cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 5-10
54. Jabbari B, Bryan GE, Marsh EE, Gunderson CH. Incidence of seizures with tricyclic and tetracyclic antidepressants. *Arch Neurol* 1985; 42: 480-481
55. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 289-299
56. Skowron DM, Stimmel GL. Antidepressants and the risk of seizures. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 18-22
57. Vermoesen K, Massie A, Smolders I, Clinckers R. The antidepressants citalopram and reboxetine reduce seizure frequency in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 870-878
58. Igelstrom KM. Preclinical antiepileptic actions of selective serotonin reuptake inhibitors – implications for clinical trial design. *Epilepsia* 2012; 53: 596-605
59. Specchio LM, Iudice A, Specchio N et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 133-136
60. Waring WS, Gray JA, Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 861-865
46. Personne M, Sjoberg G, Persson H. Citalopram overdose – review of cases treated in Swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 237-240
61. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* 1997; 349: 1602
62. Alldredge BK. Drug-induced seizures: controversies in their identification and management. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 857-860
64. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L et al. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003; 50: 78-84
65. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57: 200-206
66. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617-1622
67. Burn J, Dennis M, Bamford J et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315: 1582-1587
68. Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994; 35: 959-964
69. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34: 141-143
70. Szafarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 974-981
71. So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350-355
72. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H et al. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 2010; 257: 1322-1326
73. Bladin CF, Bornstein N. Post-stroke seizures. *Handb Clin Neurol* 2009; 93: 613-621
74. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005; 46: 1246-1251
75. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 210-214
76. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 340-344
77. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590-1594
78. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1785-1793
79. Alberti A, Paciaroni M, Caso V et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 715-720
80. Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F et al. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 2012; 39: 45-50
81. Pezzini A, Grassi M, Del ZE et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 444-450
82. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. *J Neurol Sci* 2009; 277: 138-142
83. Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J et al. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1247-1255
84. Lamy C. [Epilepsy and stroke]. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 841-845

85. Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54: 350-354
86. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007; 7: 187-193
87. De Herdt V, Dumont F, Henon H et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011; 77: 1794-1800
88. Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N et al. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2013; 44: 1723-1725
89. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One* 2013; 8: e55498
90. Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF et al. Subarachnoid extension of primary intracerebral hemorrhage is associated with poor outcomes. *Stroke* 2013; 44: 653-657
91. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1315-1320
92. Hasan D, Schonck RS, Avezaat CJ et al. Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1993; 33: 286-291
93. Hart Y, Sneade M, Birks J et al. Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2011; 115: 1159-1168
94. Ferro JM, Canhao 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
95. 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
96. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 10): 11-17
97. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683-689
98. Hahn YS, Chyung C, Barthel MJ et al. Head injuries in children under 36 months of age. Demography and outcome. *Childs Nerv Syst* 1988; 4: 34-40
99. Marion DW. Management of traumatic brain injury: past, present, and future. *Clin Neurosurg* 1999; 45: 184-191
100. Pitkänen A, Bolkvadze T. Head Trauma and Epilepsy. In: Noebels JL et al. (eds): *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012: 1-13
101. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35: 1406-1414
102. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 835-840
103. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20-24
104. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999; 40: 584-589
105. Messori A, Polonara G, Carle F et al. Predicting posttraumatic epilepsy with MRI: prospective longitudinal morphologic study in adults. *Epilepsia* 2005; 46: 1472-1481
106. Skandsen T, Ivar LT, Fredriksli O, Vik A. Global outcome, productivity and epilepsy 3 - 8 years after severe head injury. The impact of injury severity. *Clin Rehabil* 2008; 22: 653-662
107. Vaaramo K, Puljula J, Tetri S et al. Predictors of new-onset seizures: a 10-year follow-up of head trauma subjects with and without traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; June 12. Epub ahead of print
108. Reif PS, Strzelczyk A, Ruegg S et al. [Primary brain tumors and brain metastases. Symptomatic epilepsy and driving ability – systematic review and expert opinion]. *Nervenarzt* 2010; 81: 1467-1475
109. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol* 2010; 67: 336-342
110. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44: 822-830
111. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 2000; 38: 45-52
112. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol* 1983; 1: 313-317
113. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H et al. [The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna]. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 911-916
114. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 6): 13-18
115. Bauer J, Bien CG. Encephalitis and epilepsy. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 537-544
116. Michael BD, Solomon T. Seizures and encephalitis: clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 4): 63-71
117. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 899-904
118. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6-12
119. Appenzeller S, Cendes F, Costalat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004; 63: 1808-1812

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Dominique Flügel
Neurologische Klinik
Kantonsspital St Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH 9000 St Gallen
Tel. 0041 71 4941111
Fax 0041 71 494 28 95
Dominique.Fluegel@kssg.ch